

INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO SUPERIOR E PESQUISA

CENTRO DE CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL

KALINA MARIA BARROS FERREIRA

**TRANSPLANTES DE CÉLULAS TRONCOS EM PACIENTES COM
LEUCEMIA AGUDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

RECIFE

2016

KALINA MARIA BARROS FERREIRA

**TRANSPLANTES DE CÉLULAS TRONCOS EM PACIENTES COM
LEUCEMIA AGUDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada ao Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa e Centro de Capacitação Educacional, como exigência do Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial.

Orientadora: Prof^a Dr^a Karla Melo Ferreira da Silva

RECIFE

2016

F368t

Ferreira, Kalina Maria Barros.

Transplantes de células-troncos em pacientes com leucemia aguda: uma revisão de literatura./ Kalina Maria Barros Ferreira. – Recife, 2016.

36f.:il.

Monografia: Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial – Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa. Centro de Capacitação Educacional.

Orientador(a): Dr^a. Karla Melo Ferreira da Silva.

1. Leucemias. 2. Leucemias agudas. 3. Transplante. 4. Células troncos. I. Título.

CDU: 616.155.392(043.2)

KALINA MARIA BARROS FERREIRA

**TRANSPLANTES DE CÉLULAS TRONCOS EM PACIENTES COM
LEUCEMIA AGUDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia para obtenção do grau de Especialista em Hematologia e
Hemoterapia Laboratorial.

Recife, de de 2016.

EXAMINADOR:

Nome:

Titulação:

PARECER FINAL:

RESUMO

A leucemia é definida pelo excesso de produção e evolução dos leucócitos na medula óssea, causando o acúmulo de células imaturas no sangue periférico. As leucemias são resultantes da transformação do progenitor celular, logo as linhagens linfoides ou mieloides podem ser comprometidas. Esta classificação é definida após o diagnóstico final realizado por três metodologias distintas (morfologia, imunofenotipagem e citogenética-molecular) que são recomendadas em conjunto pela Organização Mundial de Saúde (OMS). O principal objetivo desse trabalho é discutir acerca do transplante de células tronco como tratamento das leucemias agudas. Foi realizada uma revisão de literatura baseada em buscas por artigos de revistas indexadas em acervos eletrônicos como, os sites da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Bireme, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e o banco de dados da Publisher Medline (PubMed). A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) faz parte das doenças clonais do tecido hematopoiético, ocorrendo uma proliferação das células progenitoras da linhagem mielóide, especificamente os mieloblastos. A LMA afeta principalmente pessoas idosas, enquanto a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é o tipo mais comum de câncer infantil; ocorrem pelo exagerado acúmulo e proliferação das células linfóides imaturas podendo ser na medula óssea. Geralmente, o diagnóstico inicia-se a partir de uma suspeita clínica e se baseia na avaliação do sangue periférico e da medula óssea. Já existem técnicas que além de serem essenciais, são complementares obrigatórias, sendo elas: imunofenotipagem, avaliação citogenética e estudos de genética molecular. São através desses procedimentos diagnósticos que se pode definir o tipo da leucemia e orientar a terapêutica. O tratamento é feito com quimioterapia, levando-se em consideração as características clínicas, imunológicas, citogenéticas e o envolvimento ou não de outros órgãos para a escolha do protocolo mais adequado, visando à remissão da doença. Quando a quimioterapia não diminui a sobrevida livre de doença, existe uma ótima opção terapêutica para a remissão das leucemias agudas, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), mesmo tendo em alguns casos, elevada taxa de complicações.

Palavras-chave: Leucemias. Leucemias agudas. Transplantes. Células troncos.

ABSTRACT

Keywords: Leukemia is determined by the excessive production and evolution of white blood cells in the bone marrow, causing immature cells to accumulate in the peripheral blood. Leukemia results from transformation of the progenitor cells, therefore the lymphoid and myeloid lineages can be compromised. This classification is determined after the final diagnosis is done through three distinct methodologies (morphology, immunophenotyping and molecular cytogenetics) that are recommended jointly by the World Health Organization (WHO). The main objective of this work is to discuss about stem cell transplant as a treatment of acute leukemias. A literature review was conducted based on articles of magazines from electronic collections such as Virtual Health Library (VHL), Bireme, Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Publisher Medline databases. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is part of the clonal diseases of hematopoietic tissue; there is a proliferation of the myeloid progenitor cells, specifically the myeloblasts. Acute myeloid leukemia (AML) affects mainly elderly people while ALL is the most common childhood cancer; it happens because of exaggerated accumulation and proliferation of the immature lymphoid cells that might be in the bone marrow. The diagnosis generally starts from the clinical suspicion and it is based on the evaluation of the peripheral blood and the bone marrow. Besides being essential, there are techniques that are obligatory requirements, they are: immunophenotyping, cytogenetic evaluation and studies of molecular genetics. It is through these diagnostic procedures that the type of leukemia and the therapeutic orientation can be determined. The treatment uses chemotherapy, considering immunological, cytogenetic, and clinical features and the involvement or not of other organs to choose the most appropriate protocol, aiming the remission. When the chemotherapy does not decrease the probability of disease-free survival, there is a great therapeutic option to remission in acute leukemia: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), even though there are some cases with high complication rate.

Key-words: Leukemia, Acute Leukemia, Transplants, Stem Cells.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Hematopoese (Sequência da formação e maturação celular).....	14
Figura 2	LMA, presença de células blásticas e bastão de Auer.....	16
Figura 3	LLA, presença de células linfoblásticas.....	16
Figura 4	Percentual por categoria de transplantes realizados no ano de 2015.	30
Figura 5	Percentual por categoria de transplantes realizado no mês de Janeiro de 2016	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Subtipos da LMA, pela classificação da FAB.....	15
Tabela 2	Subtipos da LLA, pela classificação da FAB.....	16
Tabela 3	Classes quimioterápicas e o mecanismo de ação.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CIBMTR	Center for Internacional Bone Marrow Transplantation Research
CNCDO	Centro de Notificação Captação e Distribuição de Órgãos e Tecidos
DECH	Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
FAB	French-American-British
G	Granulocyte
GM	Granulocyte-Macrophage
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
LA	Leucemia Aguda
LDH	Lactato Desidrogenase
LLA	Leucemia Linfoide Aguda
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
M	Mielocyte
OMS	Organização Mundial da Saúde
PUBMED	Publisher Medline
REDOME	Registro Nacional de Doadores Voluntário de Medula Óssea
REREME	Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea
RNA	Ácido Ribonucléico
SCIELO	Scientific Electronic Library Online
SNC	Sistema Nervoso Central
STEM CELL	Célula Tronco
STN	Sistema Nacional de Transplantes
SUS	Sistema Único de Saúde
TCTH	Transplante de Células-Tronco Hematopoeiticas
TMO	Transplante de Medula Óssea

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
1.1	JUSTIFICATIVA.....	12
1.2	OBJETIVOS.....	12
1.2.1	Objetivo Geral.....	12
1.2.2	Objetivos Específicos.....	12
2	METODOLOGIA.....	13
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
3.1	FISIOPATOLOGIA DAS LEUCEMIAS.....	14
3.2	LEUCEMIAS AGUDAS.....	16
3.2.1	Principais métodos diagnósticos.....	18
3.3	TRATAMENTO DAS LEUCEMIAS AGUDAS.....	19
3.3.1	Principais classes de drogas utilizadas no tratamento das leucemias agudas.....	22
3.3.2	Protocolo segundo o Ministério da Saúde.....	25
4	PRINCIPAIS RISCOS DOS TRANSPLANTES.....	26
5	REALIDADE DOS TRANSPLANTES EM RELAÇÃO AO SUS.....	27
5.1	INCIDÊNCIA DE TRANSPLANTES NO BRASIL.....	28
6	CONCLUSÃO.....	31
	REFERÊNCIAS.....	32
	ANEXO A.....	36

1 INTRODUÇÃO

A leucemia é definida pelo excesso de produção e evolução dos leucócitos na medula óssea, causando o acúmulo de células imaturas no sangue periférico. Ainda não foi descoberta ao certo a etiologia da leucemia, mas estudos apontam como fatores exposição à radiação, infecção viral e exposição química.

Para o ano de 2016 e 2017, o INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva) afirma que o Brasil apresentará cerca de 5.540 novos casos em homens e 4.530 em mulheres. A leucemia em homens atingiu na região Norte a sexta posição, sendo a mais frequente nesse sexo. Na região Nordeste e Sudeste encontram-se na nona posição e regiões Sul e Centro-Oeste na posição 10^a e 11^a. Já as leucemias em mulheres é a sétima mais frequente na região Norte e oitava na região Sul. No Nordeste alcançam a 10^a posição e 11^a na região Centro-Oeste e no Sudeste a 12^a (INCA, 2016).

As leucemias são resultantes da transformação do progenitor celular, logo as linhagens linfoides ou mieloides podem ser comprometidas. Esta classificação é definida após o diagnóstico final realizado por três metodologias distintas (morfologia, imunofenotipagem e citogenética-molecular) que são recomendadas em conjunto pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2016).

As leucemias podem ser classificadas também, como agudas (pertencem ao grupo de células progenitoras mais imaturo) ou crônicas (as células malignas se desenvolvem em estágios de maturação mais tardios). Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde) classifica as leucemias agudas em mieloblástica e linfocítica e as leucemias crônicas em mieloides e linfoides. (SBCANCER, 2016)

A leucemia aguda tem progresso rápido e ataca células ainda não diferenciadas. Para a caracterização da leucemia deve ter a presença de blastos na medula óssea e no sangue periférico. Antígenos de diferenciação mielóide (seria a presença de blastos leucêmicos na leucemia mielóide aguda) e linfóide (leucemia linfóide aguda) (EMERENCIANO et al, 2004).

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é a mais comum dentre as leucemias, incidem na população de 0 a 14 anos, em uma frequência maior entre 2 a 5 anos. A LLA é mais comum em crianças brancas do que negras, e em meninos do que meninas (ELMAM; SILVA, 2007). A leucemia linfóide aguda é caracterizada pelo

crescimento exagerado dos linfoblastos que estão presentes na medula óssea, sendo assim uma doença maligna. A incidência maior da LLA é em crianças com cerca de 70%, porém podem ocorrer qualquer idade. Em adolescentes e adultos a incidência vai diminuindo, chegando a cerca de 20%; aumenta depois dos 60 anos de idade (FARIAS; CASTRO, 2004).

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma doença predominante em adultos mais velhos (acima de 60 anos de idade), com mais de 50% dos casos. É mais comum no sexo masculino do que no feminino, representa cerca de 15%-20% das leucemias agudas da infância e 80% das dos adultos e apresenta um prognóstico pobre, especialmente em pacientes idosos (SILVA et al,2006).

A LMA é resultante de uma alteração genética adquirida no DNA de células que estão em fase de diferenciação na medula óssea, caracterizadas pelo crescimento exacerbado das células mieloides. São vários os fatores de risco para o desenvolvimento desse tipo de leucemia, dentre eles, estão a exposição a radiação, exposição a agentes químicos, como benzenos, exposição a quimioterapias, distúrbios genéticos como Síndrome de Down e de Falconi. A mesma não é herdada geneticamente e nem contagiosa (ABRALE, 2016).

Os tratamentos terapêuticos modernos são constituídos de cinco fases: indução da remissão da doença, intensificação-consolidação, reindução, prevenção da leucemia no sistema nervoso central (SNC) e continuação ou manutenção da remissão (Pedrosa; Lins, 2002).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas periféricas ou de medula óssea é indicado para o tratamento das leucemias agudas. Em 2007, Segundo o CIBMTR (Center for International Bone Marrow Transplantation Research), os transplantes alogênicos foram à indicação mais frequente no tratamento da leucemia mieloide aguda. O transplante se torna uma opção de tratamento para obter a cura das leucemias, nesses casos específicos: quando são administradas altas doses de quimioterapia e quando tem diminuição da taxa de recaídas pós-transplante devido ao efeito do enxerto contra a leucemia (Hamerschlak, 2010).

Nos últimos anos melhorou muito o prognóstico de LLA em crianças e adolescentes, permitindo um maior número de sobreviventes. Cerca de 30% dessas crianças com LLA não são curadas com tratamento convencional, entrando assim

para o tratamento com transplante de células-tronco hematopoiéticas (SEBER, 2010).

Já na LMA, a sobrevida dos pacientes foi de 44% em três anos, onde 10% e 15% dos pacientes apresentavam fase avançada da doença no momento do transplante, em que 89 apresentavam avanço da doença com uma terceira remissão, doença refratária ou recaída nos serviços brasileiros de transplantes (SEBER, 2010).

1.1 JUSTIFICATIVA

Os transplantes com células-tronco proporcionam as melhores chances de remissão da leucemia, porém não se pode descartar a possibilidade da toxicidade e mortalidade ao realizar esta forma de tratamento. Apesar de muito difundido, há necessidade de esclarecimento aos pacientes e aos profissionais de saúde os detalhes deste procedimento, seus riscos e benefícios, ainda que exista a necessidade de mais pesquisas e estudos nesse tema.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Discutir acerca do transplante de células tronco como tratamento das leucemias agudas.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Resumir a fisiopatologia das leucemias
- Descrever os principais métodos diagnósticos
- Abordar as formas de tratamento atuais
- Detalhar as indicações, os riscos e benefício do transplante de células tronco.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura tendo como foco transplante de células tronco como tratamento das leucemias agudas. Para fomentar a construção da revisão, foram realizadas buscas em artigos de revistas indexadas em acervos eletrônicos como, os sites da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Bireme, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e o banco de dados da Publisher Medline (PubMed), INCA.

Foram utilizadas as palavras-chaves: Leucemias, leucemias agudas, transplantes, células-tronco.

Inicialmente, a pesquisa considerou artigos publicados entre os anos de 2010 a 2015, incluindo-se publicações no idioma português e inglês. Devido à dificuldade de artigos neste período, foi necessário modificar o período da pesquisa para 2002 a 2015.

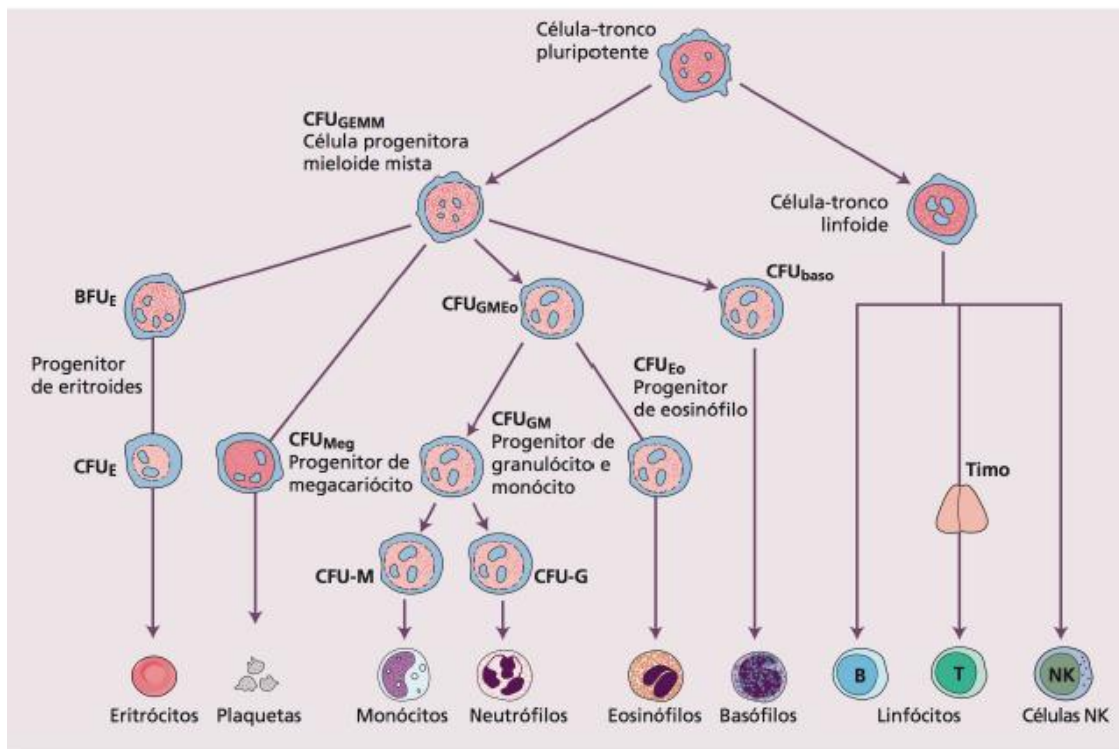
Foi realizada uma análise exploratória para reconhecimento dos artigos que interessavam à pesquisa de maneira geral, além destes, foram incluídos legislação e manuais aplicados ao tema.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 FISIOPATOLOGIA DAS LEUCEMIAS

A leucemia é um acúmulo de células hematopoiéticas neoplásicas, com ou sem envolvimento do sangue periférico. As células aparecem no sangue e são vistas em grande quantidade na maioria das vezes, podendo infiltrar também em outros órgãos e tecidos. A célula-tronco (stem cell) se diferencia em dois tipos celulares: a linhagem linfoide (formação dos linfócitos) e a linhagem mieloide (formação dos granulócitos, monócitos, hemácias e plaquetas). As leucemias são classificadas em agudas e crônicas, de acordo com o tipo celular envolvido e o grau de maturação das células (Silva, G. C. *et al.* 2006). A ilustração das sequências de maturação está apresentada na figura 1, logo abaixo.

Figura 1: Sequência da formação e maturação celular pelo sistema hematopoiético



Fonte: HOFFBRAND, A.V. 2013

Na medida em que as células hematopoiéticas se diferenciam, elas vão amadurecendo, logo, se compromete com uma linhagem. As células precursoras (célula pre-T-precoce, célula pre-B-precoce, mieloblasto, monoblasto,

pronormoblasto e megacarioblasto) são originadas pelos progenitores multipotentes. Na leucemia ocorre uma transformação neoplásica em uma destas células ainda numa fase precoce de diferenciação (progenitoras ou precursoras), convertendo-se em um clone proliferativo, mas bloqueado na sua maturação (COUTO, A.C. 2012).

A LMA pode surgir de um progenitor GM (granulocyte-macrophage progenitor), G (granulocyte progenitor) ou M (myelocyte progenitor), um mieloblasto, um promielócito, um pronormoblasto ou um megacarioblasto, originando os diversos subtipos da doença (COUTO, A.C. 2012). São 8 os subtipos morfológicos de LMA (Tabela 1).

Na LLA, o clone neoplásico pode surgir de um progenitor linfóide, de uma célula pre-T ou B precoce ou mesmo de um linfócito B que assume características de blasto. Todas essas células morfológicamente são consideradas linfoblastos. A origem da neoplasia, em 90-95% dos casos é na linhagem dos linfócitos B. No restante, a linhagem de células T é a fonte da neoplasia (COUTO, A.C. 2012). São 3 os subtipos morfológicos de LLA (Tabela 2).

O subtipo L1 é o mais frequente, apresenta blastos pequenos e um aumento da relação núcleo/citoplasma. O subtipo L2 apresenta blastos maiores. E o subtipo L3 é a forma mais rara da doença e de pior prognóstico (COUTO, A.C. 2012)

Tabela 1: Subtipos da LMA. Classificação da FAB (French-American-British)

SUBTIPO	FREQ(%)	NOME	BLASTO
MO	2-3%	LMA INDIFERENCIADA	Indiferenciados
M1	20%	LMA Diferenciação mínima	3% positivos para mieloperoxidase
M2	30-40%	LMA com Diferenciação	Mieloperoxidase +, bastonetes de Auer,t(8;21)
M3	5-10%	LMA Promielocítica	t(15;17)
M4	15-20%	LMA Mielomonocítica	Esterase + ,eosinofilia medular, t(16;16)
M5	10%	LMA Monocítica	Esterase não específica +
M6	5%	Eritroleucemia	Precursores eritróide megaloblasto
M7	1%	Megacariocítica	Megacarioblastos, fator VWB e Gpna lib IIIa

Fonte: Google imagens (pt.slideshare.net)

Tabela 2: Subtipos da LLA. Classificação da FAB (French-American-British)

SUBTIPO	CRIANÇAS	ADULTOS	NOME	BLASTOS
L1	80%	25%	LLA – variante infantil	Blastos pequenos, sem nucléolo
L2	17%	70%	LLA – variante adulto	Blastos maiores, com nucléolo
L3	3%	5%	LLA- variante Burkitt-símile	Cél.B de Linfoma de Burkitt, Blastos maiores com citoplasma vacuolado

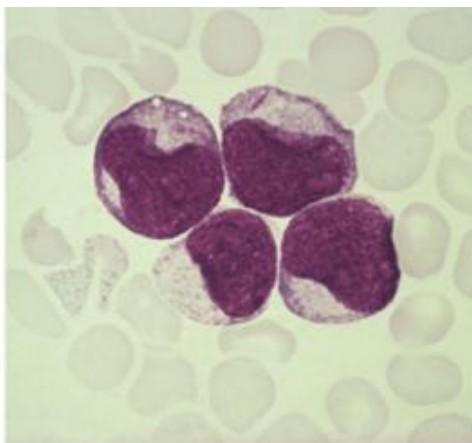
Fonte: Google imagens (pt.slideshare.net)

3.2 LEUCEMIAS AGUDAS

As leucemias agudas são neoplasias do sistema hematopoiético, sendo caracterizada pelo desenvolvimento e crescimento exagerado de um clone anormal da medula óssea, tendo acúmulos de células imaturas, tornando a medula incapaz de diferenciar as células maduras (LAMEGO, R.M. *et al.* 2010).

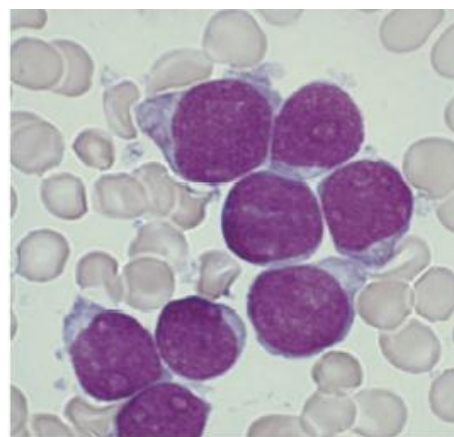
Podem ser classificadas em mielóide (figura 2) ou linfóides (figura 3), de acordo com a linhagem hematológica, onde irá aparecer na circulação periférica (LICÍNIO, M.A. 2010).

Figura 2: LMA (Blastos e presença de bastão de Auer)



Fonte: HOFFBRAND, A.V. 2013

Figura3: LLA (presença de linfoblastos)



Fonte: HOFFBRAND, A.V. 2013

A LMA faz parte das doenças clonais do tecido hematopoiético, ocorrendo uma proliferação das células progenitoras da linhagem mieloide, especificamente os mieloblastos. Através disso, pela produção descontrolada das células sanguíneas, sendo liberadas da medula ainda na sua fase imatura, ocorrem um infiltrado medular seguido de neutropenia, quadro anêmico e plaquetopenia. Contudo, segundo SILVA. et al. 2006, afirma que o clone leucêmico pode surgir em qualquer fase da hematopoese.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), mostra que a incidência de leucemia no Brasil é relativamente alta para o ano de 2016, atingindo aproximadamente 10.070 novos casos, tendo uma predominância na LMA, pois atinge mais adultos velhos, sendo mais comum no sexo masculino (5.540 novos casos em homens e nas mulheres 4.530), chegando a 15 -20% das leucemias agudas da infância e 80% dos adultos. A LLA através disso, o diagnóstico clínico e laboratorial torna-se de grande importância em afirmar o tipo de leucemia.

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é o tipo mais comum de câncer infantil (PEDROSA, F. 2012). Ocorrem pelo exagerado acúmulo e proliferação das células linfóides imaturas podendo ser na medula óssea e em outros tecidos linfóides. (LICÍNIO, M.A; SANTOS, Silva M.C, 2010 e FOÁ, R. et al, 2009)

A incidência da LLA é entre 2 a 5 anos de idade. Na faixa etária infantil as leucemias agudas configuram o principal tipo de câncer, sendo a LLA a forma mais comum nesses casos (NORONHA, E.P. *et al.* 2011). É mais comum em meninos do que meninas e em crianças brancas do que negras (ELMAN, I. 2007).

O prognóstico do paciente com LLA dar-se através da idade, imunofenótipo (LLA pró-B, B comum, pré-B, B madura ou de linhagem T) e alterações da citogenética da LLA Ph. A translocação do cromossomo (12;21) destaca-se como uma aberração cromossômica identificadas na LLA, comumente conhecido como cromossomo Philadelphia (LEMOS, 2013).

A idade, o número de leucócitos, a citogenética, o sexo, tipo imunológico e tipo morfológico são fatores de extrema importância no prognóstico de um paciente com suspeita de LLA. Sabido que, quanto maior o número de células leucêmicas pior é prognóstico desse paciente, tendo um aumento também da LDH no soro (enzima lactodesidrogenase) que se eleva nas leucemias, sendo um marcador de dano tecidual. O sexo é outro fator importante a ser analisado, acometendo mais o

sexo masculino. A raça negra, presença de infiltração do sistema nervoso central (SNC), adenomegalia e hepatoesplenomegalia volumosa também contribuem para o desenvolvimento da doença (LEMOS, 2013).

O prognóstico da LMA baseia-se no perfil genético das células leucêmicas, incluindo a idade, a contagem das células brancas, a instalação de uma doença sanguínea pré-existente ou se houve exposição à quimioterapia para o tratamento de outro tipo de neoplasia ou exposição a algum produto tóxico por um determinado período da sua vida. A LMA afeta principalmente pessoas idosas, verificando um pior prognóstico nos casos em que a LMA se desenvolveu devido a alguma patologia do sistema hematopoiético pré-existente ou devido ao tratamento de outro tipo de câncer ou mesmo quando a leucocitose está bastante alta no diagnóstico clínico (LOPES; BRADALISE, BOLDRINI, 2013).

A base de mortalidade do Brasil é considerada pela Organização Mundial de Saúde como uma base de boa qualidade, revelando que desde o ano de 2006, este percentual está abaixo de 10%. Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde) afirma que há uma melhora na quantidade e qualidade das informações nas bases de dados, servindo de base para o cálculo das estimativas (INCA, 2016; BRASIL, 2016).

3.2.1 Principais métodos diagnósticos

De início, o diagnóstico clínico das leucemias agudas geralmente é em um exame de rotina médico, quando o hemograma é sugestivo pela apresentação de leucocitose com a presença de células jovens no sangue periférico, complementam com os de coagulação sanguínea, os testes químicos de rotina, mielograma, o esfregaço da medula óssea e, algumas vezes a biópsia da medula óssea (SILVEIRA, N.A. 2012).

São através do diagnóstico inicial e classificação do tipo de leucemia que irá decidir o melhor tratamento quimioterápico, adequando sempre as doses de acordo com o organismo do indivíduo atingido pela patologia (CARVALHO, Q.G.S. 2009).

Geralmente, o diagnóstico inicia-se a partir de uma suspeita clínica e se baseia na avaliação do sangue periférico e da medula óssea. Já existem técnicas que além de serem essenciais são complementares obrigatórias, sendo elas:

imunofenotipagem, avaliação citogenética e estudos de genética molecular. São através desses procedimentos diagnósticos que se pode definir o tipo da leucemia e orientar a terapêutica.

A morfologia ainda representa um modelo central, mas após a implantação destes diagnósticos mais atuais, foi possível um delineamento mais preciso da linhagem hematopoiética, e estágio de diferenciação de leucemias em particular.

As colorações citoquímicas auxiliam na confirmação da origem mieloide e/ou monocítica, podendo ser aplicadas tanto à medula óssea quanto ao sangue periférico. Apesar de já ser considerado um método ultrapassado, ainda é útil na determinação da linhagem dos blastos.

A imunofenotipagem é realizada pela citometria de fluxo ou a imunocitoquímica. A análise citogenética é realizada pela microscópica dos cromossomos das células da medula óssea durante a metáfase. A genética molecular vai detectar e identificar a recombinação dos genes e assim determinar um tipo de LMA. Além dessa detecção do tipo da LA, é de grande importância no monitoramento da doença residual mínima após a remissão induzida pela terapia (SILVA, et al. 2006).

A imunofenotipagem identifica a linhagem celular e os diferentes estágios de maturação das células, tendo 99% de casos corretamente classificados. A citometria de fluxo é o método preferido para a análise das linhagens e da maturação das células nas leucemias, pois a utilização de anticorpos monoclonais conjugados com fluorocromos permite determinar múltiplos marcadores celulares nesta patologia. Com isso, a imunofenotipagem multi-paramétrica permite a detecção de antígenos aberrantes co-expressos e a análise de clones e da heterogeneidade de células leucêmicas (SILVEIRA, N.A. 2012).

A técnica citogenética e a molecular na maioria das vezes são realizadas em células da medula óssea, porém pode ser usado do sangue periférico quando são visualizados vários blastos na contagem diferencial. (HOFFBRAND, A.V. 2013).

3.3 TRATAMENTO DAS LEUCEMIAS AGUDAS

Nos últimos anos o prognóstico de crianças e adolescentes com leucemias agudas melhorou muito. Alguns exemplos para conseguirem maiores taxas de curas

são: educação da comunidade médica para o diagnóstico precoce do câncer, melhor definição e características da leucemia por meio da imunofenotipagem e da citogenética clássica e molecular, rigor dos protocolos quimioterápicos, avaliação precoce e sistemática da resposta à quimioterapia e tratamento de suporte adequado (SEBER, A. 2010).

A incidência cumulativa de mortalidade associada ao transplante foi de 50% ao longo de três anos, o que nos preocupa muito e aponta para a necessidade dos centros de transplantes desenvolverem orientações para o tratamento de suporte e estreitarem o contato com os oncologistas e hematologistas responsáveis pelo cuidado direto dos pacientes, já que a maior parte destes óbitos ocorre próximo ao domicílio e não no centro de transplante (SEBER, A. 2010).

O tratamento é feito com quimioterapia, levando-se em consideração as características clínicas, imunológicas, citogenéticas e o envolvimento ou não de outros órgãos para a escolha do protocolo mais adequado, visando à remissão da doença. Quando a quimioterapia não diminui a sobrevida livre de doença, existe uma ótima opção terapêutica para a remissão das leucemias agudas, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), mesmo tendo em alguns casos, elevada taxa de complicações (LAMEGO, R.M et al, 2010).

A melhor opção de tratamento para pacientes com leucemia de alto risco ao diagnóstico e para a maioria daqueles que sofrem recaídas é o TCTH (MORANDO, J et al, 2010). O mesmo mostra-se uma opção de tratamento para obter a cura das leucemias, principalmente, quando são administradas altas doses de quimioterapia e quando tem diminuição da taxa de recaídas pós-transplante devido ao efeito do enxerto contra a leucemia (HAMERSCHLAK, N. 2010).

A importância de conduzir um paciente para TCTH alogênico consiste nas características da doença, principalmente na citogenética da medula óssea ao diagnóstico. Com isso, é ofertado aos pacientes que apresentam alto risco de recidiva, uma melhor terapia evitando uma intensificação desnecessária ao tratamento daqueles que apresentam um bom prognóstico clínico. Já, os indivíduos com doença refratária a indução, tem o TCTH alogênico a única possibilidade de cura, pois proporciona melhores chances de remissão da doença, alta morbimortalidade e um impacto em relação à chance de cura e óbito do paciente (SEBER, A. 2010; LAMEGO, R.M et al. 2010).

O Transplante de Medula Óssea (TMO), por ser uma terapia celular, é diferente da maioria dos transplantes. O receptor vai receber do doador a medula óssea por meio de uma transfusão, ou seja, as células serão coletadas e colocadas em uma bolsa de sangue e transfundido para o paciente (CORGOZINHO, M.M ; GOMES, J.R.A.A; GARRAFA, V. 2012). Apenas 30% dos pacientes com indicação de transplante têm um doador aparentado compatível, tornando-se necessária a busca de doadores alternativos (MORANDO, J et al, 2010).

Ainda é muito difícil encontrar um doador totalmente compatível. A incompatibilidade está associada com um maior número de complicações, principalmente doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e rejeição, onde apresentam complicações em longo prazo, responsáveis muitas vezes por piora significativa na qualidade de vida. A literatura mostra que em uma fase precoce da leucemia, podemos ter bons resultados na sobrevida dos pacientes e que o principal fator relacionado à sobrevida é o status da doença na época do transplante (MORANDO, J et al, 2010).

Segundo a Associação de Medula Óssea, a complicação mais frequente do transplante é a incompatibilidade (Doença de Enxerto Contra Hospedeiro) popularmente conhecida como “rejeição”, quando desencadeia uma resposta imunológica contra o organismo do paciente por não reconhecer a célula do doador, considerando-a uma célula estranha (CORGOZINHO, M.M; GOMES, J.R.A.A; GARRAFA, V. 2012).

Aproximadamente metade dos pacientes não apresentava citogenética ao diagnóstico disponível, provavelmente pela impossibilidade de realizá-lo no serviço de origem. A indicação da realização do TCTH alogênico, principalmente para pacientes em primeira remissão, apoia-se em fatores prognósticos, dos quais a citogenética é o mais importante. A ausência dessa informação dificulta a indicação do TCTH alogênico em primeira remissão e contribui para que os pacientes sejam encaminhados em estágios de doença mais avançados (LAMEGO, R.M et al. 2010).

Contudo, um dos maiores desafios no tratamento das leucemias agudas é evitar a recidiva, onde muitos pacientes com leucemia são encaminhados para a realização do transplante alogênico. Tendo poucos estudos brasileiros que relatam a evolução desses pacientes com LA que foram submetidos ao TCTH alogênico (SEBER, A et al. 2010).

3.3.1 Principais classes de drogas utilizadas no tratamento das leucemias agudas

A quimioterapia é uma das formas mais utilizadas e recomendadas para o tratamento das leucemias, tornando possível sua cura. É um método de tratamento que utiliza compostos químicos isolados ou combinados também chamado de poliquimioterapia, tendo a finalidade de tratar tumores malignos. O tratamento é realizado em 4 fases afim de atingir a remissão completa. A primeira é a indução da remissão, sendo necessária a hospitalização do paciente, a segunda a consolidação, sendo administradas drogas que não foram utilizadas anteriormente, a terceira é a reindução, no qual são repetidas as drogas utilizadas na fase de indução da remissão e a quarta fase a manutenção utilizada no tratamento mais leve e contínuo por vários meses até atingir 1 a 2 anos de tratamento. As quimioterapias podem está associadas a radioterapias e remoção cirúrgica (DANTAS; SILVA; PASSOS, CARNEIRO, 2015).

As drogas quimioterápicas são utilizadas após a cirurgia ou radioterapia com o objetivo de destruir as células cancerígenas remanescentes, sendo denominada de terapia adjuvante. Essas drogas atuam diretamente no DNA, em qualquer fase do ciclo celular, causando lesões impedindo a multiplicação das células cancerígenas. A danificam no DNA podem provocar lesões ao longo prazo na medula óssea ou causar indução da leucemia aguda, devido ao próprio tratamento. Esses riscos constituem a fase dose dependentes, ou seja, quanto menor as doses administradas menores serão os riscos. Essas drogas pertencem às classes de agentes alquilantes, que são do tipo mostardas nitrogenadas, nitrosuréias, sulfonatos de alquila e triazins. Existem também os platinados que atuam transferindo o grupamento platinados e os alquilantes o grupamento alquil à molécula do DNA (BUSATTO, 2015).

Além dos alquilantes e platinados, existem também os antimetabólitos, os antibióticos antitumorais, os inibidores mitóticos e drogas que estão sendo testadas e manipuladas em centros de pesquisas científicas.

Tabela 3: As classes quimioterápicas e o mecanismo de ação de cada uma delas no tratamento da leucemia aguda.

CLASSES QUIMIOTERÁPICOS	MECANISMO DE AÇÃO
Alquilantes	Tem a capacidade de se ligar ao DNA e impedir a separação das duas fitas formando a dupla hélice novamente, sendo uma etapa necessária ao processo de replicação. Agem de forma inespecífica, atuando em qualquer momento do ciclo celular, onde substitui em outra molécula um átomo de hidrogênio por um radical aquil. As principais drogas empregadas dessa categoria incluem a mostarda nitrogenada, a mostarda fenil-alanina, a ciclofosfamida, o bussulfam, as nitrosuréis, a cisplatina e o seu análogo carboplatina, e a ifosfamida.
Antimetabólitos	Tem o objetivo de afetar as células inibindo a biossíntese dos componentes essenciais do DNA e do RNA, impedindo a multiplicação e a função normal das células. Como essa classe de fármacos afeta a biossíntese inibindo, pode atingir as purinas, como o quimioterápico 6-mercaptopurina e 6-tioguanina fazem ou atingir a produção do ácido timidílico e outras etapas do ácido nucleico.
Antibióticos	Apresentam uma vasta estrutura química, tendo afinidade pelo DNA e essa interação faz com que iniba a síntese dos ácidos nucleicos e proteínas, sendo bastante específicos, por que afetam uma determinada fase do ciclo celular. Causa efeitos colaterais indesejáveis, devido a sua atuação ser inespecífica sobre as células, atuando tanto nas células cancerígenas como nas células normais, sendo uma característica da classe dos quimioterápicas.

<p>Inibidores mitóticos</p>	<p>Agem inibindo a mitose na fase da metáfase, atuando especificamente sobre a tubulina, proteína formadora de microtúbulos que produzem o fuso esperiliar, onde migram os cromossomos. Através disso, os cromossomos não conseguem migrar para os pólos do núcleo e interrompem a divisão celular. Para uma maior efetividade na quimioterapia é necessário que os inibidores mitóticos sejam associados a outros agentes quimioterápicos. Neste grupo de drogas estão incluídos os alcalóides da vinca rósea (vincristina, vimblastina e vindesina) e os derivados da podofilotoxina (o VP-16, etoposídeo; e o VM-26, teniposídeo).</p>
<p>Outros Agentes</p>	<p>Existem algumas drogas que não podem ser incluídas com alguns agentes farmacológicos, como o fármaco Dacarbazina indicada no tratamento do melanoma avançado, sarcomas moles e linfoma. Procarbazina utilizado no tratamento do linfoma de Hodgkin, sua ação ainda não está bem definida. A L-asparaginase, hidrolisa a L-asparagina e impede a síntese proteica. Essa droga é utilizada no tratamento da Leucemia Linfocítica Aguda.</p>

Fonte: INCA (2016)

Os quimioterápicos por serem inespecíficos e agirem tanto nas células tumorais quanto nas células normais, causam certa toxicidade dependendo do tempo de exposição e da concentração plasmática da droga. Os locais mais atingidos pela ação dos quimioterápicos são a medula óssea, os pêlos e a mucosa do tubo digestivo. (INCA, 2016)

As células normais apresentam um tempo de recuperação previsível em relação às células anaplásicas, por isso que a quimioterapia é aplicada repetidamente, conforme seja observada a resposta desses órgãos às drogas quimioterápicas. Para sua administração, o INCA preconiza seguir alguns critérios para fazer o uso dos quimioterápicos, onde o paciente deverá apresentar:

- Menos de 10% de perda do peso corporal desde o início da doença;
- Ausência de contra-indicações clínicas para as drogas selecionadas;
- Ausência de infecção ou infecção presente, mas sob controle;
- Capacidade funcional correspondente aos três primeiros níveis, segundo os índices propostos por Zubord e Karnofsky, contagem das células do sangue e dosagem de hemoglobina. (Os valores exigidos para aplicação da quimioterapia em crianças são menores);
 - ✓ Leucócitos > 4.000/mm³
 - ✓ Neutrófilos > 2.000/mm³
 - ✓ Plaquetas > 150.000/mm³
 - ✓ Hemoglobina > 10 g/dl
 - ✓ Dosagens séricas:
 - Ureia < 50 mg/dl
 - Creatinina < 1,5 mg/dl
 - Bilirrubina total < 3,0 mg/dl
 - Ácido Úrico < 5,0 mg/dl
 - Transferases (transaminases) < 50 UI/ml

3.3.2 Protocolo segundo o Ministério da Saúde

Segundo o regulamento técnico do sistema nacional de transplantes (SNT) aprovado e assinado pelo Ministério da Saúde, relatam como funciona a gestão do transplante, inscrição na lista de espera, incentivos aos profissionais de saúde sobre a captação de doadores, os exames pelo SUS e os doadores limítrofes. Onde a gestão dos transplantes é realizada pela implantação de software que vai administrar a lista de espera a nível Nacional e Estadual, de forma pública e divulgada na internet. As inscrições são realizadas por profissionais de saúde, atualizando esses dados cotidianamente, onde os inscritos podem acompanhar o andamento das suas inscrições via internet. Para a captação de órgãos, o

profissional faz a abordagem, a manutenção do doador e a entrevista a família, até resultar no transplante propriamente dito. (BRASIL, 2009)

Existem também, um Programa de Cadastro de Receptores de Medula óssea, comumente conhecido como REREME que tem a finalidade de agilizar o processo de captação de doadores compatíveis através de um rastreio por um sistema informatizado desenvolvido pelo INCA (Instituto Nacional de Câncer), pode ser consultado por médicos, pacientes e órgãos gerenciais. Esse sistema gerencial funciona da seguinte maneira, faz-se necessário que o médico cadastre seus pacientes que necessitam de transplante no REREME-NET, inserindo informações avaliadas por ele e envie para os centros de transplantes credenciados, facilitando a busca de alguém compatível. Caso haja indicação de transplante, essas informações seguem para o Registro de Receptores (REREME). A partir disso, o sistema irá enviar uma mensagem automática para o médico credenciado e outra para o INCA. O INCA é o gestor do sistema que autoriza o paciente a continuar a busca. Através disso, começa uma busca automática nos registros de doadores que é o REDOME e nos cadastros internacionais. Por fim, o centro avaliador entra em contato com o médico e agiliza o processo (INCA, 2016).

4 PRINCIPAIS RISCOS DOS TRANSPLANTES

O transplante de células-tronco tornou-se uma das melhores opções terapêuticas voltada para pacientes portadores de patologias hematológicas, sendo cada vez mais solicitado e recomendado. Através dos avanços das técnicas de tipagem HLA, ocasionou uma nova adaptação no número de registro que possibilitou um aumento na realização do TCTH (PAZ, 2015).

Ainda segundo Paz (2015), o TCTH apresenta alguns fatores de risco relacionados ao doador, a saber:

- Incompatibilidade ABO: Mesmo sendo incompatível, o transplante de medula óssea poderá ser realizado, pois o receptor sofrerá uma reconstituição hematopoiética, onde o mesmo produzirá hemácias com os antígenos do doador, mudando seu grupo sanguíneo. Isso poderá ocorrer depois de 6 meses a 1 ano de ser transplantado. Durante esse intervalo, o receptor apresentará um grupo

sanguíneo indeterminado, expressando os antígenos do doador e apresentando anticorpos contra os mesmos.

- Sorologia para Citomegalovírus: A infecção por citomegalovírus no TCTH ainda é associada à morbidade, a redução nas taxas de sobrevivência e responsável por um custo alto nos sistemas públicos de saúde. O citomegalovírus é transmitido por via respiratória, transfusão sanguínea, via sexual, transmissões verticais entre gestantes e o feto. A maioria dos centros de transplantes aprovam as triagens de pacientes com sorologia negativa, com a finalidade de reduzir os riscos de infecção e reativação pelo vírus.

- Sexo do Doador: O sexo do doador influencia a partir do momento que ocorre o transplante de um doador do sexo feminino para um receptor do sexo masculino, onde as células T do doador específicas para antígenos menores de histocompatibilidade, codificadas pelo gene no cromossomo Y possibilitam uma contribuição para a DECH (Doença do enxerto contra o Hospedeiro) e para o efeito do enxerto contra a Leucemia.

- Idade do Doador: A idade avançada do doador tem-se mostrado um grande fator de risco para o desenvolvimento de Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), além de está associada a resultados negativos no Transplante de Medula Óssea, ocorrendo devido ao número de mortalidades e recaídas após o transplante.

5 REALIDADE DOS TRANSPLANTES EM RELAÇÃO AO SUS

O Sistema Único de Saúde (SUS) é um dos maiores sistemas públicos no mundo, criado pela Constituição Federal Brasileira em 1988, tendo a finalidade de ofertar desde um simples atendimento ambulatorial até um transplante, de forma integral e universal. O SUS financia mais de 95% transplantes no Brasil além de ofertar medicamentos imunossupressores para os pacientes transplantados e acompanhamento dos mesmos. Através disso, evidencia um desajuste entre o aumento da demanda de atenção à saúde e o da sua oferta, verificando por diversas eventualidades, tais como a dificuldade de acesso da população às ações e aos serviços de saúde, principalmente àqueles de alta complexidade (MACHADO;CHERCHILIA,ACÚRCIO, 2009; BRASIL, 2016).

Para a realização do transplante, o paciente será incluído em uma lista de espera e aguardará por tempo indeterminado pela solidariedade de alguma família. Com efeito, torna-se importante uma melhor captação desses doadores, além da capacitação dos profissionais de enfermagem responsáveis em atender os familiares e conscientizar a comunidade sobre a doação de órgãos. De acordo com a realidade vivenciada pelos usuários, o acesso do transplante é bastante desigual, sejam pelo SUS ou até mesmo aqueles que pagam pelo serviço ou possuem plano de saúde privado, sendo essa realidade em todos os estados (SILVA; OLIVEIRA; TREVISAN, ALBUQUERQUE, 2015).

Os usuários encontram muitos obstáculos em obter o acesso adequado ao transplante, uma delas é a dificuldade no deslocamento e a população de baixa renda que não apresentam recursos para custear seu tratamento após a cirurgia. O sistema também deixa a desejar na falta de dados confiáveis sobre as atividades de controle do programa de distribuição de órgãos e a ausência de informações sobre os resultados em saúde dos pacientes transplantados. Os dados sociodemográficos e clínico do paciente que se encontra na lista de espera são armazenados no Programa do Sistema Nacional de Transplantes (SNT), sendo uma repartição responsável pelo controle e pelo monitoramento dos transplantes de órgãos, de tecidos e de partes do corpo humano realizados no Brasil, regulamentado pelo decreto nº 2.268, de 30 de junho de 1997 (BRASIL, 2016; SILVA; OLIVEIRA; TREVISAN, ALBUQUERQUE, 2015).

O Sistema Único de Saúde oferece exames preparatórios para a cirurgia, procedimentos cirúrgicos, acompanhamento do paciente e medicamentos pós-transplantes. Portanto é preciso ter um olhar voltado à qualidade de vida desses pacientes transplantados, visto que o TCTH tem aumentado progressivamente nos últimos anos e que essa forma de tratamento traz consequências psicológicas, cognitivas e sociais para o paciente e sua família, onde os profissionais de saúde tente buscar meios para auxiliá-los na recuperação e adaptação, trabalhando seu bem-estar físico e emocional (PORENÇA, 2015).

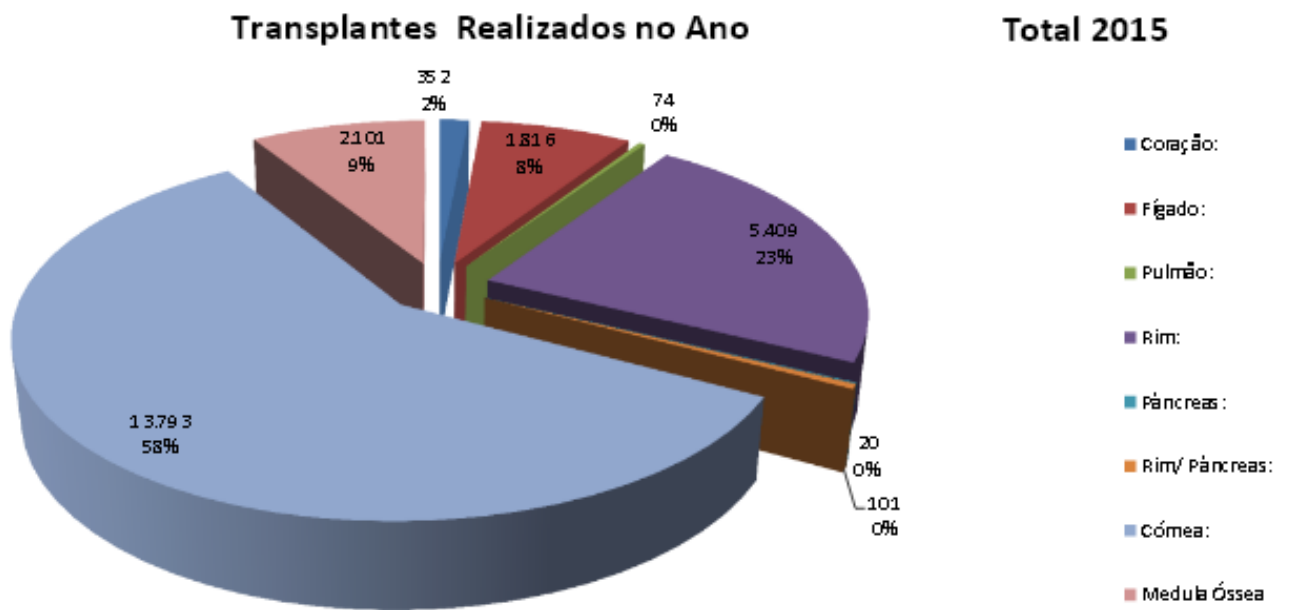
5.1 INCIDÊNCIA DE TRANSPLANTES NO BRASIL

O número de doadores voluntários tem aumentado expressivamente nos últimos anos. Em 2000, existiam apenas 12 mil inscritos. Naquele ano, dos transplantes de medula realizados, apenas 10% dos doadores eram brasileiros localizados no REDOME. Agora há mais 3,9 milhões de doadores inscritos. A chance de se identificar um doador compatível, no Brasil, na fase preliminar da busca é de até 88%, e ao final do processo, 64% dos pacientes têm um doador compatível confirmado. O Brasil tornou-se o terceiro maior banco de dados do gênero no mundo, ficando atrás apenas dos registros dos Estados Unidos (quase 7,9 milhões de doadores) e da Alemanha (cerca de 6,2 milhões de doadores). A evolução no número de doadores deveu-se aos investimentos e campanhas de sensibilização da população, promovidas pelo Ministério da Saúde e órgãos vinculados, como o INCA. Essas campanhas mobilizaram hemocentros, laboratórios, ONGs, instituições públicas e privadas e a sociedade em geral. (INCA, 2016)

Ao total, são 70 centros para transplantes de medula óssea. Destes, 30 realizam transplantes com doadores não aparentados e estão distribuídos por 8 estados brasileiros e no Distrito Federal. A média é de oito transplantes, sendo dois com doadores não-aparentados. Mensalmente são realizados seis transplantes do tipo autólogo (de uma pessoa para si mesma) e com doador aparentado (INCA, 2016).

O Centro de Notificação Captação e Distribuição de Órgãos e Tecidos (CNCDO) dos estados e do Distrito Federal revelam que foram realizados 2.101 transplante de medula óssea no ano de 2015, onde o estado de São Paulo realizou 876 transplante durante o referido ano. Dentre todos os transplantes realizados, como rim, fígado, coração, pulmão, pâncreas, pâncreas/rim, córnea e medula, o estado do Paraná atingiu uma media de 1.727 transplantes realizados somente no ano de 2015, como mostra o gráfico abaixo (BRASIL, 2015).

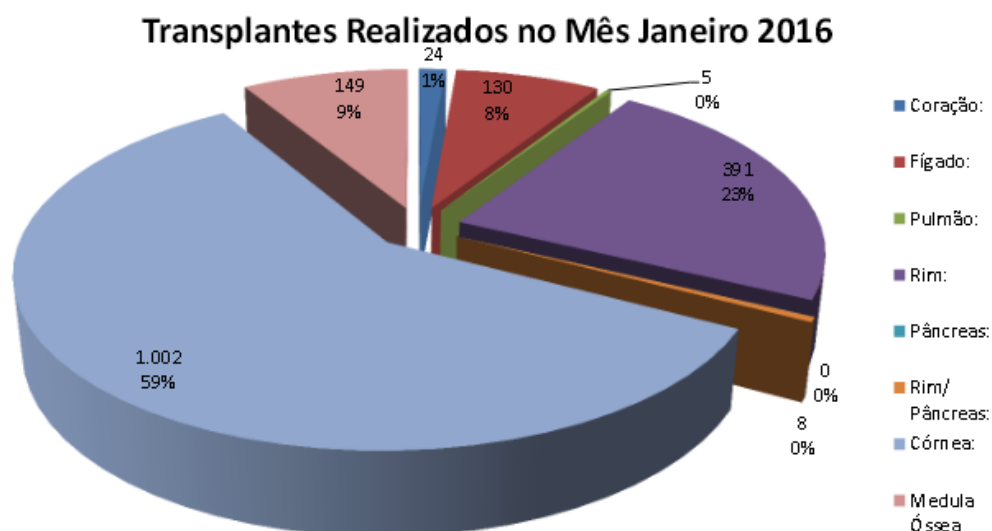
Figura 4: Percentual por categoria de transplantes realizados no ano de 2015



Fonte: Brasil (2015)

Já no ano de 2016, foram realizados 149 transplantes de medula óssea no mês de janeiro em todos os estados, onde o estado de São Paulo liderou realizando 65 transplantes de medula óssea. Dentre todos os transplantes realizados, como rim, fígado, coração, pulmão, pâncreas, pâncreas/rim, córnea e medula, São Paulo atingiu uma média de 631 transplantes somente no mês de janeiro deste ano, como pode ser observado no gráfico a seguir (BRASIL, 2016).

Figura 5: Percentual por categoria de transplantes realizado no mês de Janeiro de 2016



Fonte: Brasil (2016)

6 CONCLUSÃO

A Leucemia Linfóide Aguda é uma doença mais comum na idade infantil, apresentando-se de forma menos agressiva e com resposta mais satisfatória à quimioterapia em relação à população adulta. As infecções e o comprometimento pulmonar são grandes causas de óbito e devem ser tratados agressivamente. Por ser menos comum na idade adulta são necessários mais estudos para que se possa conhecer melhor a doença nessa faixa etária, visando avanços nas propostas terapêuticas e aumento de sobrevida livre de doença.

Já a Leucemia Mieloide Aguda é mais comum em adultos idosos, apresenta um prognóstico pobre, especialmente em pacientes idosos.

O diagnóstico para as leucemias agudas é um exame de rotina médico; caso haja alteração será necessário outros exames complementares (coagulação sanguínea, os testes químicos de rotina, mielograma, o esfregaço da medula óssea e, algumas vezes a biópsia da medula óssea).

Existem outras técnicas que além de serem essenciais são complementares obrigatórias, sendo elas: imunofenotipagem, avaliação citogenética e estudos de genética molecular. São através desses procedimentos diagnósticos que se pode definir o tipo da leucemia e orientar a terapêutica.

De início o tratamento é feito com quimioterapia, considerando as características clínicas, imunológicas, citogenéticas e o envolvimento ou não de outros órgãos para a escolha do protocolo mais adequado, visando à remissão da doença. Quando não obtêm o resultado esperado pela quimioterapia, ou seja, quando não diminui a sobrevida livre de doença, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é a melhor opção terapêutica para a remissão das leucemias agudas, apesar da elevada taxa de complicações, podendo ser, em alguns casos, a única possibilidade de cura.

Alguns dos problemas em relação ao transplante é a dificuldade no deslocamento e a população de baixa renda que não apresentam recursos para custear seu tratamento após a cirurgia. Além desses obstáculos, o sistema deixa a desejar na falta de dados confiáveis sobre as atividades de controle do programa de distribuição de órgãos e a ausência de informações sobre os resultados em saúde dos pacientes transplantados.

REFERÊNCIAS

ABRALE, 2016 Disponível em:

<<http://www.abrale.org.br/uploads/files/Leucemia%20Mielode%20Aguda%20Fase5%282012%29-pd.pdf>> Acesso em: 05 abril 2016

Acesso em: 15 fev 2016

BRASIL, 2015. Disponível:

<<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/15/2015.1.pdf>> Acesso: 05 mar. 2016

BRASIL, 2016 Disponível em:

<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21003-inca-estima-que-havera-596-070-novos-casos-de-cancer-em-2016> Acesso em: 15 fev 2016

BRASIL, 2016. Disponível em:

<<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/06/transplantes-por-local-janeiro.pdf>> Acesso em: 07 mar. 2016

BRASIL, 2016. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sas/transplantes/sistema-nacional-de-transplantes>> Acesso em: 18 mar. 2016

BRASIL, 2016. Disponível em:

<http://www.doeacao.com.br/blognoticias/Transplantes_novo%20regulamento%20do%20snt_211009.pdf> Acesso em: 15 fev 2016

BRASIL, 2016.

Disponível:<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/entenda-o-sus> Acesso em: 02 mar. 2016

BUSATTO, Franciele Faccio. Influência de mecanismos de resposta a danos no DNA na resistência de células de leucemia ao antineoplásico Mitoxantrona. 2015. Disponível: <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/131945> Acesso: 15 mar. 2016

CORGOZINHO, Marcelo Moreira; GOMES, Jacqueline RAA; GARRAFA, Volnei. a Transplantes de Medula Óssea no Brasil: Dimensão Bioética. **Revista Latinoamericana de Bioética**, v. 12, n. 22, p. 35-45, 2012. Disponível em:<<http://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rlbi/article/view/972>> Acesso em: 29 abr 2016

COUTO, Arnaldo César. História familiar de câncer, exposição materna a medicamentos e o desenvolvimento de leucemia em menores de 2 anos. Tese de Doutorado. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Rio de Janeiro, 2012. Disponível em:< <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=670092&indexSearch=ID>> Acesso em: 19 mar 2016

DA SILVA CARVALHO, Queliene Gomes; DE AGUIAR PEDROSA, Wanessa; SEBASTIÃO, Quitéria Pereira. Leucemia mieloide aguda versus ocupação profissional: perfil dos trabalhadores atendidos no Hospital de Hematologia de Recife. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, n. 6, p. 1446-1451, 2011. Disponível: < <http://www.revistas.usp.br/reeusp/article/view/40857>> Acesso em: 12 jan. 2016

DA SILVA, Grazielle C. et al. Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas. **J Bras Patol Med Lab**, v. 42, n. 2, p. 77-84, 2006. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/%0D/jbpm/v42n2/a04v42n2.pdf>> Acesso em: 12 jan. 2016

DA SILVA, Karen Lima et al. DOAÇÃO DE ÓRGÃOS: UMA INTERPRETAÇÃO À LUZ DA ENFERMAGEM, 2015 Disponível: <http://nippromove.hospedagemdesites.ws/anais_simposio/arquivos_up/documentos/artigos/c587538e2e4291829a871324e13d8e80.pdf> Acesso em: 15 mar. 2016

DANTAS, Giselly Karitta Santana et al. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA EM PACIENTES INFANTO-JUVENIS DOI: <http://dx.doi.org/10.5892/ruvrd.v13i1.1877>. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 13, n. 2, p. 3-18, 2015. Disponível em: < <http://www.periodicos.unincor.br/index.php/revistaunincor/article/view/1877>> Acesso em: 02 mar. 2016

Disponível em: http://nippromove.hospedagemdesites.ws/anais_simposio/arquivos_up/documentos/artigos/c587538e2e4291829a871324e13d8e80.pdf Acesso em: 15 mar. 2016

ELMAN, Ilana et al. EM CRIANÇAS COM LEUCEMIA, Gostos Básicos. Crianças portadoras de leucemia linfóide aguda: análise dos limiares de detecção dos gostos básicos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 3, p. 297-303, 2007. Disponível em:< http://www.inca.gov.br/rbc/n_53/v03/pdf/artigo3.pdf> Acesso em: 01 abr 2016

EMERENCIANO, Mariana et al. Frequência de imunofenótipos aberrantes em leucemias agudas. **Rev Bras Cancerologia**, v. 50, n. 3, p. 183-9, 2004. Disponível em:< https://www.researchgate.net/profile/Mariana_Emerenciano2/publication/237807811_The_frequency_of_aberrant_immunophenotypes_in_acute_leukemias/links/004635319deafef0d9000000.pdf> Acesso em: 19 mar 2016

FARIAS, Mariela Granero; DE CASTRO, Simone Martins. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. 2004. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/%0D/jbpm/v40n2/a08v40n2.pdf>> Acesso em: 10 jan. 2016

FOÁ, R.; CHIARETTI, S.; GNARINI, A.; VITALE, A. Adult acute lymphoblastic leukemia. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 31, n. 2, p. 41-47, 2009. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v31s2/a01v31s2.pdf>> Acesso em: 20 abr 2016

HAMERSCHLAK, Nelson. Transplantes em leucemias agudas no Brasil. Para onde vamos?. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v. 32, n. 2, p. 97, 2010. Disponível em: < https://www.researchgate.net/profile/Nelson_Hamerschlak/publication/250035990_Tr

ansplantes_em_leucemias_agudas_no_Brasil_para_onde_vamos/links/5426c1980cf2e4ce9409fd3d.pdf> Acesso em: 22 mar 2016

HOFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em hematologia**. Porto Alegre: Artmed, 2013.

INCA, 2016 - Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/por-tipos.asp#>> Acesso em: 20 jan. 2016.

INCA, 2016 Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=2143>

INCA, 2016. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/dados-apresentados.pdf> > Acesso em: 07 abril 2016

INCA, 2016. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101> Acesso em: 14 mar 2016

INCA, 2016. Disponível em:
<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/orientacoes/site/home/perguntas_e_respostas_sobre_transplante_de_medula_ossea> Acesso em: 15 mar. 2016

LAMEGO, Rosana M. et al. Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da

LEMOS, Janaina da Silva. Leucemia Linfóide Aguda: Avanço no Diagnóstico. Universidade Paulista Centro de Consultoria Educacional, Recife, 2013. Disponível em: < <http://www.cceursos.com.br/img/resumos/hematologia/03.pdf> > Acesso em: 05 abril 2016

LICÍNIO, M.A.; SANTOS DA SILVA, M.C. Importância da detecção das mutações no gene FLT3 e no gene NPM1 na leucemia mieloide aguda. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, vol.32 no.6 p. 1-6, São Paulo 2010. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n6/12.pdf>> Acesso em: 12 jan. 2016

LOPES, Gisela Cristina. Leucemia Mieloide Aguda (LMA) Um guia para pacientes, familiares e amigos. Centro Infantil Boldrini. Ed. Farmers. 2013. Disponível em: <<http://www.boldrini.org.br/wp-content/uploads/2014/04/leucemia-linfoblastica-aguda-site.pdf>> Acesso em: 07 abr 2016

MACHADO, E. L.; CHERCHIGLIA, M. L.; ACÚRCIO, F. A. Perfil e desfecho clínico de pacientes em lista de espera por transplante renal, Belo Horizonte/MG, 2000-2005. *Ciêns Saúde Coletiv*, 2009. Disponível:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011000300032
Acesso em: 10 mar. 2016

MORANDO, Juliane et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas em crianças e adolescentes com leucemia aguda. Experiência de duas instituições brasileiras. **Rev Bras Hematol Hemoter. [Internet]**, v. 32, n. 5, p. 350-7, 2010. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/2010nahead/aop93010.pdf>> Acesso em: 27 abr 2016

NORONHA, Elda Pereira et al. Immunophenotypic characterization of acute leukemia at a public oncology reference center in Maranhão, northeastern Brazil. *Sao Paulo Medical Journal*, v. 129, n. 6, p. 392-401, 2011. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S151631802011000600005&script=sci_arttext>
Acesso em: 14 jan. 2016

PAZ, Alessandra Aparecida. Características dos doadores de medula óssea e seu impacto no desfecho dos pacientes submetidos a transplante alogênico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, 2015. 62f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/118328/000968208.pdf?sequence=1>> Acesso em: 15 abr. 2016.

PEDROSA, Francisco; LINS, Mecneide. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. **Rev. bras. saúde matern. infant**, v. 2, n. 1, p. 63-68, 2002. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=307866&indexSearch=ID>> Acesso em: 10 de jan 2016

PROENÇA, Sibéli de Fátima Ferraz Simão. Qualidade de vida nos 100 dias do transplante de células-tronco hematopoéticas. 2015. Disponível em: <<http://dspace.c3sl.ufpr.br:8080/dspace/bitstream/handle/1884/41313/R%20-%20D%20%20SIBELI%20DE%20FATIMA%20FERRAZ%20SIMAO%20PROENCA.pdf?sequence=2&isAllowed=y>> Acesso em: 18 mar. 2016

SBCANCER – Disponível em:

<http://www.sbcancer.org.br/home2/site/index.php?option=com_content&view=article&id=119:leucemias&catid=29&Itemid=123>. Acesso em: 10 Fev. 2016.

SEBER, Adriana et al. Indicações de transplante de células-tronco hematopoéticas em pediatria: consenso apresentado no I Encontro de Diretrizes Brasileiras em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas-Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Rio de Janeiro, 2009. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 32, n. 3, p. 225-39, 2010. Disponível em: <

<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/2010nahead/aop83010.pdf>> Acesso em: 20 jan. 2016

SILVEIRA, Neiva Albertina; ARRAES, Sandra Mara Alessi Aristides. A imunofenotipagem no diagnóstico diferencial das leucemias agudas: uma revisão. *Arquivos do Museu Dinâmico Interdisciplinar*, v. 12, n. 1, p. 5-14, 2012. Disponível em: <<http://ojs.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/19208/9995>> Acesso em: 17 mar 2016

UFMG. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 2, p. 108-115, 2010. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n1/aop40010.pdf>> Acesso em: 10 jan. 2016

ANEXO A**DECLARAÇÃO DE DIREITOS AUTORAIS**

Eu, Kalina Maria Barros Ferreira, portadora do documento de identidade RG 9.781.803, CPF 057.411.724-58, aluna regularmente matriculada no curso de Pós-Graduação em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial, do programa de *Lato Sensu* da INESP – INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO SUPERIOR E PESQUISA, sob o nº HC1301418 declaro a quem possa interessar e para todos os fins de direito, que:

1. Sou a legítima autora da monografia cujo título é: “”, da qual esta declaração faz parte, em seus ANEXOS;
2. Respeitei a legislação vigente sobre direitos autorais, em especial, citado sempre as fontes as quais recorri para transcrever ou adaptar textos produzidos por terceiros, conforme as normas técnicas em vigor.

Declaro-me, ainda, ciente de que se for apurado a qualquer tempo qualquer falsidade quanto às declarações 1 e 2, acima, este meu trabalho monográfico poderá ser considerado NULO e, conseqüentemente, o certificado de conclusão de curso/diploma correspondente ao curso para o qual entreguei esta monografia será cancelado, podendo toda e qualquer informação a respeito desse fato vir a tornar-se de conhecimento público.

Por ser expressão da verdade, dato e assino a presente DECLARAÇÃO,

Em Recife, ____/____ de 2015.

Assinatura do (a) aluno (a)

Autenticação dessa assinatura, pelo funcionário da Secretaria da Pós- Graduação <i>Lato Sensu</i>
