

**ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO “LATO-SENSU”  
ESPECIALIZAÇÃO EM HEMATOLOGIA E BANCO DE SANGUE**

**MANUELA RODRIGUES BARBOSA**

**PRINCIPAIS TIPOS DE LEUCEMIAS, COM ÊNFASE NA POPULAÇÃO IDOSA:  
REVISÃO DA LITERATURA**

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - SP  
2020**

**MANUELA RODRIGUES BARBOSA**

**PRINCIPAIS TIPOS DE LEUCEMIAS, COM ÊNFASE NA POPULAÇÃO  
IDOSA: REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
para obtenção do título de Pós-  
Graduação em Hematologia e Banco  
de Sangue apresentado à Academia  
de Ciência e Tecnologia.

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - SP  
2020**

## RESUMO

Uma das mudanças demográficas mais marcantes da atualidade é o aumento da expectativa de vida. Esse fenômeno é característico de países desenvolvidos e também, de modo mais crescente, nos países em desenvolvimento. O envelhecimento pode ser definido como um processo gradual, universal e irreversível, que provoca modificações funcionais e estruturais no organismo, diminuindo a vitalidade e favorecendo o aparecimento de doenças. O aumento da expectativa de vida está diretamente ligado com o desenvolvimento das neoplasias, pois o mesmo eleva a exposição do indivíduo aos fatores de risco presentes no meio ambiente, sendo assim, os danos ao DNA das células vão se acumulando e possibilitando o desenvolvimento de células geradoras de tumores. Segundo o INCA, quem tem mais de 65 anos é 11 vezes mais propenso a desenvolver uma doença cancerígena do que pessoas com idade inferior. No Brasil, a leucemia representa cerca de 3% de todos os tipos de câncer. Sendo assim, há uma preocupação com estes idosos, pois uma grande parte dessa população recebe o diagnóstico tardiamente, dificultando o tratamento. Tais limitações, geralmente, são decorrentes da falta de preparo profissional ou, ainda, falta de estudos na área de oncogeriatria hematológica. Tem que ser dada uma atenção especial para as neoplasias hematológicas, uma vez que o sistema imune destes pacientes já está debilitado, essas neoplasias podem se tornar ainda mais agressivas. O presente trabalho teve como objetivo promover a ampliação do conhecimento, através de revisão literária, sobre os quatro principais tipos de leucemias evidenciando essas doenças na população idosa.

**PALAVRAS-CHAVE:** Leucemias; Envelhecimento populacional; Revisão; Idosos.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 OBJETIVO PRIMÁRIO .....</b>	<b>6</b>
<b>1.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO .....</b>	<b>6</b>
<b>2 ENVELHECIMENTO POPULACIONAL .....</b>	<b>7</b>
<b>3 NEOPLASIAS .....</b>	<b>8</b>
<b>3.1 NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS .....</b>	<b>8</b>
<b>4 LEUCEMIA.....</b>	<b>10</b>
<b>4.1 DIAGNÓSTICO .....</b>	<b>11</b>
<b>4.1.1 Hemograma.....</b>	<b>12</b>
<b>4.1.2 Mielograma .....</b>	<b>12</b>
<b>4.1.3 Análise citoquímica.....</b>	<b>13</b>
<b>4.1.4 Imunofenotipagem .....</b>	<b>14</b>
<b>4.1.4.1 Citometria de fluxo .....</b>	<b>14</b>
<b>4.1.5 Citogenética.....</b>	<b>16</b>
<b>4.2 TRATAMENTO .....</b>	<b>16</b>
<b>5 LEUCEMIA LINFÓCITICA AGUDA OU LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA .....</b>	<b>17</b>
<b>6 LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA .....</b>	<b>19</b>
<b>7 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA .....</b>	<b>21</b>
<b>8 LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA.....</b>	<b>24</b>
<b>9 METODOLOGIA .....</b>	<b>26</b>
<b>10 DISCUSSÃO .....</b>	<b>27</b>
<b>11 CONCLUSÃO .....</b>	<b>29</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>30</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Uma das mudanças demográficas mais marcantes e importantes da atualidade é o aumento da expectativa de vida no mundo inteiro que associado à queda das taxas de fecundidade e de mortalidade, tem conduzido ao envelhecimento populacional. Esse fenômeno é característico de países desenvolvidos e também, de modo mais crescente, nos países em desenvolvimento, sendo que o Brasil é o país em ritmo mais acelerado em relação ao envelhecimento humano. Um reflexo deste quadro são as visíveis mudanças nas pirâmides populacionais brasileiras, do passado, presente e as projeções para as próximas décadas (RUWER, ROSSI, SIMON, 2005; BASSLER, LEI, 2008; MOREIRA et al., 2013).

O envelhecimento pode ser definido como um processo gradual, universal e irreversível, que se acelera na maturidade e que provoca modificações funcionais e estruturais no organismo, diminuindo a vitalidade e favorecendo o aparecimento de doenças, principalmente as de origem crônico-degenerativas, que podem culminar com a morte (NAHAS, 2003; RUWER, ROSSI, SIMON, 2005; MAIA, DUARTE, LEBRÃO, 2006).

O aumento da expectativa de vida está diretamente ligado com o desenvolvimento das neoplasias, pois o mesmo eleva a exposição do indivíduo aos fatores de risco presentes no meio ambiente e o tempo dessa exposição, sendo assim, os danos ao DNA das células vão se acumulando e possibilitando o desenvolvimento de células geradoras de tumores. Logo, o aumento das taxas de incidência e mortalidade por câncer nas estatísticas nacionais é explicado pela idade cada vez mais avançada (TOLEDO, DIOGO, 2003; MAIA, DUARTE, LEBRÃO, 2006).

Segundo o INCA, Instituto Nacional do Câncer, quem tem mais de 65 anos é 11 vezes mais propenso a desenvolver uma doença cancerígena do que pessoas com idade inferior. No Brasil, a leucemia representa cerca de 3% de todos os tipos de câncer, sendo frequente tanto em homens quanto mulheres. Para cada ano do triênio 2020-2022 são estimados 5.920 novos casos de leucemia em homens e 4.890 em mulheres, esses valores correspondem a um risco estimado de 5,67 novos casos a cada 100 mil

homens e 4,56 para cada 100 mil mulheres (TOLEDO, DIOGO, 2003; SILVA, 2013; INCA, 2020).

Sendo assim, há uma preocupação com estes idosos, pois um grande número dessa população recebe o diagnóstico tardiamente, dificultando o tratamento. Tais limitações, geralmente, são decorrentes da não valorização das queixas dos pacientes, escassez de recursos para custear exames clínico-laboratoriais, ou ainda falta de estudos na área de oncogeriatría hematológica. Tendo em vista que tem que ser dada uma atenção especial para as neoplasias hematológicas, uma vez que o sistema imune destes pacientes, por muitas vezes, já está debilitado, essas neoplasias podem se tornar ainda mais agressivas (TOLEDO, DIOGO, 2003; SILVA, ARAÚJO, FRIZZO, 2016).

### **1.1 OBJETIVO PRIMÁRIO**

Promover a ampliação do conhecimento sobre os quatro principais tipos de leucemias; leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crônica, leucemia linfocítica aguda ou leucemia linfoblástica aguda e leucemia linfocítica crônica.

### **1.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO**

Apresentar uma revisão de literatura sobre os quatro principais tipos de leucemias, evidenciando essas doenças na população idosa.

## 2 ENVELHECIMENTO POPULACIONAL

Os fatores determinantes do envelhecimento são ditados pelo comportamento de suas taxas de fertilidade e mortalidade. Quando há queda da fertilidade e simultaneamente, ou posteriormente, há redução das taxas de mortalidade, o processo de envelhecimento de uma determinada população torna-se mais acentuado. Esse processo ocorre em etapas sucessivas, de formadinâmica e é conhecido como transição epidemiológica (KALACHE, 1987).

A transição epidemiológica ocasionando o envelhecimento populacional é uma das mudanças demográficas mais marcantes e importantes da atualidade, e embora esse fenômeno seja característico de países desenvolvidos, isso vem ocorrendo em países que se encontram em desenvolvimento, sendo que no Brasil esse fenômeno é o que mais cresce. Um reflexo deste quadro são as visíveis mudanças nas pirâmides populacionais brasileiras, do passado, presente e as projeções para as próximas décadas (RUWER, ROSSI, SIMON, 2005; BASSLER, LEI, 2008; MOREIRA et al., 2013).

O processo do envelhecer, que ocorre com o passar dos anos e se acelera na maturidade, é natural, universal e irreversível. O envelhecimento gera modificações funcionais e estruturais no organismo, diminuindo a vitalidade e provocando uma perda funcional progressiva (RUWER, ROSSI, SIMON, 2005; MOREIRA et al., 2013).

Os avanços ocorridos na área farmacológica; as mudanças no estilo de vida da população idosa, através da implantação de novas políticas públicas; o controle das doenças infectocontagiosas, são uma combinação de fatores que resultam no aumento da expectativa de vida. Esses fatores ocasionaram o crescimento da população da terceira idade, porém há algumas consequências, tendo em vista os vários desafios que são direcionados ao sistema público de saúde, em decorrência da elevação da incidência de doenças próprias dessa idade, principalmente as de origem crônico-degenerativas, que podem culminar com a morte (RUWER, ROSSI, SIMON, 2005; MAIA, DUARTE, LEBRÃO, 2006; MOREIRA et al., 2013).

### **3 NEOPLASIAS**

A palavra neoplasia significa uma nova formação, é uma proliferação local de clones celulares atípicos de crescimento excessivo, progressivo e ilimitado, incoordenado e autônomo, irreversível e com tendência a perda de diferenciação celular, sem causa aparente. O termo tumor é usado como sinônimo e foi utilizado, primordialmente, para os aumentos de volume causados pela inflamação. Os tumores ou neoplasias são classificados em malignos ou benignos. Já o câncer é uma denominação genérica usada somente para tumores malignos, se originou devido à capacidade deste de invadir tecidos e órgãos, podendo se espalhar para outras regiões do corpo, metástase (VASCONCELOS, 2000; INCA, 2016).

O aumento da expectativa de vida está diretamente ligado com o desenvolvimento das neoplasias, uma vez que o mesmo eleva a exposição do indivíduo aos fatores de risco presentes no meio ambiente e o tempo dessa exposição, sendo assim, os danos ao DNA das células vão se acumulando e possibilitando o desenvolvimento de células geradoras de tumores. Logo, a idade cada vez mais avançada constitui um fator de risco para o desenvolvimento de neoplasias e ocasiona o aumento das taxas de incidência e mortalidade por câncer nas estatísticas nacionais (TOLEDO, DIOGO, 2003; MAIA, DUARTE, LEBRÃO, 2006).

Segundo o INCA, Instituto Nacional do Câncer, aproximadamente 75% das neoplasias ocorrem em indivíduos com mais de 60 anos. Em 2011, 66,3% das mortes por câncer no Brasil ocorreram entre indivíduos dessa mesma faixa etária (TOLEDO, DIOGO, 2003; SILVA, 2013; INCA, 2015).

#### **3.1 NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS**

As neoplasias hematológicas abrangem um grupo heterogêneo de doenças malignas que afetam os precursores hematopoiéticos da medula óssea, ou seja, afetam de diferentes formas o funcionamento da medula óssea e órgãos linfoides. Sendo, assim, os órgãos mais envolvidos neste processo são: sangue, medula óssea, gânglios linfáticos, baço e fígado (LIMA, MINETTO, 2014; SILVIA, ARAÚJO, FRIZZO, 2016).



Dentre as neoplasias hematológicas, as mais frequentes são: as leucemias, os linfomas hodking e não-hodking, o mieloma múltiplo e outras doenças mieloproliferativas (TOLEDO, DIOGO, 2003; LIMA, MINETTO, 2014).

## 4 LEUCEMIA

No Brasil, a leucemia representa cerca de 3% de todos os tipos de câncer, sendo frequente tanto em homens quanto mulheres. Para cada ano do triênio 2020-2022 são estimados 5.920 novos casos de leucemia em homens e 4.890 em mulheres, esses valores correspondem a um risco estimado de 5,67 novos casos a cada 100 mil homens e 4,56 para cada 100 mil mulheres (TOLEDO, DIOGO, 2003; SILVA, 2013; INCA, 2020).

As leucemias são neoplasias malignas do sangue originadas de células precursoras hematopoiéticas que geram a substituição difusa da medula óssea, parte interna dos grandes ossos, por células neoplásicas imaturas com alta taxa de proliferação, sendo assim, elas começam na medula óssea e se espalham por todo o corpo humano (SANTOS, RIBEIRO, TEIXEIRA, 2014; SILVA, ARAÚJO, FRIZZO, 2016).

O acúmulo dessas células prejudica a hematopoiese, reduzindo e dificultando a produção de glóbulos vermelhos, plaquetas e glóbulos brancos, podendo causar o aparecimento de anemias, infecções e hemorragias. Além disso, na maioria das vezes, essas células extravasam para o sangue, onde são observadas em grande quantidade (SILVA, 2013; SANTOS, RIBEIRO, TEIXEIRA, 2014; SILVA, ARAÚJO, FRIZZO, 2016).

A célula leucêmica também se prolifera em locais de antiga hematopoese fetal, ou seja, locais extra medulares como: fígado, baço e linfonodos. Essas células também podem invadir e proliferar órgãos e tecidos não hematopoiéticos, como sistema nervoso central, testículos, trato gastrointestinal e a pele (SANTOS, RIBEIRO, TEIXEIRA, 2014).

As leucemias são doenças em que ocorre alteração genética adquirida (não congênita) nas células primitivas da medula óssea, e o resultado disso é o crescimento anormal de uma célula que perde suas funções. É importante ressaltar que apesar de ocorrer nos genes, não se trata de um fenômeno hereditário (HAMERSCHLAK, 2008).

Os principais tipos de leucemia são classificados em quatro categorias, sendo que os tipos de leucemia linfocítica e mieloide podem se apresentar de forma aguda ou crônica. Os termos linfocítica e mieloide denotam o tipo de célula envolvido, sendo eles: linfócitos imaturos e seus

progenitores, e células–tronco mieloides pluripotentes, respectivamente. Dessa forma, os quatro principais tipos são leucemias mieloides agudas e crônicas e linfocíticas agudas e crônicas (HAMERSCHLAK, 2008; SILVA, 2013; SILVA, ARAÚJO, FRIZZO, 2016).

As leucemias agudas têm progressão rápida e afeta a maioria das células progenitoras, aquelas que ainda não estão totalmente diferenciadas ou desenvolvidas, que perdem a capacidade de desenvolver suas funções normais. Essas células primitivas são chamadas de mieloblastos, nos casos de leucemia mieloide aguda, ou linfoblastos, nos casos de leucemia linfocítica aguda. Elas se multiplicam de forma incontrolável impossibilitando que as células sanguíneas normais sejam produzidas (HAMERSCHLAK, 2008; SANTOS, RIBEIRO, TEIXEIRA, 2014).

Já as leucemias crônicas ocorrem de maneira mais lenta e, por isso, uma parte da linhagem de células progenitoras consegue se desenvolver. Geralmente, essas células mais diferenciadas conseguem exercer algumas de suas funções normais (HAMERSCHLAK, 2008; SANTOS, RIBEIRO, TEIXEIRA, 2014).

Uma multiplicidade de alterações fisiopatológicas é gerada pela leucemia, podendo aparecer dias ou semanas antes do seu diagnóstico. Os aspectos clínicos não são muito específicos, dentre diversos sinais e sintomas, os principais são: anemia, neutropenia, trombocitopenia, febre, sangramentos, dor osteoarticular, fadiga e dispneia (CIPOLAT, PEREIRA, FERREIRA, 2011).

Devido à extrema heterogeneidade das entidades englobadas sob a mesma denominação, tanto no comportamento biológico como no aspecto clínico, é imprescindível a utilização de critérios diagnósticos precisos para a sua classificação, uma vez que o protocolo de tratamento depende do tipo da leucemia (HAMERSCHLAK, 2008; PIER, 2008).

#### **4.1 DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico e a classificação das leucemias se baseavam, apenas, na análise morfológica e citoquímica das células neoplásicas, através do hemograma e/ou mielograma, porém, esses critérios não têm boa reprodutibilidade e nem sempre são suficientes para classificar alguns

pacientes. Sendo assim, nos dias atuais, o diagnóstico e a classificação das leucemias apoiam-se, em sua maioria, nos estudos imunofenotípicos por citometria de fluxo e citogenética, permitindo avançar na identificação de determinados subgrupos que dificilmente são classificáveis só pela morfologia (FARIAS, CASTRO, 2004; CHAUFFAILE, 2016).

#### **4.1.1 Hemograma**

A avaliação preliminar da leucemia é feita através do hemograma, que fornece dados essenciais como: contagem global e diferencial, o comprometimento da hematopoese e a morfologia dos leucócitos. A partir do hemograma é possível realizar a coloração das células sanguíneas e visualizá-las no microscópio, nos casos de leucemias, podem aparecer alterações nas células leucocitárias e até blastos (PIER, 2008; LEMOS, 2013).

O hemograma de um paciente com leucemia pode ser bem variável, até mesmo entre pacientes com o mesmo tipo de leucemia. A contagem absoluta de leucócitos pode estar abaixo de 1.000 como pode exceder 500.000, anemias normocítica e normocrômica e trombocitopenias também podem estar presentes. A presença de blastos nas leucemias agudas pode variar de acima de 20% até 90%, na contagem diferencial (SILVA et al., 2006; APCL, 2016).

Essas alterações nas células sanguíneas devem ser confirmadas por um mielograma, exame que é solicitado toda vez que o diagnóstico de leucemia é sugerido (PIER, 2008; LEMOS, 2013).

#### **4.1.2 Mielograma**

É um exame realizado através da punção e aspiração de aproximadamente um mililitro da medula óssea do esterno, ou quando o paciente for criança, ossos do quadril ou tíbia. Esse tem como objetivo a análise e quantificação dos componentes da medula (REGO, SANTOS, 2009; SANTOS, RIBEIRO, TEIXEIRA, 2014).

Uma vez que a célula leucêmica cresce mais que os elementos normais, logo a medula aspirada de qualquer local revelará o infiltrado leucêmico (SANTOS, RIBEIRO, TEIXEIRA, 2014).

A medula pode se apresentar hiper celular com substituição dos espaços adiposos e elementos medulares normais por células leucêmicas. Os blastos, nas leucemias agudas, aparecem acima de 20% nas mieloides e acima de 25% nas linfoides (FARIAS, CASTRO, 2004; CHAUFFAILLE, 2016).

#### **4.1.3 Análise citoquímica**

As colorações citoquímicas utilizadas no diagnóstico e na classificação das leucemias podem ser aplicadas tanto a medula óssea quanto ao sangue periférico, essas reações auxiliam na detecção da diferenciação entre a origem mieloide e linfóide. Apesar dos progressos da imunofenotipagem, as reações citoquímicas ainda são utilizadas (LORENZI, 2003; SILVA et al., 2006).

As principais colorações em uso são as mieloperoxidase (MPO), sudanblack B (SBB), fosfatase alcalina, natol AS-D; cloroacetatoesterase (CAE) e esterases inespecíficas como: alfa-naftil acetato esterase (ANAE), reação do ácido para-aminossalicílico (ácido periódico de Schiff - PAS) e fosfatase ácida (SILVA et al., 2006).

As reações mieloperoxidase e sudanblack positivas são úteis para confirmar a natureza mieloide dos blastos e revelar os bastões de Auer em aproximadamente 65% dos casos, essas colorações são positivas para as séries neutrofílicas, eosinofílicas e fracamente positivas para os monócitos. Já os linfócitos são uniformemente negativos para essas reações (FARIAS, CASTRO, 2004; MACHADO, 2004; SILVA et al., 2006).

Os linfoblastos revelam atividade paranuclear na esterase inespecífica quando que realizada em pH ácido, tendo uma atividade maior de 75% na fosfatase ácida (FARIAS, CASTRO, 2004).

#### **4.1.4 Imunofenotipagem**

A caracterização imunofenotípica tem sido o principal método utilizado para determinar a linhagem celular e analisar a maturação das células nas neoplasias hematológicas. A classificação das leucemias é importante, principalmente, para definir a terapêutica a ser empregada, uma vez que sabendo a origem, se linfóide ou mieloide e os seus subtipos, a conduta terapêutica será completamente diferente, além disso, auxilia, até certo ponto, no prognóstico (FARIAS, CASTRO, 2004; HAMERSCHLAK, 2008; PIER, 2008; SILVEIRA, ARRAES, 2008).

A classificação morfológica mais utilizada é a chamada classificação FAB, a qual foi desenvolvida em 1976 por um grupo de hematologistas franceses, americanos e britânicos e define cada tipo de marcador imunológico que está presente nas diferentes leucemias (PIER, 2008; SILVEIRA, ARRAES, 2008).

De acordo com a classificação FAB, as LLA são primeiramente divididas em linhagens T e B, pelas características imunofenotípicas dos linfoblastos, e, seguidamente, subdivididas em L1, L2 e L3. Enquanto que a LMA são caracterizadas por sete subtipos M0-M7, de acordo com o grau de maturação dos precursores mielóides envolvidos, porém essa classificação está em desuso e está sendo substituída pela classificação da Organização Mundial de Saúde que valoriza critérios citogenéticos (SILVA et al., 2006; SILVEIRA, ARRAES, 2008).

A caracterização imunofenotípica através da citometria de fluxo é um método rápido, objetivo e quantitativo para determinação de linhagem celular (PIER, 2008).

##### **4.1.4.1 Citometria de fluxo**

A citometria de fluxo é um método que permite a determinação de múltiplas propriedades físicas simultaneamente de partículas isoladas em suspensão, nesse caso, as células. Dessa forma, é possível detectar e quantificar antígenos celulares de superfície, citoplasmáticos e nucleares, sendo que a análise pode ser realizada em sangue periférico, aspirado de

medula óssea ou linfonodo, colhido com o anticoagulante EDTA, heparina ou ACD (PIER, 2008).

Os anticorpos monoclonais utilizados são habitualmente submetidos a critérios e avaliados por um grupo de laboratórios de referência. Quando aceitos, esses anticorpos recebem a designação CD (cluster of differentiation). Cada CD pode ser representado por vários anticorpos monoclonais que reconhecem o mesmo antígeno, mas não necessariamente o mesmo epítopo, produzidos por diferentes clones de células (PIER, 2008).

A citometria de fluxo mede as propriedades de células em suspensão, orientadas num fluxo laminar e interceptadas uma a uma por um feixe de laser. As modificações ocasionadas nesse feixe de luz, devido à presença de células, serão detectadas e mensuradas por sensores. A luz que se dispersa é coletada por um sistema óptico, permitindo a identificação das células pelo seu tamanho e granularidade interna, logo, as hemácias, plaquetas, linfócitos, monócitos e granulócitos podem ser identificados e quantificados (PIER, 2008).

Sendo assim, é possível fazer a diferenciação dos mais variados tipos de leucemias. Para a identificação e quantificação dos blastos, é necessária a combinação de mais de um marcador de células imaturas, como por exemplo: CD34, CD117, HLA-DR e CD45 para células mieloides, e CD34, CD45 e nTdT para células linfoides (CHAUFFAILLE, 2016).

Como os casos de LMA são classificados de acordo com o estágio maturativo, os marcadores serão de acordo com a linhagem comprometida, desse modo, as linhagens neutrofílica expressão - CD117, CD13 e CD 33; monocítica - CD64, CD36, CD14, CD4 e CD11c; megacariocítica - CD61, CD41, CD42; eritroide - CD71, CD36, CD235a (CHAUFFAILLE, 2016).

Na LLA de linhagem B, os blastos devem expressar o antígeno CD19 em associação a um ou mais marcadores de linhagem B. Já a linhagem T é confirmada pela expressão de CD3 na superfície ou citoplasma dos blastos. Para a LLC, além do CD19, as células se caracterizam, basicamente, pela expressão de CD5, CD23, CD20, CD43, CD22, CD11c e CD200 (CHAUFFAILLE, 2016).

#### 4.1.5 Citogenética

A citogenética avalia as normalidades cromossômicas das células blásticas, dessa forma, auxilia na classificação da doença, no planejamento do tratamento e prognóstico (CHAUFFAILE, YAMAMOTO, 2013).

A citogenética permite classificar a doença de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde, além de auxiliar na escolha terapêutica também serve de parâmetro para a procura de doença residual pós-terapia (CHAUFFAILE, YAMAMOTO, 2013).

O estudo citogenético é baseado na avaliação de 20 metáfases, e as anormalidades devem ser descritas de acordo com a ISCN (2009). Mais da metade das LMA apresentam alterações cromossômicas ao diagnóstico, tanto translocações como ganhos e perdas, dos quais os mais importantes são: +8, -7, -5, +21 e -X ou -Y. Porém, há casos em que não se consegue obter resultado do cariótipo e, nessas situações, são aplicados métodos citogenético-moleculares, como a Hibridação In Situ Por Fluorescência (FISH), entre outras (CHAUFFAILE, YAMAMOTO, 2013).

#### 4.2 TRATAMENTO

O objetivo do tratamento é obter a remissão completa das alterações apresentadas nos exames laboratoriais, biologicamente isso implica no desaparecimento do clone leucêmico e na restauração e normalização hematopoiética. Dependendo do tipo e extensão da doença, o paciente pode fazer quimioterapia, imunoterapia, radioterapia, transplante de medula óssea ou a associação de diferentes tratamentos. Depois, quando os sinais e sintomas desaparecerem, podem ser administrados tratamentos adicionais, para prevenir uma recidiva. Este tipo de tratamento é chamado de terapêutica de manutenção (MERCK, 2008; SANTOS, RIBEIRO, TEIXEIRA, 2014).



## **5 LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA OU LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

A leucemia linfocítica aguda é causada pela proliferação e expansão clonal de células imaturas da linhagem linfoide, os chamados linfoblastos, os quais invadem a medula óssea e outros tecidos extramedulares. Essa leucemia é caracterizada pela presença de grande porcentagem de linfoblastos no sangue periférico e na medula óssea, sendo que, ao diagnóstico, estes blastos excedem 25% das células nucleadas na medula (HENCHOZ, 2003; LORENZI et al., 2003; ALMEIDA, 2009).

Na LLA são encontrados linfócitos primitivos em diferentes estágios de desenvolvimento, pois os mesmos mantêm capacidade de multiplicação, mas não de diferenciação até as formas maduras e normais. Essa parada de maturação pode ser detectada por meio de anticorpos monoclonais capazes de demonstrar os antígenos de diferenciação linfocitários (HENCHOZ, 2003; LORENZI et al., 2003; FARIAS, CASTRO, 2004; HAMERSCHLAK, 2008).

Os linfócitos primitivos se acumulam na medula óssea prejudicando a produção normal de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas, podendo causar redução desses elementos sanguíneos, por isso, essa doença apresenta ampla diversidade nos aspectos clínicos e biológicos (HENCHOZ, 2003; FARIAS, CASTRO, 2004; HAMERSCHLAK, 2008).

A LLA apresenta subtipos que variam de acordo com os linfócitos primitivos que estejam em desenvolvimento, independente da fase, sendo que os principais subtipos foram descobertos através da avaliação dos imunofenótipos, que são responsáveis por originar as características físicas das células (NAOUM, 2001).

As leucemias linfocíticas agudas podem ser de tipo B ou T, sendo que as do tipo B são as mais frequentes. Como os marcadores das células leucêmicas variam conforme o tipo de linfócito proliferante, a pesquisa desses marcadores imunológicos é de extrema importância, uma vez que essa direciona a terapêutica e auxilia o prognóstico. Além disso, também é importante considerar a idade do paciente, a contagem inicial de glóbulos, as condições clínicas e o envolvimento ou não do sistema nervoso, testículos e gânglios (LORENZI et al., 2003; HAMERSCHLAK 2008).

A LLA pode ocorrer em qualquer idade, porém é o tipo mais comum de câncer infantil, sua incidência é maior entre crianças de 2 a 5 anos, numa porcentagem de aproximadamente 70%, diminuindo entre adolescentes e jovens adultos, e crescendo após os 60 anos de idade. Entre as crianças, essa doença é mais comum naquelas de cor branca e sexo masculino (PEDROSA, LINS, 2002; FARIAS, CASTRO, 2004).

A causa, de fato, da LLA é desconhecida, porém sabe-se que existem dois mecanismos gerais de indução a leucemia: ativação de um proto-oncogene e/ou a criação de uma fusão genética com propriedades oncogênicas. Além disso, a etiologia da LLA pode estar relacionada com mutações de genes secundárias a uma virose ou à ação de agentes físicos ou químicos. Sabe-se, ainda, que anormalidades genéticas, como síndrome de Down, Ataxia-telangectasia, síndrome de Blomm e anemia de Fanconi, podem predispor a essa leucemia (HENCHOZ, 2003; LORENZI et al., 2003; LEITE et al., 2007).

O tratamento da LLA é, relativamente, longo, podendo variar de 2 a 3 anos, e apesar dos esquemas terapêuticos variarem de centro para centro, os protocolos modernos são constituídos, invariavelmente, de cinco grandes fases: indução da remissão, intensificação/consolidação, reindução, prevenção da leucemia no sistema nervoso central e continuação ou manutenção da remissão (PEDROSA, LINS, 2002).

## 6 LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

A leucemia linfocítica crônica é uma doença linfoproliferativa crônica, resultante de alterações genéticas no DNA de apenas uma célula na medula óssea, um linfócito, causando proliferação exacerbada das células linfoides e aumentando o número de linfócitos maduros na corrente sanguínea, porém não impede a formação de células normais (SILVA, 2013; FERNANDES et al., 2015).

Cientistas ainda não sabem o que causa essa lesão no DNA dos pacientes com LLC, uma vez que esta patologia não está associada a agentes tóxicos, virais e ambientais nem a radiação ionizante. Apesar de a patogênese não estar totalmente esclarecida, tem sido descrito maior ocorrência de LLC entre parentes de primeiro grau e entre irmãos gêmeos, sendo assim, fatores genéticos hereditários têm sido sugeridos para a etiologia da doença (YAMAMOTO, FIGUEIREDO, 2005; FERNANDES et al., 2015).

Muitos pacientes são oligo ou assintomáticos, dessa forma, alguns casos de LLC são diagnosticados quase que por acaso, em exames de rotina. Porém, outras vezes, o quadro clínico pode ser severo apresentando anemia grave, icterícia e perda de peso. A doença tem caráter lento, mas progressivo, podendo ser detectada em várias fases em sua evolução natural (YAMAMOTO, FIGUEIREDO, 2005; SILVA, 2013; FERNANDES et al., 2015).

Esse tipo de leucemia apresenta no hemograma um achado bem peculiar, sombras celulares conhecidas como manchas de Gumprecht, apesar disso, a confirmação do diagnóstico é feita através da citometria de fluxo (YAMAMOTO, FIGUEIREDO, 2005; CHAUFFAILLE, 2016).

É a leucemia mais comum nos países ocidentais e extremamente rara nos países asiáticos. É uma doença predominantemente do idoso, sendo mais frequente após os 50 anos e tendo um aumento exponencial na incidência com o avançar da idade, para ambos os sexos, raramente ocorre antes dos 30 anos de idade. A idade mediana ao diagnóstico é de 72 anos e há um predomínio no sexo masculino, embora haja variação de acordo com o país (YAMAMOTO, FIGUEIREDO, 2005, FERNANDES et al., 2015; CHAUFFAILLE, 2016).

Para saber a extensão da doença, a sua localização e se ela afeta a função de outros órgãos é feito estadiamento, ou seja, os pacientes são classificados em estágio específico da doença para que possa ser avaliado a progressão e o tratamento adequado da doença, obtendo um melhor prognóstico. A cura para a leucemia linfocítica crônica é rara, sendo assim o tratamento é conservador com o objetivo de controlar os sintomas, não existindo tratamento padrão para eliminar a LLC, embora esta seja a leucemia que apresenta maiores índices de sobrevida (YAMAMOTO, FIGUEIREDO, 2005; FERNANDES et al., 2015)

Mais de 65% dos casos de LLC são acompanhados apenas ambulatorialmente, não requerendo tratamentos ou internações. Porém, pacientes que apresentam uma piora nas condições clínicas ou contagens sanguíneas, são submetidos à quimioterapia, radioterapia, transplante de células tronco, anticorpos monoclonais, esplenectomia e imunoglobulina. Entretanto, a quimioterapia feita muito cedo pode diminuir a expectativa de vida ao invés de aumentar (YAMAMOTO, FIGUEIREDO, 2005; HOFFBRAND, MOSS, PETTIT, 2008).

## 7 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

A leucemia mieloide aguda é um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas pela aquisição de alterações genéticas e epigenéticas nas células progenitoras hematopoéticas, isso perturba os mecanismos normais de autorrenovação, proliferação e diferenciação dessas células. Sendo assim, há um crescimento incontrolável e acúmulo de mieloblastos na medula óssea causando a substituição do tecido normal, uma vez que as células sanguíneas maduras normais são produzidas de forma insuficiente (SILVA et al., 2006; HAMERSCHLAK, 2008; CHAUFFAILLE, 2016).

A grande diversidade molecular da LMA é atestada por vários fatores que estão envolvidos na patogênese dessa doença como: mutações gênicas, expressão desregulada de genes, alterações epigenéticas e RNA não codificantes (CHAUFFAILLE, 2016).

A LMA é uma doença que acomete preferencialmente adultos (80% dos casos), e é mais comum no sexo masculino. A incidência geral é de 2,4 casos para cada 100.000 habitantes/ano, mas aumenta com o progredir da idade. Dentre as leucemias agudas na infância, ela representa cerca de 15% a 20% (SILVA et al., 2006; CHAUFFAILLE, 2016).

Embora, na maioria dos casos, a LMA surge sem motivo aparente, o aparecimento dessa leucemia é relacionado a vários fatores de risco como: idade, antecedente de doenças hematológicas (síndromes mielodisplásicas, neoplasias mieloproliferativas), alterações genéticas, exposição ocupacional ou ambiental a agentes químicos, físicos e vírus. Também pode incidir em sobreviventes do tratamento prévio para neoplasias malignas, como linfoma, sarcoma e carcinoma, isto é, após o uso de quimioterápicos alquilantes e inibidores da topoisomerase II. Doenças raras como anemia de Fanconi e síndrome de Down aumentam o risco do desenvolvimento dessa doença (HAMERSCHLAK, 2008; CHAUFFAILLE, 2016).

O processo neoplásico que dá origem ao clone leucêmico pode surgir em qualquer estágio do desenvolvimento celular, ou seja, em qualquer fase da hematopoese. Dessa forma, as leucemias são classificadas de acordo com o tipo celular envolvido e o grau de maturação das células (SILVA et al., 2006).

Os primeiros sistemas de classificação dessa leucemia eram baseados somente em investigações citomorfológicas e citoquímicas, porém, a imunofenotipagem foi incorporada nesse sistema para um delineamento mais preciso da linhagem hematopoética (SILVA et al., 2006).

De acordo com o sistema de classificação FAB, as LMA são subclassificadas em oito tipos: M0 – sem diferenciação morfológica; M1 – com mínima diferenciação morfológica; M2 – com diferenciação (componente monocítico < 20%); M3 – promielocítica hipergranular e M3 variante hipogranular; M4 – mielomonocítica (células monocíticas  $\geq$  20%) e M4 variante; M5 – monocítica (com células monocíticas  $\geq$  20% das células leucêmicas), sendo M5a – monoblástica (sem diferenciação, blastos  $\geq$  80%) e M5b – monocítica (com diferenciação, blastos < 80%); M6 – eritroleucemia e variante; M7 – megacarioblástica. Entretanto, a classificação FAB está caindo em desuso e sendo substituída pela classificação da Organização Mundial de Saúde que valoriza os dados de recorrência citogenética, história clínica e/ou aspectos displásicos na medula óssea (SILVA et al., 2006; HAMERSCHLAK, 2008).

Nessa leucemia, pode ou não haver blastos circulantes no hemograma, geralmente, o mielograma se apresenta de forma hiper celular com mais de 20% de blastos com características morfológicas mieloides, porém, por vezes, apenas a imunofenotipagem consegue atestar a linhagem (CHAUFFAILLE, 2016).

A identificação das características dos diversos subtipos da LMA, a idade e as condições clínicas do paciente são fundamentais na escolha do tratamento entre os diferentes esquemas existentes. A citogenética e os estudos moleculares, frequentemente, detectam anormalidades dentro do clone leucêmico, podendo sugerir o diagnóstico e/ou o prognóstico. Apesar disso, a LMA apresenta um prognóstico pobre, especialmente em pacientes idosos (SILVA et al., 2006; HAMERSCHLAK, 2008)

O principal objetivo do tratamento é a obtenção da chamada remissão, que é o desaparecimento das células blásticas na medula óssea, quando a remissão é atingida, há o restabelecimento da produção normal dos glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas. O tratamento inicial é feito através da quimioterapia podendo variar desde a intensificação das doses até o uso das

diversas modalidades de transplante de medula óssea (HAMERSCHLAK, 2008).

## 8 LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

A leucemia mieloide crônica é uma doença mieloproliferativa crônica clonal causada por uma alteração adquirida no DNA de uma célula-tronco hematopoética. As células alteradas na LMC, geralmente, funcionam de forma adequada, permitindo um curso inicial da doença mais brando do que os casos agudos (BORTOLHEIRO, CHIATTONE, 2008; HAMERSCHLAK, 2008; CHAUFFAILLE, 2016).

Essa leucemia se caracteriza, na maioria dos casos, pela translocação recíproca e equilibrada entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22, t(9;22), resultando no cromossomo Philadelphia (Ph) ou no rearranjo dos genes BCR-ABL1, e isso gera uma proteína de fusão que é uma tirosinaquinase desregulada. Essa possui uma hiperatividade que desencadeia a liberação de efetores da proliferação celular e inibidores da apoptose, sendo sua atividade responsável pela oncogênese inicial da LMC, promovendo um quadro de hiperplasia mieloide (BORTOLHEIRO, CHIATTONE, 2008; CHAUFFAILLE, 2016).

A maioria dos casos de LMC ocorre em adultos, sendo sua incidência de 1 a 2 casos para cada 100 mil habitantes/ano, enquanto que em crianças, de até 10 anos, é de 1 para 1 milhão. A LMC representa aproximadamente 15% das leucemias em adultos, sendo que a mediana de idade ao diagnóstico é de 55 a 60 anos, tendo uma discreta preponderância do sexo masculino (BORTOLHEIRO, CHIATTONE, 2008; HAMERSCHLAK, 2008; CHAUFFAILLE, 2016).

A causa etiológica é desconhecida, embora a t(9;22) é necessária e suficiente para o desenvolvimento da doença. Além disso, exposição a derivados do benzeno e radiação são fatores predisponentes (CHAUFFAILLE, 2016).

Embora a doença seja relacionada a uma única alteração gênica presente, o quadro clínico é heterogêneo, tanto na apresentação clínica quanto na evolução. Classicamente, a doença evolui em três fases: crônica (FC), acelerada (FA) e crise blástica (CB) (BORTOLHEIRO, CHIATTONE, 2008).

Na FC ocorre proliferação clonal exacerbada das células granulocíticas, mantendo estas a capacidade de diferenciação, e nessa fase a



doença é facilmente controlada. Em seguida, num variável período de tempo, o clone leucêmico perde a capacidade de diferenciação e a doença dificilmente é controlada, fase acelerada, e progride para uma leucemia aguda ou crise blástica (BORTOLHEIRO, CHIATTONE, 2008).

Um simples hemograma pode levantar a hipótese de LMC, onde revelará uma grande proporção de células maduras e pequena quantidade de blastos, células imaturas. Para o diagnóstico definitivo é necessário o estudo da medula óssea, em que serão confirmados os achados do hemograma, e, ainda, a realização da citogenética, exame que confirma a presença do cromossomo Ph. Testes com as técnicas de FISH e PCR podem ser usados nesse sentido (HAMERSCHLAK, 2008).

A descoberta dessa alteração molecular não apenas aprimorou o diagnóstico da LMC, mas possibilitou o desenvolvimento de terapia dirigida contra esse defeito molecular em específico. Uma vez iniciado o tratamento com antitirosinaquinase, é preciso monitorar a resposta (BORTOLHEIRO, CHIATTONE, 2008; CHAUFFAILLE, 2016).

## **9 METODOLOGIA**

A proposta da pesquisa apresentada trata-se de um estudo de revisão literária, de caráter exploratório com análise de conteúdo. A pesquisa bibliográfica foi desenvolvida com base em materiais já elaborados constituídos, principalmente, de livros e artigos científicos.

Após a definição do tema foi realizada uma busca em base de dados virtuais em saúde, como Medline, Scielo Bireme e outras.

Foi feita uma leitura exploratória de diversas publicações do assunto em interesse, em seguida uma leitura seletiva para selecionar o material, finalizando com uma leitura analítica e interpretativa. Os dados apresentados foram submetidos à análise de conteúdo e os resultados foram apresentados nesse artigo.

## 10 DISCUSSÃO

O câncer é um problema de saúde pública, especialmente entre os países em desenvolvimento, onde é esperado que, nas próximas décadas, o impacto do câncer na população corresponda a 80% dos mais de 20 milhões de casos novos estimados para 2025. A estimativa mundial, realizada em 2012, pelo projeto Globocan/larc, apontou que, dos 14 milhões de casos novos estimados, mais de 60% ocorreram em países em desenvolvimento (INCA, 2015).

Foram estimados 352 mil casos novos de leucemia no mundo em 2012, correspondendo a 2,5% de todos os casos novos de câncer. Já para a mortalidade, foram estimados 265 mil óbitos no mundo nesse mesmo ano. Para o Brasil, a cada ano do triênio 2020-2022 são estimados 5.920 novos casos de leucemia em homens e 4.890 em mulheres, esses valores correspondem a um risco estimado de 5,67 novos casos a cada 100 mil homens e 4,56 para cada 100 mil mulheres (INCA, 2020).

Estudos epidemiológicos demonstram que a idade é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer, uma vez que indivíduos com idade mais avançada ficam mais expostos, por um maior período de tempo, a substâncias potencialmente mutagênicas, com isso, os danos ao DNA das células vão se acumulando e possibilitando o desenvolvimento de células geradoras de tumores. Sendo assim, a transição demográfica e o envelhecimento populacional introduzem desafios às políticas públicas de saúde (TOLEDO, DIOGO, 2003; SILVA, ARAÚJO, FRIZZO, 2016).

De acordo com Dobbin, 2016, a leucemia mais comum em crianças é a leucemia linfoblástica aguda enquanto que nos adultos é a leucemia mieloide aguda. Porém, estudo publicado pelo INCA, em 2015, afirma que a leucemia linfocítica crônica é a mais comum em adultos, principalmente em países mais industrializados. Essas contraposições podem ser causadas pelos aspectos inerentes da própria LLC, muitos pacientes são assintomáticos e cerca de 65% dos casos são acompanhados ambulatorialmente, isso dificulta nos estudos epidemiológicos. Com isso, acredita-se, que os dados relatados na literatura sobre a LLC possam estar subestimados (YAMAMOTO, FIGUEIREDO, 2005).

O diagnóstico tardio das leucemias nos idosos é um problema que afeta, diretamente, a sobrevida. Muitas vezes há uma não valorização das queixas dos pacientes, escassez de recursos para custear exames clínico-laboratoriais, ou ainda falta de estudos na área de oncogeriatría hematológica, uma vez que as leucemias são um grupo de doenças heterogêneas e que apresentam uma condição clínica variável (SILVA, ARAÚJO, FRIZZO, 2016).

## **11 CONCLUSÃO**

A ocorrência de leucemias em idosos pode ser causada pelo envelhecimento populacional, particularmente, nos países em desenvolvimento, no caso o Brasil.

Os exames para um diagnóstico precoce e correto são de suma importância, principalmente, nas leucemias agudas, pois é possível classificar o tipo e subtipo da leucemia, a fim de auxiliar na escolha do protocolo de tratamento e no prognóstico.

Embora a idade avançada possa dificultar o diagnóstico e, conseqüentemente, o tratamento, é muito importante que o diagnóstico seja rápido, uma vez que as leucemias agudas se mostram muito agressivas.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Tereza Joelma Barbosa. AVANÇOS E PERSPECTIVAS PARA O DIAGNÓSTICO DA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA. **Revista Virtual**, Salvador, v. 5, n. 1, p.40-55, jun. 2009. Bimestral.

APCL. **Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)**. Disponível em: <<http://www.apcl.pt/leucemia/leucemias/tipos-de-leucemia/leucemias-cronicas/leucemia-linfocitica-cronica-llc>>. Acesso em: 20 dez. 2016.

BASSLER, Thais Carolina; LEI, Doris Lucia Martini. Diagnóstico e monitoramento da situação nutricional da população idosa em município da região metropolitana de Curitiba (PR). **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 21, n. 3, p.311-321, jun. 2008.

BORTOLHEIRO, Teresa Cristina; CHIATTONE, Carlos S.. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 30, n. 1, p.03-07, abr. 2008.

BÚRIGO, Telma et al. Ação do prebiótico sobre as proteínas de fase aguda de pacientes com neoplasia hematológica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 2, p.130-135, jun. 2007.

CHAUFFAILE, Maria de Lourdes L. F., YAMAMOTO Mihoko. Tratado de Hematologia. Cap. 38 Classificação das Leucemias Agudas. página 335 a 340, outubro 2013.

CHAUFFAILE, Maria de Lourdes. **Diagnósticos em Hematologia**. Barueri: Manole, 2016. 358 p.

CIPOLAT, Sabrina; PEREIRA, Bruna Braz; FERREIRA, Fernanda Vargas. Fisioterapia em Pacientes com Leucemia: Revisão Sistemática. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Santa Maria, v. 57, n. 2, p.229-236, maio 2011.

DOBBIN, Jane. **Leucemia Aguda**. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=344](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=344)>. Acesso em: 11 dez. 2016.

Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva** – Rio de Janeiro: INCA, 2015.

FARIAS, Mariela Granero; CASTRO, Simone Martins de. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfoides agudas. **O Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio Grande do Sul, p. 91-98. abr. 2004.

FERNANDES, Juliane Fernanda do Nascimento. LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA: PREDOMINÂNCIA EM IDOSOS. **Revistas Eletrônicas do Ceulji/ulbra**, Paraná, p.39-42, 2015.

GONÇALVES, Romélia P. et al. Avaliação do perfil hematológico de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC-B) em um hemocentro estadual. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Fortaleza, v. 31, n. 4, p.228-234, 2009.

HAMERSCHLAK, Nelson. Leucemia: fatores prognósticos e genética. **Jornal de Pediatria**. Porto Alegre, p. 52-57. ago. 2008.

HAMERSCHLAK, Nelson. Leucemias e Linfomas. In: CARVALHO, Vicente Augusto de et al. **Temas em Psico-Oncologia**. São Paulo: Summus, 2008. p. 92-99.

HENCHOZ, Juan MI Carrillo. Leucemia linfoblástica Aguda. In: MADRIGAL, Gilbert. **Manual de diagnóstico y terapéutica em Pediatría**. San José: Editorial de La Universidad de Costa Rica, 2003. p. 288-296.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H.; PETTIT, J. E. **Fundamentos em hematologia**. Porto Alegre: Artmed, 2008.

IBGE. **Distribuição da População por sexo segundo os grupos de idade – Brasil – 2010**. 2010. Disponível em: <<http://brasilemsintese.ibge.gov.br/populacao/populacao-por-sexo-e-grupo-de-idade-2010.html>>. Acesso em: 03 dez. 2016.

INCA. **O que é o câncer?** Disponível em: <[http://www1.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=322](http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322)>. Acesso em: 05 nov. 2020.

KALACHE, Alexandre. Envelhecimento populacional no Brasil: uma realidade nova. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 3, n. 3, p.217-220, set. 1987.

LEITE, Edinalva Pereira et al. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 7, n. 4, p.413-421, dez. 2007.

LEMOS, Janaína da Silva. **LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA: AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO**. 2013. 48 f. Monografia (Especialização) - Curso de Hematologia e Hemoterapia Laboratorial, Universidade Paulista Centro de Consultoria Educacional, Recife, 2013.

LIMA, Milena Fontes Silva; MINETTO, Rita de Cássia. Conhecimento de pacientes onco-hematológicos em tratamento quimioterápico sobre os cuidados para prevenção de infecções. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, Brasília, v. 25, n. 1, p.35-44, jul. 2014.

Lorenzi TF; D'Amico E; Daniel MM; Silveira PAA; Buccheri V. **Manual de Hematologia - Propedêutica e Clínica**. Cap. 9 pag. 595-608, 3ª edição, Medsi Editora Médica, 2003. 641 p.

MACHADO, José Augusto. **Coloração Citoquímica**. 2004. Disponível em: <<http://www.cursocitologia.com.br/html/estudo/Coloracao.htm>>. Acesso em: 28 dez. 2016.

MAIA, Flávia de Oliveira Motta; DUARTE, Yeda Aparecida de Oliveira; LEBRÃO, Maria Lúcia. Análise dos óbitos em idosos no Estudo SABE. **RevEscEnfermUsp**, São Paulo, v. 40, n. 5, p.540-547, 2006.

MARCELO GUSTAVO DE PIER, 2008, São José do Rio Preto. **Anais da Academia de Ciências e Tecnologia de São Jose Do Rio Preto**. São José do Rio Preto, 2008. 15 p.

MARTINS, S.L.R.; FALCÃO, R.P. A importância da imunofenotipagem na Leucemia Mieloide Aguda. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 46, n. 1, p.57-62, mar. 2000.

MERCK, R. B. Diagnóstico e Tratamento, Ed. Roca, São Paulo, Brasil, 2008.

NAOUM, Paulo Cesar. Avanços tecnológicos em hematologia laboratorial. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 23, n. 2, p.15-23, ago. 2001.

PEDROSA, Francisco; LINS, Mecneide. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, p.63-68, abr. 2002.

REGO, Eduardo M.; SANTOS, Guilherme A. S. Papel da imunofenotipagem por citometria de fluxo no diagnóstico diferencial das pancitopenias e das linfocitoses. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 31, n. 5, p.1-8, out. 2009.

RUWER, Sheelen Larissa; ROSSI, Angela Garcia; SIMON, Larissa Fortunato. Equilíbrio no idoso. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, Santa Maria, v. 71, n. 3, p.298-303, jun. 2005.

SANTOS, Cleiciqueli do Carmo; RIBEIRO, Jeile Teixeira; TEIXEIRA, Jeinny. **Leucemia- sociedade em riscos**. 2014. 18 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Faculdade de São Paulo, Rolim de Moura, 2014.

SERRANO, D. Flores et al. Leucemia linfoblástica aguda, a propósito de un caso clínico. **Clínica Veterinaria de Pequeños Animales**, Lleida, v. 18, n. 4, p.244-256, 1998.

SILVA, Ana Rosa Maria da. **Tendência da mortalidade por leucemia em Salvador e no estado da Bahia, Brasil, de 1980 a 2010**. 2013. 28 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, Bahia, 2013.

SILVA, Francielen Colet da; ARAÚJO, Lucinea da Silva; FRIZZO, Matias Nunes. Neoplasias Hematológicas no Idoso: Uma revisão. **Revista Saúde Integrada**, Santo Ângelo, v. 8, n. 15, p.01-02, dez. 2015.



SILVA, Grazielle C. da et al. Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, p. 77-84. abr. 2006.

SILVEIRA, Neiva Albertina da; ARRAES, Sandra Mara Alessi Aristides. A IMUNOFENOTIPAGEM NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS LEUCEMIAS AGUDAS: UMA REVISÃO. **ArqMudi**, Maringá, v. 12, n. 1, p.5-14, 2008.

TOLEDO, Edegarda Helena Rusisca de; DIOGO, Maria José D'elboux. Idosos com afecção onco-hematológica: ações e as dificuldades para o autocuidado no início da doença. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 11, n. 6, p.707-712, dez. 2003.

VASCONCELOS, Anilton Cesar. **Patologia Geral em Hipertexto**. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais, 2000.

YAMAMOTO, Mihoko; FIGUEIREDO, Vera L. P.. Epidemiologia da leucemia linfocítica crônica e leucemia linfocítica crônica familiar. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 27, n. 4, p.229-232, dez. 2005.