

# **Avanços e perspectivas no diagnóstico e tratamento da leucemia linfóide aguda**

**Kalyne Beatriz Ferreira da Silva <sup>1</sup>**  
**Walter Lins Barbosa Júnior <sup>2</sup>**

**Resumo:** A leucemia linfóide aguda (LLA) é um câncer que afeta em sua maioria crianças e adolescentes de até 15 anos de idade. Sua principal característica está associada a uma produção desregulada dos linfócitos, que ocupam um espaço anormal na medula óssea, comprometendo a produção dos glóbulos vermelhos e plaquetas. Quando o diagnóstico e tratamento não são realizados precocemente, aumenta a probabilidade de letalidade. Assim, este trabalho teve por objetivo apresentar os avanços e perspectivas relacionados ao diagnóstico e tratamento da leucemia linfóide aguda por meio de uma revisão da literatura. Trata-se de um estudo de revisão descritiva, realizado a partir da seleção de 21 artigos pesquisados nas plataformas de busca acadêmica (SciELO, LILACS, MEDLINE e Google Acadêmico). Desse modo, destaca-se que o tratamento e diagnóstico da LLA tem avançado de acordo com os avanços tecnológicos, como a nanotecnologia e também da biologia molecular, gerando uma expectativa positiva na sobrevida do indivíduo.

**Palavras-chave:** Leucemia linfóide aguda; Perspectivas; Diagnóstico; Tratamento.

## **1 Introdução**

A leucemia linfóide aguda (LLA) é um tipo de câncer cuja característica principal está relacionada à proliferação de forma desordenada dos linfócitos imaturos. Estes, uma vez em proliferação desordenada, ocupam um grande espaço na medula, o que impede a produção das plaquetas e dos glóbulos vermelhos (CAVALCANTE *et al.*, 2017).

Esta neoplasia favorece que as células precursoras de origem linfóide circulem sem restrições na corrente sanguínea do indivíduo em sua forma imatura, o que agrava o quadro clínico. Suas manifestações clínicas são resultantes do acúmulo anormal e

desordenado dos linfoblastos na medula óssea. Nesse sentido, a produção dos leucócitos e hemácias é comprometida, levando ao aparecimento de infecções e outras doenças como a anemia (NEHMY *et al.* 2011)

A leucemia linfóide aguda não se trata de uma doença hereditária e também não é contagiosa, mas apresenta uma natureza genética, que é adquirida a partir de um dano no DNA de uma única linhagem de células na medula óssea (KENNETH, 2010)

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se que para o triênio de 2020/2022 sejam diagnosticados 5.920 novos casos da doença em homens e 4.890 em mulheres no Brasil. No entanto, as leucemias são mais frequentes na infância, resultando em cerca de 30% de todas as doenças que acometem pessoas com idade abaixo de 15 anos (OLIVEIRA, 2004).

De um modo geral, as crianças do sexo masculino são as mais acometidas pelas leucemias, sendo a linfóide aguda o câncer mais frequente em diversas crianças ao redor do mundo (INCA, 2007).

Ademais, para a investigação laboratorial da LLA, existem três métodos importantes: morfológico, imunofenotípico e molecular. Esses métodos são geralmente complementares e apresentam diferentes especificidades, sensibilidade e facilidade de uso. As características clínicas e laboratoriais têm valor prognóstico e servem para estratificá-los em grupos de risco para tratamento. O diagnóstico da LLA é baseado principalmente nas análises morfológicas e citoquímicas das células neoplásicas. Suas características fenotípicas, as quais permitem definir a linhagem, o grau de maturação, bem como assincronismos de maturação, permitem diferenciar blastos leucêmicos de precursores linfóides normais, o que é muito útil na detecção de doença residual mínima (MELO *et al.*, 2007).

Neste prisma, este trabalho tem por objetivo apresentar os avanços e perspectivas relacionados ao diagnóstico e tratamento da leucemia linfóide aguda por meio de uma revisão da literatura. Além disso, buscou-se destacar as ferramentas diagnósticas para a doença, assim como relacionar os diferentes métodos de tratamento visando reduzir sua letalidade.

---

<sup>1</sup> Centro Universitário da Vitória de Santo Antão – UNIVISA. Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro Universitário da Vitória de Santo Antão –UNIVISA . Kalyne.2017184002@univisa.edu.br

## **2 Metodologia**

Foi realizada uma revisão descritiva da literatura, cujos artigos foram selecionados nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Google Acadêmico, procurando por artigos completos que abordassem os avanços e perspectivas para o diagnóstico e tratamento da leucemia linfóide aguda e demais informações pertinentes. Foi utilizada a busca avançada contendo os descritores em português “leucemia linfóide aguda”, “perspectivas”, ”diagnóstico” e ”tratamento”. Foram excluídos artigos diferentes do idioma português e em duplicidade nas bases de dados

Para seleção dos textos, foi realizada uma leitura analítica dos títulos e dos resumos dos trabalhos que abordassem leucemia linfóide aguda, perspectivas, diagnóstico e tratamento.

Os manuscritos que não apresentavam relação com o tema foram excluídos. Posteriormente, foi realizada a leitura na íntegra dos artigos selecionados, totalizando o número de 21 trabalhos ao final das análises.

## **3 Resultados e Discussão**

Swaminathan *et al.*, (2008) observou em seu estudo que a leucemia linfóide aguda predomina em pessoas brancas e do sexo masculino, contemplando cerca de 70% dos pacientes. No entanto, Perez-Vera *et al.*, (2001) encontrou uma incidência maior da doença em crianças de 2 a 5 anos de idade. Em uma outra pesquisa, Lichtvan (2007) aponta que 78% dos pacientes acometidos pela doença possuem idade entre 1 e 10 anos, sendo 38% com idade entre 2 e 5 anos. Observa-se então uma relação tendenciosa entre sexo e cor, confirmada por Linet *et al.*, (2003), quando encontraram nos Estados Unidos

uma tendência de crianças brancas com idade entre 2 e 5 anos acometidas pelo câncer.

O diagnóstico da leucemia linfóide aguda se caracteriza por um processo complexo em razão de suas inúmeras variáveis, como sintomas parecidos com os de outras patologias que costumam aparecer na infância, como anemia, coqueluche, doenças virais e processos inflamatórios (LEITE, 2007). Por essa razão, torna-se difícil o diagnóstico clínico e precoce da doença e, por isso, surge então a necessidade dos exames laboratoriais para confirmar a doença (MARQUES, 2013). Assunção *et al.* (2015) lista o hemograma e mielograma como os exames iniciais para diagnosticar a doença, além de outros exames confirmatórios como mielograma e imunofenotipagem, que vão nortear qual o tipo de tratamento será aplicado ao paciente.

O hemograma é o exame laboratorial inicial para o diagnóstico ou controle da doença. É por meio dele que se avalia a quantidade e qualidade das células sanguíneas. Esse exame é composto pela contagem de plaquetas, leucograma e eritrograma (FERREIRA, 2012).

O mielograma consiste na análise dos componentes da medula óssea. É realizado através de uma punção feita no osso esterno, ossos do quadril e na tíbia (PEDROSA, 2002). Com isso, o diagnóstico é estabelecido quando mais de 25% das células da medula são linfoblastos. Neste caso, a medula se encontra hiper celular, com substituição dos espaços adiposos e elementos medulares por células leucêmicas.

A imunofenotipagem busca identificar a presença ou ausência de antígenos na superfície ou no citoplasma da célula. Essa técnica a laser permite estudar uma população de células (linfoblastos) para determinar suas características físicas e biológicas, julgando as células como normais ou não, além de avaliar o grau de maturação dos linfoblastos, facilitando, assim, o diagnóstico e tratamento da leucemia linfóide aguda. É um processo preciso que, além de identificar as características das células, evidencia qual o nível do processo leucêmico (PAVANELLI, 2016).

Dentro dessa ótica, os exames moleculares são importantes não apenas para a identificação da doença, mas também para evidenciar alguns marcadores moleculares que são específicos da leucemia linfóide aguda. Ao decorrer dos anos, tais marcadores são estudados pela biologia molecular, favorecendo a percepção do mecanismo de

origem do câncer. O National Cancer Institute, NCI (2015) aponta que esses estudos biomoleculares devem ser realizados para caracterizar a expressão antigênica e permitir a identificação do grupo específico de leucemia linfóide aguda.

Pezzini (2014) destaca que a citometria de fluxo, método tecnológico que permite analisar de forma simultânea diversos parâmetros de células em suspensão, por meio da incidência de luz laser, detecta os antígenos específicos de linhagem das células leucêmicas, facilitando, assim, o diagnóstico e também os subgrupos da doença. Esses antígenos presentes na superfície ou intracelular, servem como alvo para empregar novas estratégias de tratamento com o uso de anticorpos, ao passo que exames de mielograma também contribuem para o tratamento adequado e específico para cada indivíduo.

Pedrosa (2002) afirma que cerca de 5% dos casos de leucemia linfóide aguda estão relacionados às predisposições genéticas, como as síndromes de Down e de Bloom. Nesse sentido, esta análise é de grande relevância para que o diagnóstico da doença seja mais refinado sobre a sua malignidade e também de seu mecanismo de ação, a fim de apontar qual o nível da doença e qual seria a melhor forma de tratá-la, além de tornar possível a diferenciação de outros tipos de leucemia.

O processo de quimioterapia consiste no uso de compostos químicos de forma isolada ou em conjunto, visando tratar tumores malignos e é um método de cura do câncer, porque apresenta uma abordagem sistêmica (FARIAS, 2009). O tratamento por quimioterapia se dá a partir de quatro fases que possuem duração variável, dependendo do tipo da leucemia. O tratamento inicia-se com a indução da remissão, a partir da entrada hospitalar do paciente. Consolidação, com a aplicação de outras substâncias em relação às aplicadas anteriormente. Reindução, com a repetição das primeiras drogas usadas no início e a fase da manutenção, com tratamento mais leve em comparação com as outras fases.

O transplante de medula óssea consiste no tratamento terapêutico de inúmeras doenças relacionadas ao sangue e ao sistema imunológico, envolvendo em grande parte os demais sistemas o paciente (QUEIROZ et al., 2020). Esse procedimento se caracteriza pela anulação dos tecidos hematopoiético e imunológico do paciente que já

passou por altas doses de quimio e/ou radioterapia (DE CARVALHO, 2020). Este processo visa, em resumo, a substituição da medula óssea doente por outras células precursoras normais. O transplante de medula óssea ou também transplante de células tronco hematopoiéticas, leva em consideração os riscos a curto e longo prazo da vida do paciente. É realizado quando a chance de sobrevida do paciente é superior ao uso terapêutico dos métodos tradicionais ou quando o transplante oferece melhor qualidade de vida ao paciente. Ademais, o transplante pode ser autólogo, quando as células precursoras são do próprio paciente ou alogênico, quando as células precursoras são de outro indivíduo da mesma espécie e geneticamente distinto (DINIZ, 2021).

O Brasil possui mais de 5 milhões de doadores de medula óssea (AMEO, 2021). Estes são cadastrados no Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME), tendo a região sudeste do país com o maior número de doadores e a região nordeste sendo a terceira no ranking, com o estado do Ceará com o maior número de cadastrados (BRASIL, 2021).

Dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) apontam um aumento de 31,8% no número de casos de leucemia linfóide aguda no ano de 2020. Embora o número pareça causar espanto, é possível constatar também um aumento significativo em relação ao número de crianças e adolescentes sobreviventes com câncer. Esse aumento na taxa de sobrevivência é reflexo de um longo período de estudo, passando pelas dificuldades da identificação da doença, do plano adequado de tratamento e outras dúvidas frente à mesma, onde se destaca no campo biomédico os exames iniciais e específicos (INCA, 2019), como citados aqui neste trabalho.

Embora a leucemia linfóide aguda seja tratada como uma doença grave, a identificação de fatores genéticos e prognóstico dá a condição de separar os pacientes conforme o grupo de risco. Isso permite uma abordagem terapêutica diferenciada para cada um deles, ou seja, grupos com maior risco recebem tratamento mais intensos com o uso de terapias intensivas com alto nível de eficácia, e os grupos de baixo risco dispõem de maior sobrevida, chegando a não sofrerem danos colaterais do tratamento (FONSECA, 2015).

O prognóstico da doença tem relação direta com sexo, idade, além do tipo de

reação ao tratamento empregado ao paciente. Sendo, dessa forma, classificado em níveis baixo, médio e alto. Essa classificação permitirá a realização do tratamento adequado que vai desde quimioterapia a transplante de medula óssea (SIEBEL, 2012).

É importante salientar que o diagnóstico precoce da doença é de fundamental importância para o aumento da sobrevida do paciente, tendo em vista a agressividade do câncer que pode evoluir drasticamente ao óbito. É por meio dos exames laboratoriais que se torna possível a identificação inicial do principal sintoma da leucemia linfóide aguda, que é a anemia. A partir disso, os exames posteriores de mielograma e imunofenotipagem confirmarão a doença e conduzirão ao tratamento específico para cada paciente (DANTAS, 2015)

Com as análises biomoleculares, é possível reduzir os efeitos agressivos e tóxicos do tratamento farmacológico que muitos indivíduos são acometidos. Este avanço da tecnologia no campo biomédico permite analisar os aspectos genéticos das células, proporcionando um prognóstico, diagnóstico e tratamento personalizado, com terapia adequada, reduzindo mortes e aumentando a sobrevida (BRATZ *et al*, 2015).

É notório que os métodos empregados no diagnóstico e tratamento da leucemia vêm revolucionando os mecanismos frente à doença, tornando possível, inclusive, diferenciar os tipos de leucemia e suas respectivas evoluções. O entendimento desses mecanismos permite uma rápida evolução no processo de identificação, diagnóstico e tratamento da doença. Dentro desse prisma, se destaca a nanotecnologia, se utilizando de intervenções terapêuticas menos invasivas, com métodos de diagnóstico e tratamento menos agressivos e com alto nível de eficácia para o indivíduo (BRATZ *et al*, 2015)

Países como China e Estados Unidos se destacam como os principais produtores de patentes de nanotecnologias e é dentro deste cenário que grandes perspectivas surgem em relação ao tratamento e diagnóstico da doença apresentada neste artigo. Uma vez que as pesquisas desse ramo não só atendem ao mercado financeiro e as indústrias, mas há uma preocupação e investimento também no cerne das neoplasias malignas. Dessa forma, vê-se no futuro a criação de novas ferramentas para diagnosticar, tratar e curar pessoas com leucemia linfóide aguda.

#### **4 Conclusões**

Assim, pode-se destacar que a leucemia linfóide aguda é uma doença maligna que acomete, em sua maioria, o público infantil com idade de 1 a 15 anos, tendo sua incidência maior em crianças de 2 a 5 anos do sexo masculino e de cor branca. Sintomas como anemia, neutropenia e infiltração de células leucêmicas nos tecidos são comuns nesses casos, em razão do acúmulo de células linfóides na medula óssea.

O diagnóstico, identificação e investigação da doença se articula a partir de exames laboratoriais, de imunofenotipagem e moleculares, compondo o clássico trio das abordagens de identificação da doença.

Com o passar dos anos, a chance de cura da doença tem aumentado de forma gradativa e isso se deve aos avanços nos processos de identificação, no diagnóstico precoce e no tipo de tratamento adequado a cada paciente, levando em consideração o estágio e o grupo de risco da doença. Deve-se, ainda, levar em consideração as vantagens e desvantagens de cada fase do tratamento, desde a remissão, pós-remissão, consolidação e manutenção, até o transplante de medula óssea.

Com o auxílio de exames laboratoriais e exames mais específicos, além dos avanços tecnológicos, a doença passou de uma doença pouco conhecida e intratável para uma das doenças mais entendidas, tratáveis e curáveis do mundo nos últimos tempos.

#### **5 Agradecimentos**

A Deus pela força que me foi dada e pela graça de alcançar essa vitória. Aos meus pais Everaldo e Graciele que não mediram esforços para a realização desse sonho. Aos meus avós Aurení e Elza que me cobriram de oração ao longo desses anos da graduação. Ao meu noivo Eduardo que me apoiou em todos os momentos do curso. Agradeço ao professor Walter Lins que me orientou sempre com muita atenção e disponibilidade. Aos amigos, colegas, professores e familiares, afinal, ninguém consegue nada sozinho.



## 6 Referências

ASSOCIAÇÃO DA MEDULA ÓSSEA (AMEO). Como posso me tornar um doador? São Paulo, 2020. Disponível em <<https://ameo.org.br/doador/>>. Acesso em: 18/10/2021.

ASSUNÇÃO, DAYANE *et al.* Avaliação do estado nutricional e de fatores associados à desnutrição em crianças e adolescentes com câncer em diferentes momentos do tratamento. 2018. Disponível em:<<http://clyde.dr.ufu.br/bitstream/123456789/21917/3/Avaliac%C3%A3oEstadoNutricional.pdf>> Acesso em: 07/11/2021

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea REDOME). Conheça o REDOME. Rio de Janeiro, 2021a. Disponível em: <http://redome.inca.gov.br/>. Acesso: 18/10/2021.

BRATZ, Beatriz Sabrina Giebelmeier; GATZKE, Mônica; FRIZZO, Matias Nunes. Aspectos Moleculares na Leucemia Linfóide Aguda: uma revisão. 2015. Disponível em<[http://newslab.com.br/wp-content/uploads/yumpu\\_files/ASPECTOS%20MOLECULARES%20NA%20LEUCEMIA%20LINFOIDE%20AGUDA%20UMA%20REVIS%C3%A3O%20-%20Beatriz%20Sabrina%20Giebelmeier%20Bratz%20M%C3%B4nica%20Gatzke1.%20Matias%20Nunes%20Frizzo..pdf](http://newslab.com.br/wp-content/uploads/yumpu_files/ASPECTOS%20MOLECULARES%20NA%20LEUCEMIA%20LINFOIDE%20AGUDA%20UMA%20REVIS%C3%A3O%20-%20Beatriz%20Sabrina%20Giebelmeier%20Bratz%20M%C3%B4nica%20Gatzke1.%20Matias%20Nunes%20Frizzo..pdf)> Acesso em: 09/11/2021

CAVALCANTE *et al.* Leucemia linfóide aguda e seus principais conceitos. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 8, n. 2, p. 151-164, 2017.

DANTAS, G. K. S.; SILVA, L. T. A; PASSOS, X. S.; CARNEIRO, C. C. Diagnóstico Diferencial da Leucemia Linfóide Aguda em Pacientes Infante-Juvenis. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, v.13, n.2, p.3-18, 2015.

DE CARVALHO, Walter Marcelo Oliveira et al. Aspectos epidemiológicos do câncer infantojuvenil em uma capital do nordeste brasileiro. **Revista Eletrônica Acervo Saúde** , v. 12, n. 11, pág. e4045-e4045, 2020. Disponível em< <file:///C:/Users/victo/Downloads/4045-Artigo-44774-1-10-20200821.pdf>> Acesso em 01/09/2021

DINIZ, *et al.*, O impacto das campanhas de conscientização no número de doadores de medula óssea e os efeitos causados pelo covid-19. **Brazilian Journal of Health Review**. 2021.

FARIAS, M.G, Castro SM de. Diagnóstico laboratorial das leucemias agudas. *Jornal Brasileiro de Patologias. Medicina Laboratorial*. 2009;40(2):22-35.

FERREIRA, Jeniffer Dantas et al. Exposições ambientais e leucemias na infância no Brasil: uma análise exploratória de sua associação. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 29, p. 477-492, 2012. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbepop/a/nRGLxCsh736MyCFFd8fBrNb/?lang=pt&format=pdf>> Acesso em 07/11/2021

FONSECA *et al.* Caracterização imunofenotípica das leucemias agudas em um centro oncológico de referência público no Maranhão , Nordeste do Brasil. 2011;129(6):392–401. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 13, n. 2, p. 3-18, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Leucemia linfóide aguda em adulto. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 3, p. 309-312, jul./set. 2002. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/> . Acesso em: 23/08/2021.

KENNETH, M.; TRAVERS, P.; WALPORT, M. *Imunobiologia de Janeway* – recurso eletrônico. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

LEITE, Edinalva Pereira et al. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide

Aguda. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 7, p. 413-421, 2007. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/gBkT8wqGjXfZxpnr7mmCLmq/?format=pdf&lang=pt>> Acesso: 09/11/2021

LICHTVAN, L. Citogenética nas Leucemias Linfóides Agudas. Ribeirão Preto, 2007. Disponível em <<https://www.acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/13399/LENIZA%20-%20LLA%20FINAL%20BIBLIOTECA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>> Acesso em 10/11/2021

LINET, M. S, Wacholder S, Zahm SH. Interpreting epidemiologic research: lessons from studies of childhood cancer. *Pediatrics*. 2003;112(1):218-32.

MARQUES, M. Medula Óssea Ao Diagnóstico E Ao Seguimento do Tratamento de Leucemia Linfóide Aguda (( Lla ). 2013;

MELLO, M. Avaliação Imunofenotípica, Estudo do Índice de DNA e de Alterações Moleculares em Células Blásticas de Pacientes Portadores de Leucemia Linfóide Aguda Diagnosticados na Fundação Hemope, 2007. Disponível em: < <http://www.bibliotecadigital.unicamp.br>> Acesso: 22/03/2021.

NEHMY *et al.* A perspectiva dos pais sobre a obtenção do diagnóstico de leucemia linfóide aguda em crianças e adolescentes: uma experiência no Brasil. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 11, n. 3, p. 293-299, 2011.

OLIVEIRA, B.M.; DINIZ, M.S.; VIANA, M.B. Leucemias agudas na infância. *Revista Médica, Minas Gerais*, v. 14, 1, p.33 – 36, 2004.

PAVANELLI *et al.* Perfil das alterações hematológicas em crianças residentes na região de Campo Mourão-PR. **Revista Iniziare**, v. 1, n. 1, 2016.

PEDROSA, F; LINS, M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. **Revista brasileira de saúde materno- infantil**, Recife, 2 (1): 63-68, jan. - abril, 2002. <disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/Jp59Gqff3tBPrSHX6tYYD3f/?format=pdf&lang=pt>> Acesso em: 18/10/2021.

PÉREZ-VERA *et al.* Cytogenetics in acute llymphoblastic leukemia in mexican children: a institucional experience. *Archivesof Medical Research*. 2001;32:202-207.

PEZZINI, T. J.; CASTRO, F. S. Alterações Hematológicas na Leucemia Linfóide Aguda (LLA). *Estudos*, v.41, n.4, 2014.

QUEIROZ, *et al.*, DISTRIBUIÇÃO MACRORREGIONAL DE DOADORES DE MEDULA ÓSSEA E AS POLÍTICAS PÚBLICAS. **Revista Multidisciplinar em Saúde**. 1 n. 2 (2020).

SIEBEL, Roberta Schaefer; MARCHIORO, Mariana Kliemann; BUENO, Denise. Estudo de prescrições de antineoplásicos e antimicrobianos em uma unidade de oncologia pediátrica. **Revista HCPA. Porto Alegre. Vol. 32, n. 3 (2012), p. 303-310**, 2012. Disponível em <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/196638/000863197.pdf?sequence=1>> Acesso em 08/11/2021.

SWAMINATHAN *et al.* Childhood cancers in Chennai, India, 1990-2001: incidence and survival. *International Journal of Cancer*. 2008;122:2607-11.

