



LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: TRATAMENTO E EVOLUÇÃO DOS CASOS NO HOSPITAL DE CÂNCER DE PERNAMBUCO

CRISLAYNE ALMEIDA DA CRUZ; TÂNIA MARIA ROCHA GUIMARÃES; EXILLY ELLEN DA CONCEIÇÃO VIEIRA ; DONATO DA SILVA BRAZ JÚNIOR; ROBERTO BEZERRA DA SILVA

RESUMO

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) corresponde a uma classe de leucemia e agrupa um conjunto de doenças hematológicas com diferenças nas apresentações clínicas, morfológicas e moleculares. É a leucemia mais presente no adulto com 90% dos casos e corresponde a menos de 15% dos casos em menores de 10 anos. **Objetivo:** O presente estudo objetivou identificar as características clínicas iniciais, tratamento e evolução dos casos de pacientes com Leucemia Mieloide Aguda tratados no Hospital de Câncer de Pernambuco entre 2014 e 2019, devido à escassez de estudos sobre a evolução clínica com a população local. **Metodologia:** Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de base hospitalar e ambulatorial. Os dados foram coletados de forma secundária com revisão documental dos prontuários arquivados no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico com enfoque nas evoluções médicas, exames e demais documentos como suporte e armazenados em banco de dados informatizado, utilizando o software Statistical Package for Social Sciences versão 10.0 (SPSS), representados estatisticamente por frequências absolutas e relativas por meio de gráficos e tabelas. **Resultados:** Características sociodemográficas identificamos equivalência entre os sexo, maior porcentagem de pardos e procedência na região metropolitana do Recife. Dados ao Diagnóstico: com 13 (28%) dos diagnósticos em 2017, 35 (74%) prontuários sem descrição dos sinais sintomas e 40 (85%) com ausência dados do hemograma. , 17 (36%) apresentação de 60% a 79% de blastos SP ou MO. Tratamento e resposta: Todos recebem o tratamento de indução e consolidação padrão, resultando em 28 (60%) que atingiram a remissão completa, 11 (23%) não teve sua resposta avaliada devido a complicações do tratamento e doença seguido de óbito. 10 (21%) paciente precisarão da terapia de resgate, destes 80% por recidiva. Referente a TCTH apenas 6 (13%) realizaram. Ocorreram 23 (49%) óbitos, destes 13 (56%) em até 3 meses e as causas mais recorrentes foram sepse 9 (39%) , secundário a neutropenia febril 5 (22%) e terciárias a LMA conforme a descrição nas declarações de óbito. **Conclusão:** As doenças hematológicas são extremamente complexas, atualmente, considera-se estudos genéticos e moleculares para estratificar com mais precisão e tomar estratégias condizentes com cada grau de risco.

Palavras-chave: Evolução Clínica, Leucemia Mieloide Aguda, Oncologia, Terapia Combinada, Tratamento.

1 INTRODUÇÃO

As estimativas do INCA para o Brasil no período de 2020-2022 é de mais de 10 mil novos casos a cada ano citado, apontando os homens com maior risco com a estimativa de 5.920 casos. Pernambuco em 2020 foram estimados 480 novos diagnósticos (INCA, 2020).

A leucemia mieloide aguda (LMA) corresponde a uma classe de leucemia e agrupa

um conjunto de doenças hematológicas com diferenças nas apresentações clínicas, morfológicas e moleculares. É a leucemia mais comum no adulto, com 90% dos casos, corresponde a menos de 15% dos casos em menores de 10 anos (ZAGO, *et al.* 2013).

O diagnóstico é realizado com amostras de sangue periférico (SP) ou medula óssea (MO), a partir de 20% de blastos (células imaturas) nessas amostras confirma o diagnóstico de LMA; entretanto são necessários exames de citogenética e moleculares para identificar o subtipo da doença (ZAGO, *et al.* 2013).

Dentre os achados laboratoriais mais comuns temos leucocitose, anemia e plaquetopenia. No que diz respeito aos sinais e sintomas mais corriqueiros são astenia, perda de apetite e de peso, hepatomegalia e esplenomegalia devido a infiltração dos blastos nesses órgãos (ABRALE, 2020; HOFF, *et al.* 2013).

A primeira classificação da doença foi elaborada pelo grupo franco-americano-britânico de morfologistas em 1976, que analisaram as características morfológicas, coloração histoquímica e imunofenotipagem estratificando as LMA em M1 até M7, servindo de padrão universal (classificação FAB; ZAGO, *et al.* 2013).

A terapia das leucemias agudas se divide em duas fases. Na primeira, denominada indução de remissão, o principal objetivo é promover a remissão hematológica completa. O regime mais comumente adotado, denominado “3+7”, consiste em um ou dois ciclos de um agente antracíclico (daunorubicina 60 ou 90mg/m²/dia ou idarrubicina 12mg/m²/dia, por três dias) associado a citarabina 100 ou 200 mg/m²/dia em infusão contínua por sete dias. A segunda fase do tratamento deve ser instituída para os pacientes que alcançaram remissão e é denominada consolidação da remissão, objetivando eliminar blastos residuais impedindo a recaída (recidiva) da doença. A consolidação pode ser feita com dois a quatro ciclos de citarabina em altas doses (superiores a 1g/m²/dia, em ciclos que duram entre três e sete dias) ou com transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (ZAGO, *et al.* 2013).

A Leucemia Promielocítica Aguda, em virtude das suas peculiaridades, tem uma esquema terapêutico diferente, com base no uso de terapia alvo sendo o Ácido all-trans-retinoide o mais usado. As LMA dispõem da portaria Nº 705, de 12 de Agosto de 2014 determina diretrizes diagnósticas e terapêuticas (BRASIL, 2014).

As respostas ao tratamento quimioterápico na LMA são definidas como remissão completa (RC) quando o paciente apresenta menos de 5% de bastos na medula óssea, ausência de doença extramedular e independência de transfusão. Na resposta parcial (RP) teremos uma redução de blastos na medula óssea de pelo menos 50%. E resposta refratária quando não atingir esses parâmetros (HOFF, *et al.* 2013).

Apesar dos avanços nas respostas terapêuticas e grande número de remissões que se alcança, a maioria dos pacientes diagnosticados ainda morre decorrente da doença, visto que alcançar a remissão não garante que as células neoplásicas foram erradicadas (HOFF, *et al.* 2013), logo faz-se necessário estudos para entender como nossa população responde aos tratamentos disponibilizados.

Nesta perspectiva, torna-se necessário conhecer o perfil, as características clínicas e evolução dos pacientes com LMA, e assim fornecer informações que sirvam para o planejamento e intervenção das ações em saúde, assim como para a análise do prognóstico da doença com o intuito de promover uma melhor qualidade de vida dos pacientes.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de base hospitalar e ambulatorial. A pesquisa de coorte é definida como uma forma de pesquisa observacional, longitudinal e analítica que objetiva estabelecer um nexo causal entre os eventos a que o grupo foi exposto e o desfecho da saúde final dessas pessoas (GIL, 2008).

O estudo foi realizado através da análise das características clínicas, laboratoriais e evolução dos pacientes com LMA atendidos no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP), submetemos a perquirição documental os prontuários físicos acondicionados pelo Setor de Arquivo da instituição.

A coleta de dados ocorreu no período de junho a novembro de 2021 no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico onde os prontuários são armazenados.

A população do estudo correspondeu aos pacientes com diagnóstico de LMA acompanhados no serviço de Hematologia do Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP), no período de 2014 a 2019.

Foi solicitado ao Registro Hospitalar de Câncer da instituição a lista dos registros dos pacientes com tal diagnóstico e encaminhada ao Serviço de Arquivo Médico e Estatístico para que este disponibilizasse os prontuários físicos para perquirição.

Tivemos acesso a 115 prontuário no período de Junho e Novembro de 2021, desse 68 foram descartados conforme critérios de inclusão e exclusão, eliminando 35 (51%) por se tratarem de outras neoplasias hematológicas, 14 (21%) devido a LMA secundária a Síndrome Mielodisplásica, 10 (15%) com diagnóstico de LMA com ausência de informações, 5 (7%) com diagnóstico de LMA porém não foi tratado com medidas curativas e 4 (6%) diagnóstico de outros Cânceres. Resultando numa amostra de 47 pacientes.

Os Critérios de inclusão foram para pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico confirmado de LMA, em tratamento ou falecidos atendidos no serviço de hematologia do HCP, no período de 2014 e 2019, sendo os de exclusão Critérios de exclusão pacientes cujos prontuários apresentem má conservação e impossibilitem a coleta das informações, com ausência da evolução do paciente. Pacientes com diagnósticos de leucemia bifenotípica (linhagem ambígua). Pacientes transferidos para outras instituições para condução do tratamento de forma definitiva. Pacientes com LMA secundária à Síndrome Mielodisplásica.

O registro dos dados ocorreu em um questionário individual (Apêndice A), compartimentado em quatro partes: 1.Dados pessoais e demográficos; 2.Antecedentes pessoais e familiares; 3.Dados clínicos e laboratoriais ao diagnóstico; 4.Tratamento e Desfecho do caso. O questionário foi adaptado de um aplicado em uma pesquisa com Leucemia Mieloide Crônica que foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE) conforme o parecer de número 3.218.974 em março de 2019.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A incidência da LMA aumenta com a idade, a faixa etária mais acometida na amostra foi a partir de 50 anos em diante com 27 (58%) pacientes, na população brasileira de 2009 a 2019 as faixas etárias mais acometidas foram de 40 a 69 anos (SALVARO, M. M. *et al*, 2021). Embora a população brasileira apresente discreta prevalência de diagnóstico de LMA no sexo masculino a distribuição na amostra nesse item foi equiparado (SALVARO, M. M. *et al*, 2021).

A porcentagem de blastos no sangue periférico ou medula óssea é um dos principais dados diagnósticos, grande parte da amostra apresentou de 60% a 79% dessas células neoplásicas no SP ou MO, concentrando 17 (36%) dos pacientes nesse intervalo.

Dentre os subtipos de LMA encontrados na amostra a maior prevalência foi de Não Especificado com 11 (23%), seguida da M4 com 10 (21%) dos pacientes e M1 com 9 (19%), divergindo um pouco da literatura visto que a frequência M2 é de 30%, seguida de M4 com 28% e M1 com 20% (FIGUEIREDO, M. S.; KERBAUY, J.; LOURENÇO, D. M., 2011).

Apesar dos diferentes subtipos classificados pela FAB o tratamento quimioterápico inicial (chamado de Indução) se diferem em dois; um para M3 que corresponde ao protocolo

IC-APL 2006 cujo tratamento inicial é uso de Daunorrubicina em paralelo ao Ácido all-trans retinóico (ATRA até RC (SOLIS, E. C. *et al.*, 2016). Os demais subtipos receberem o protocolo 3+7 na indução (ZAGO, *et al* 2013). Todos os pacientes receberam o tratamento de Indução padrão para seu respectivo grupo com 42 (89%) realizando o protocolo 3+7.

Após a conclusão dessa etapa a resposta do tratamento é avaliada através de um novo mielograma, da amostra 28 (60%) atingiram a remissão completa, 11 (23%) não teve sua resposta avaliada devido a complicações do tratamento e doença seguidos de óbito. No Brasil no período de 2009 a 2019 foram identificados que 13,41% dos pacientes não receberam tratamento em função do óbito, destacando o risco de mortalidade e a importância do tratamento de início precoce (SALVARO, M. M. *et al*, 2021). Investigamos se houveram abandono durante o tratamento, mas apenas 1 (2%) paciente abandonou o tratamento logo após o tratamento de indução.

Uma vez atingida a remissão é realizado o tratamento pós-remissão também chamado de consolidação com objetivo de evitar a recaída da doença, todos receberam o tratamento padrão (PELCOVITS, A; NIROULA, R., 2020). Apenas 10 (21%) pacientes foram submetidos ao resgate, desses 2 (20%) por não responder a abordagem de Indução (refratário) e 8 (80%) por recidiva, esta é definida como aumento do número de blastos após RC ou desenvolvimento de doença extramedular (THOL, F.; GANSER, A., 2020).

Dos 14 pacientes da nossa amostra encaminhados para TCTH apenas 1 era M2, dos encaminhados apenas 6 (13%) realizaram TCTH, com apenas um óbito com 14 meses e 8 (17%) pacientes aguardavam realizar o transplante, sem óbitos nesse grupo. Identificamos que 23 (49%) dos pacientes evoluíram a óbito, destes 13 (56%) morreram em até 3 meses iniciais do tratamento; dentre as causas descritas na Declaração de Óbito a primária mais prevalente foi Choque Séptico, seguida de LMA; a principal causa secundária foi Neutropenia Febril, seguida de Pancitopenia e a terceira causa mais citada foi LMA.

4 CONCLUSÃO

As doenças hematológicas são extremamente complexas, atualmente considera-se estudos genéticos e moleculares para estratificar com mais precisão e tomar estratégias condizentes como cada grau de risco (PELCOVITS, A; NIROULA, R, 2020); uma das limitações do estudo se deu pela falta da investigação dessas características bem como a dificuldade de encontrar os dados dos exames laboratoriais ao diagnóstico que também são usados como fatores prognósticos.

Além disso, utilizamos apenas os dados dos prontuários físicos, limitando algumas possíveis afirmações, não podendo confirmar ,por exemplo, que os 24 (51%) de fato estão vivos. Entretanto é preciso conhecer as características da população local e as respostas clínicas no decorrer do tratamento para que possamos utilizar as melhores estratégias de tratamento para suas peculiaridades, logo faz-se necessário novos e mais abrangentes estudos com essa população.

Entretanto, tivemos êxito na avaliação da resposta do paciente ao tratamento, identificando a resposta a Indução, bem como a necessidade ou não de tratamento de resgate e o tempo médio entre o diagnóstico até a causa morte.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMAS E LEUCEMIAS. O que é Leucemia mieloide aguda. **ABRALE**, 2020. Disponível em:<<https://www.abrale.org.br/doencas/leucemia/lma/o-que-e/>>. Acesso em: Out., 2020

BRASIL. Resolução Nº 705, de 12 de Agosto de 2014. **Ministério da Saúde**, Secretaria de Atenção a Saúde, Brasília, 2014. Disponível em:<<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/LeucemiaMieloideAguda-Adulto.pdf>>. Acesso em: Nov., 2020.

FIGUEIREDO, M. S.; KERBAUY, J.; LOURENÇO, D. M. **Guia de hematologia**. Ed. 1. São Paulo: Manole, 2011

GIL, ANTONIO CARLOS. Métodos e técnicas de pesquisa social / Antônio Carlos Gil. - 6. ed. - São Paulo: Atlas, 2008.

HOFF, P. M. G. *et al.* **Tratado de Oncologia**. Ed. 1. Vol.2. São Paulo. Editora Atheneu, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Estimativa 2020, Incidência de Câncer no Brasil. **INCA**, Rio de Janeiro. 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acesso em: out, .2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Leucemias, **INCA**, 2020. Disponível em:<<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/leucemia>>. Acesso em: Out.2020

LORENZI, T. F. **Manual de Hematologia Propedêutica e Clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro, Medicina Científica, 2006.

PELCOVITS, A; NIROULA, R. Acute Myeloid Leukemia: A Review. Rhode Island Medical Journal, v.103, n.3, p.38-40, Abril, 2020.

SALVARO, M. M. *et al.* Leucemia Mieloide Aguda: Perfil Clínico-Epidemiológico no Brasil entre 2009 e 2019. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, n.S1, p.S505-S506, 2021.

SOLIS, E. C. *et al.* Survival and treatment response in adults with acute promyelocytic leukemia treated with a modified International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia protocol. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 285-290, 2016.

THOL, F.; HEUSER, M. Treatment for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. **Hemisphere**, v.5, n.6, p.1-7, Junho, 2021

THOL, F.; GANSER, A. Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia. **Current Treatment Options in Oncology**, v. 21, n.8, p.1-11, Junho, 2020.

ZAGO, M. A. *et al.* **Tratado de Hematologia**. Ed.1. São Paulo, Editora Atheneu, 2013.

População residente, por cor ou raça, situação e sexo. **Base de Dados do Estado de Pernambuco**, 2015. Disponível em:<http://www.bde.pe.gov.br/visualizacao/Visualizacao_formato2.aspx?CodInformacao=1031&Cod=3>. Acesso em: Fev., 2022.