

CENTRO UNIVERSITÁRIO ATENAS

STEFANY LARA BENTO GARCIA

**TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS HAPLOIDÊNTICO EM PACIENTES
COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA (LLA)**

Paracatu

2019

STEFANY LARA BENTO GARCIA

**TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOIÉTICAS HAPLOIDÊNTICO EM
PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA (LLA)**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia do Centro Universitário Atenas como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de Concentração: Farmácia Clínica.

Orientador: Prof. Douglas Gabriel Pereira.

Paracatu

2019

G216t Garcia, Stefany Lara Bento.
Transplante de células-tronco hematopoiéticas haploidêntico em pacientes com leucemia linfo-cítica aguda (LLA). / Stefany Lara Bento Garcia. – Paracatu: [s.n.], 2019.
35 f. il.

Orientador: Prof. Douglas Gabriel Pereira.
Trabalho de conclusão de curso (graduação) UniAtenas.

1. Leucemia linfo-cítica aguda. 2. Linfoblastos. 3. Medula óssea. 4. Haploidêntico. I. Garcia, Stefany Lara Bento. II. UniAtenas. III. Título.

CDU: 615.1

STEFANY LARA BENTO GARCIA

**TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS HAPLOIDÊNTICO
EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA (LLA)**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia do Centro Universitário Atenas como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de Concentração: Farmácia Clínica.

Orientador: Prof. Douglas Gabriel Pereira.

Banca Examinadora
Paracatu-MG, 06 de Junho de 2019.

Prof^o. Douglas Gabriel Pereira
Centro Universitário Atenas

Prof^a. Msc. Layla Paola de Melo Lamberti
Centro Universitário Atenas

Prof^a. Elen Maria Rabelo
Centro Universitário Atenas

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, meu guia, socorro presente na hora da angústia, ao meu pai Heli Geraldo, minha mãe Maria Lúcia, aos meus irmãos Jordan e Rafael , aos meus avôs paternos Zenilda e Heli Geraldo(*in memorian*), aos meus avôs maternos Maria Da Gloria e Ovidio, que com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, á Deus por ter me sustentado ate aqui, pela presença constante na minha vida e na realização dos meus sonhos.

Agradeço a minha mãe e melhor amiga Maria Lúcia, por toda amor e paciência que teve comigo. Obrigada por acreditar em mim, por sempre me incentivar, fazendo eu nunca desistir do que eu quero. Você é o meu maior exemplo.

Ao meu pai Heli Geraldo, que sempre esteve me fortalecendo na realização desse sonho.

Ao meu irmão Rafael Vinicius, pelo carinho e companhia, por me proporcionar muito alegria e momentos de diversão.

Ao meu irmão Jordan. Você é a minha maior inspiração para realização deste trabalho. Admiro sua força e garra na luta para vencer a LLA.

Aos meus avôs maternos e paternos por estar sempre do meu lado me apoiando, ao meu avô Heli Geraldo (*in memorial*) que mesmo não estando mais presente me da força para seguir em frente.

Ao meu namorado Mateus Kennedy, pelo cuidado, carinho e apoio nesta grande etapa da minha vida. Obrigada por compreender e estar ao meu lado, mesmo nos momentos mais estressantes da realização deste trabalho. Por cuidar de mim de maneira única e especial.

Ao meu professor e orientador Douglas Gabriel, pela paciência e apoio para realização deste trabalho. Você me proporcionou um grande aprendizado como futura farmacêutica e pessoa.

Por fim, agradeço a todos que fazem parte da minha vida e também aqueles que de alguma forma contribuíram para realização dessa grande conquista. Serei eternamente grata.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CMV	Citomegalovírus
CTH	Células-tronco hematopoiéticas
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
EBV	Vírus Epstein-Barr
FAB	Franco-Americano-Britânica
GCSF	Fator estimulador da colônia de granulócitos
HLA	Antígeno leucocitário humano
LA	Leucemia aguda
LLA	Leucemia linfocítica aguda
LLC	Leucemia linfocítica crônica
LLAPH+	Leucemia linfocítica aguda Filadélfia positiva
LMA	Leucemia mielocítica aguda
LMC	Leucemia mielocítica crônica
MO	Medula óssea
MRT	Mortalidade relacionada ao transplante
PH	Cromossomo Filadélfia
RC	Remissão completa
RP	Remissão parcial
SMD	Síndrome mielodisplásica
SNC	Sistema nervoso centra
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
TMO	Transplante de medula óssea

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Diagrama de diferenciação das células hematopoiéticas	17
FIGURA 2 - Blastos da LLA-L1.....	25
FIGURA 3 - Blastos da LLA-L2.....	25
FIGURA 4 - Blastos da LLA-L3.....	25

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Classificação morfológica (FAB) da leucemia linfocítica aguda.....	24
TABELA 2 - Resultados dos Transplantes Haploidênticos nos diversos grupos internacionais.	30

RESUMO

A leucemia linfocítica aguda é considerada uma neoplasia maligna do sangue, no qual linfócitos imaturos aglomeram-se na medula óssea. É o câncer de maior prevalência nas crianças, com 75% dos casos ocorrendo antes dos 6 anos. Os sintomas decorrem do cometimento da medula óssea, em virtude de infiltração, tal como a alteração tecidual da medula por células leucêmicas que resultam diminuição dos constituintes sanguíneos, levando a uma falha na formação das células sanguíneas. O diagnóstico da LLA consiste na verificação das características morfológicas, de acordo com a classificação de FAB (L1, L2, L3), análise do hemograma, análise do mielograma, aliado a imunofenotipagem. A leucemia se não tratada pode levar a morte em poucos meses, o tratamento é feito de acordo com a necessidade do paciente, inclui indução de remissão, intensificação, tratamento ao SNC e manutenção. Quando há recaídas durante o tratamento, há indicação do transplante de células tronco alogênicas, mas na ausência de um doador totalmente compatível a alternativa do transplante de medula óssea haploidêntico que é utilizado quando a compatibilidade do doador e receptor é de 50%.

Palavras chaves: Leucemia linfocítica aguda, Linfoblastos, Medula óssea, Haploidêntico.

ABSTRACT

Acute lymphocytic leukemia is considered a malignant neoplasm of the blood, in which immature lymphocytes clump together in the bone marrow. And it is the most prevalent cancer in children, with 75% of cases occurring before 6 years. Symptoms arise from the involvement of the bone marrow, due to infiltration, such as the tissue alteration of the marrow by leukemic cells resulting in a decrease in blood constituents, leading to a failure to form blood cells. The diagnosis of ALL is to verify the morphological characteristics, according to the classification of FAB (L1, L2, L3), blood count analysis, myelogram analysis, and immunophenotyping. Untreated leukemia can lead to death within a few months, treatment is done according to the patient's need, including induction of remission, intensification, CNS treatment and maintenance. When there are relapses during treatment, there is indication of allogeneic stem cell transplantation, but in the absence of a fully compatible donor the alternative of haploident bone marrow transplantation is used when donor and recipient compatibility is 50%.

Key words: *Acute lymphocytic leukemia, Lymphoblasts, Bone marrow, Haploident.*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 PROBLEMA DA PESQUISA	13
1.2 HIPÓTESE DO ESTUDO	13
1.3 OBJETIVOS	13
1.3.1 OBJETIVOS GERAIS	13
1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
1.4 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO, RELEVANCIA E CONTRIBUIÇÕES	14
1.5 METODOLOGIA DO ESTUDO	14
1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO	15
2 HEMATOPOIESE	16
3 LEUCEMIAS	19
4 LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA	21
4.1 CARACTERIZAÇÃO E QUADRO CLÍNICO	21
4.2 FORMAS DE DIAGNÓSTICO	22
4.3 FORMAS DE TRATAMENTO	26
5 TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS HAPLOIDÊNTICO EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA	28
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
REFERÊNCIAS	33

1. INTRODUÇÃO

As Leucemias Agudas são patologia do sistema hematopoiético, as quais têm como característica o acúmulo de linfócitos imaturos na medula óssea, o que prejudica a produção de células normais (NEHMY et al., 2011).

É uma neoplasia de maior predomínio na infância, a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) e a causa 80-90% nessa faixa etária, proximamente 50% dos casos de LLA em crianças ocorrem entre os três e os sete anos de idade, influentemente 80% ocorrem em brancos (RAVEL, 2011).

O quadro clínico tem como manifestações cansaço, sonolência, perda de peso, aproximadamente 53% manifestam febre e 40% dos pacientes apresentam dor óssea inconstante (BARBOSA et al., 2002).

Com o diagnóstico da doença deve se iniciar o tratamento rapidamente, devido ao desenvolvimento acelerado de células anormais. O tratamento é extenso, aproximadamente 2 anos, requer indução da remissão, consolidação, profilaxia do sistema nervoso central (SNC) e manutenção da terapia. Por outro lado, para os pacientes considerados de alto risco, isto é, que sofreu uma recidiva da doença ou com um alto risco de recaída, o transplante de células é indicado hematopoiético (ROJAS, 2017).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas consiste na substituição de células leucemicas doravante de células normais da medula óssea, obtidas de um doador compatível, com a finalidade de regularizar o sistema hematopoiético e imunológico (ZANICHELLI et al., 2010).

Mas infelizmente o doador HLA totalmente compatível só é disponível aproximadamente em 25% a 30%, tendo que buscar em outras fontes de doação (SABOYA et al., 2012).

Percebendo a importância desse assunto, a realização do estudo sobre transplante de células-tronco hematopoiéticas haploidêntico, tem por objetivo apontar a oportunidade de cura da doença para aqueles pacientes que não respondem ao tratamento de maneira correta ou não possuem um doador com HLA-idêntico.

1.1 PROBLEMA DA PESQUISA

Quais são os fatores relevantes para submeter um paciente diagnosticado com leucemia linfocítica aguda a um transplante haploidêntico?

1.2 HIPÓTESE DO ESTUDO

O transplante de células-tronco hematopoiéticas haploidêntico oferece uma alternativa de tratamento curativo, devido disponibilidade imediata de doadores para os pacientes diagnosticados com a doença leucemia linfocite aguda, e que não possuem doador HLA-idêntico.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GERAL

Explicar sobre o potencial do transplante de células-tronco hematopoiéticas haploidêntico em pacientes diagnosticados com leucemia linfocite aguda.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) descrever o processo de hematopoiese humana.
- b) definir, classificar, levantar formas de diagnóstico e tratamento das leucemias.
- c) caracterizar, levantar dados clínicos, formas de diagnóstico e tratamento do paciente com leucemia linfocite aguda.
- d) especificar o potencial terapêutico do transplante haploidêntico no tratamento da leucemia linfocítica aguda.

1.4 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO, RELEVÂNCIA E CONTRIBUIÇÕES.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA, 2018), a Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) é uma neoplasia maligna conhecida como câncer do sangue, tem como peculiaridade o acúmulo de células imaturas na medula óssea, que ataca um tipo específico de glóbulo branco, o linfócito, do sistema hematopoiético. A aglomeração destas células impede o funcionamento normal da medula óssea, afetando a produção de alguns elementos do sangue, que são hemácias, leucócitos, plaquetas. Estimam-se no Brasil 5.940 casos de leucemia em homens e 4.860 em mulheres para cada ano biênio 2018-2019.

A LLA é um câncer de maior incidência em crianças, cerca de 80% acometem pessoas menores de 15 anos de idade, com o pico de 2 a 5 anos de idade (RUDIN et al., 2017). Em torno de 6000 casos de leucemia linfocítica aguda (LLA) são diagnosticados anualmente nos Estados Unidos e metade dos casos ocorrem em crianças e adolescentes. A LLA é a causa mais frequente de morte por câncer antes de 20 anos de idade nos Estados Unidos (HUNGER; MULLIGHAN et al., 2015).

Mediante a isso, a escolha do tema “Transplante de células-tronco hematopoiéticas haploidêntico em pacientes com leucemia linfocítica aguda” justifica-se pela necessidade de ampliação do tratamento da LLA aguda em virtude da gravidade e por ser um câncer de maior prevalência na infância.

1.5 METODOLOGIA DO ESTUDO

A pesquisa desenvolvida no presente trabalho fundamenta-se em revisão bibliográfica do tipo descritiva e explicativa, visto que assume como propósito identificar fatores que determinam ou contribuem para ocorrência de fenômenos específicos. Embasando-se em livros e artigos, visa proporcionar maior compreensão sobre o tema “Transplante de células-tronco hematopoiéticas haploidêntico em leucemia linfocítica aguda” com o intuito de torná-lo mais explícito.

O referencial teórico foi retirado de artigos científicos depositados na base de dados Google Acadêmico, *Pub Med*, *Scielo* e em livros relacionados ao tema, pertencentes ao acervo do Centro Universitário Atenas – Paracatu, Minas Gerais. As

palavras-chave utilizadas nas buscas são: Leucemia linfocítica aguda, transplantes de células-tronco hematopoiéticas e transplante haploidêntico.

1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO

No primeiro capítulo foi apresentada a introdução com a contextualização do estudo; formulação do problema de pesquisa; a hipóteses do estudo; os objetivos gerais e específicos; as justificativas, a metodologia do estudo e a definição estrutural da monografia.

No segundo capítulo foi conceituado o processo da hematopoiese humana.

No terceiro capítulo foi abordada a definição da leucemia.

No quarto capítulo foi apresentada a caracterização da leucemia linfocítica aguda, quadros clínicos, formas de diagnóstico e formas de tratamento da doença.

No quinto capítulo foi apresentado o potencial terapêutico do transplante haploidêntico no tratamento da leucemia linfocítica aguda.

O sexto e último capítulo foi apresentado às considerações finais.

2. HEMATOPOIESE

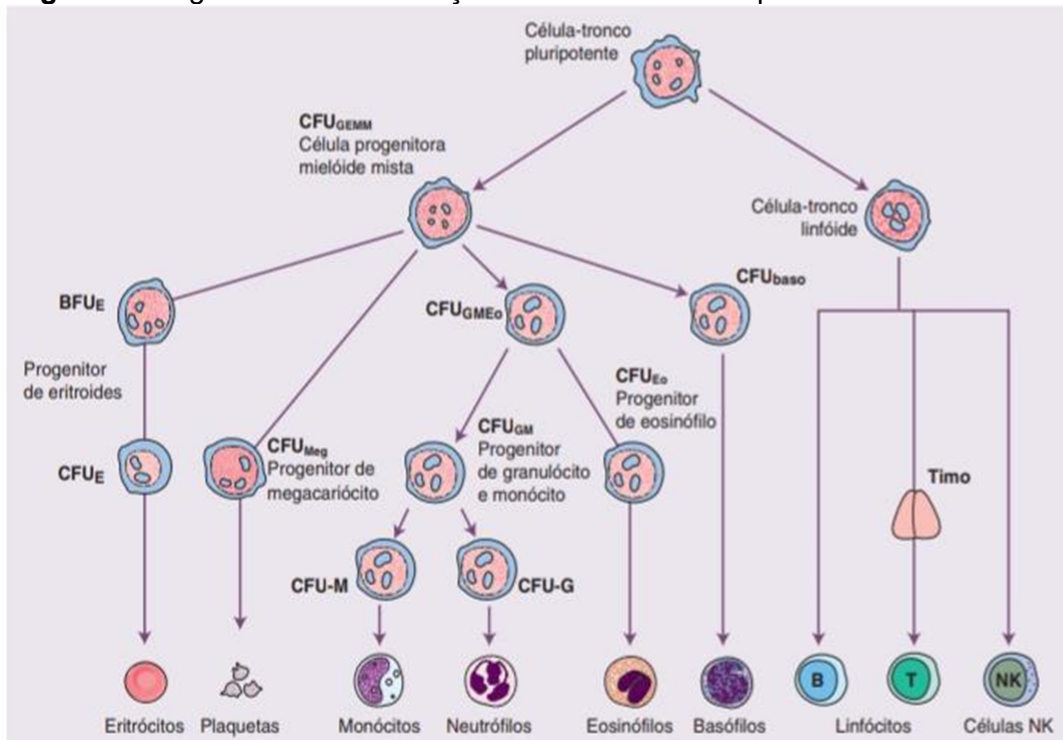
É um sistema contínuo e regulado para a formação das células do sangue, que envolve um processo de proliferação, diferenciação e maturação das células sanguíneas. Os constituintes celulares do sangue são formados por três principais tipos de células: os eritrócitos (glóbulos vermelhos), leucócitos (glóbulos brancos) e os trombócitos (plaquetas), que aproximadamente compõem 45% do volume sanguíneo. E considerando que as células sanguíneas tem uma vida curta e são renovadas constantemente pela proliferação mitótica das células localizadas nos órgãos hematopoiéticos (HINKLE, CHEEVER, 2016).

A hematopoiese tem início na medula óssea no decorrer da vida embrionária, no saco vitelino por volta da segunda semana de gestação na fase mesoblástica que é caracterizada pela formação dos eritoblastos primitivos que ocorre nos vasos sanguíneos em desenvolvimento. Posteriormente em torno do terceiro ao sexto mês de gestação os órgãos, baço e fígado funcionará como órgão hematopoiético, na fase hepática, onde ocorre o desenvolvimento de eritoblasto, granulócitos e monócitos. Outros órgãos como o timo, e os linfonodos contribuem também para a hematopoese principalmente na produção dos linfócitos no segundo mês de vida uterina, onde há a formação da clavícula, iniciando-se o processo de ossificação e entrando assim na fase medular; à medida que a ossificação ocorre a medula óssea se torna cada vez mais importante como órgão hematopoiético (JUNQUEIRA CARNEIRO, 2011).

A medula óssea é composta além do tecido ósseo em si, com trabéculas ósseas que se agregam no tecido medular para dar a sustentação, em três camadas: o estroma medular, a matriz celular e as células hematopoiéticas. O estroma medular é constituído por fibroblastos, adipócitos, linfócitos T, macrófagos, monócitos, células mensequimais e células endoteliais, que formam fatores de crescimento como interleucina-3 (IL3), IL10, fator estimulante de crescimento – grânulo/micítico (GM-CSF), G-CSF, M-CSF estimuladores de crescimento das células-tronco, que são aquelas que têm capacidade de auto renovação e diferenciação das células sanguíneas (SOUZA et al., 2014). Podem se diferenciar em células-tronco pluripotentes mieloides que da origem a plaquetas, hemácias, monócitos, neutrófilos, basófilos e eosinófilos, e as células linfoides que são aquelas que produzem linfócitos T ou B (SMELTZER et al., 2014).

Os fatores de crescimento são hormônios glicoproteicos que regulam a produção e a diferenciação das células progenitoras hematopoiéticas e a função das células sanguíneas maduras. Podem agir no local em que são produzidos por contato em célula a célula ou podem circular no plasma (HOFFBRAND et al., 2013). Também liga-se há uma matriz extracelular compostas por moléculas de adesão formando colônias (UFC) granulocítica/monocítica (UFC-GM), megacariocítica (UFC-Meg), as quais aderem as células-tronco e as células progenitoras, estabelecendo uma organização maturativa na localização celular na hemopoese, em que as células imaturas apresentam melhor ligação à matriz extracelular e as células maduras menor adesão, além de possibilitar maior proximidade destas células maduras dos vasos sanguíneos que irrigam o tecido medular a fim de que possa ganhar circulação periférica quando completa a maturação celular (SOUZA et al., 2014)

Figura 1- Diagrama de diferenciação das células hematopoiéticas



Fonte: HOFFBRAND, A.V.; MOSS, P. A. H. Fundamentos em hematologia, 2013, p. 3.

A diferenciação das células pruripotentes, através de etapas ininterruptas, até obter a maturação completa, que se constata no eritrócito maduro. O proeritroblasto resultante da célula inicial sofre uma divisão, originando-se em 2

células-filhas, que se dividem consecutivamente (LORENZI, 2016).

As células-tronco mieloides são incumbidas não apenas por todos os leucócitos não linfóides, mas também pela produção de eritrócitos e plaquetas. Cada período do processo de diferenciação depende, em parte, da presença de fatores de crescimento específicos para cada tipo celular. Quando as células-tronco são disfuncionais, podem responder inadequadamente a necessidade de mais células, ou podem responder excessivamente, e as vezes de modo incontrolável, como na leucemia (HINKLE, CHEEVER, 2016) .

3. LEUCEMIAS

O câncer é um grupo que abrange mais de 200 doenças, é caracterizado como patologia provocada pelo progresso descontrolado de uma única célula. Esse progresso é desencadeado por alterações no DNA, que afeta nomeadamente os genes que levam o crescimento imensurável de células (MUKHERJEE, 2011).

O câncer é a principal causa de óbito entre crianças e adolescentes, de 2009 a 2013, foi responsável por cerca de 12% dos óbitos entre 1 a 14 anos, e 8% de 1 a 19 anos. Foram apontados no Brasil 2.724 mortes por câncer pediátrico. O câncer em crianças abrange vários tipos. As leucemias representam a maior porcentagem de incidência, 26% nessa faixa etária (INCA, 2017).

A Leucemia é uma espécie de câncer do sangue caracterizada pelo aumento desregulado de células hematopoiéticas na medula óssea, que é quando os leucócitos (glóbulos brancos) perdem a sua função de defesa (ABRALE, 2016). Na leucemia, uma célula sanguínea imatura sofre uma mutação genética que a transforma em uma célula cancerosa. Essa célula anormal não funciona de forma adequada, multiplica-se rapidamente e morre menos do que as células normais. Conseqüentemente, as células sanguíneas saudáveis da medula óssea vão sendo substituídas por células anormais cancerosas. A proliferação de células leucêmicas deixa pouco espaço para produção de células normais. Pode ocorrer também proliferação das células no fígado e no baço. Nas formas agudas, pode haver infiltração das células leucêmicas em órgãos como meninges, os linfonodos as gengivas e pele (INCA, 2018).

As leucemias são classificadas de acordo com linhagem de células-tronco envolvida, mieloides ou linfoides. São divididas em grupos por subtipos, podem ser leucemias agudas que são doenças progressivas e invasivas caracterizadas por rápida proliferação de células imaturas denominadas blastos. Isso ocorre porque a célula que origina o clone neoplásico é um precursor cuja mutação causa perda da capacidade maturativa com conseqüente acúmulo de células jovens na medula óssea e/ou no sangue periférico e com evolução rapidamente fatal em pacientes não tratados, o que pode levar a morte em semanas ou meses. As leucemias crônicas sem tratamento evoluem para uma morte mais lenta em meses ou anos. As leucemias agudas (LA) caracterizam-se pela proliferação clonal acompanhada de

bloqueio maturativo (anaplasia) variável, o que possibilita a existência de diferentes subtipos de leucemias. Já as leucemias crônicas, caracterizam-se por grande número de células em proliferação, porém mantêm a capacidade de diferenciação (HINKLE, et al, 2016).

As leucemias crônicas e agudas são subdividas em: leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mielocítica aguda (LMA), leucemia linfocítica crônica (LLC), leucemia mielocítica crônica (LMC) e leucemia de células pilosas (*hairy cells*).

A LMC acomete na maioria das vezes pacientes adultos acima de 25 anos, afeta as células mielóides e seu processo de desenvolvimento é lento, já a LLA se agrava rapidamente e afeta as células linfóides, sua prevalência é em crianças, mas pode ocorrer em adultos, a LMA ataca as células mielóides e intensifica rapidamente e pode ocorrer em crianças tanto quanto em adultos (INCA, 2018).

A leucemia comum em crianças é a LLA e em adultos a LMA (JESUS et al., 2018).

As leucemias agudas se destacam dentre as neoplasias porque representam 30% das doenças malignas entre as crianças menores de 15 anos. Estima-se uma incidência anual de cerca de 200 mil casos em todo o mundo, sendo a LLA o tipo mais comum nesta população (ELMAN, SILVA, 2007).

4. LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA

4.1 CARACTERIZAÇÃO E QUADRO CLÍNICO

A leucemia linfocítica aguda (LLA) é uma doença genética proveniente da produção descontrolada de linfócitos imaturos. Linfoblastos leucêmicos acumulam na medula óssea (MO) impedindo a produção normal de eritrócitos (glóbulos vermelhos). Essa patologia atinge crianças, adolescentes e adultos, sendo que 75% dos casos da LLA acometem crianças antes dos 6 anos de idade. 80% a 85% dos casos têm origem em células de linhagem B, e 20% em células de linhagem T (SILVA et al., 2018)

Sua etiologia ainda é desconhecida, apenas 5% dos casos está associada com a presença de alguma síndrome genética, como: Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, ataxia-teleangectasia, Síndrome de Nijmege, porém além de fatores genéticos, é associado fatores ambientais, tais como radiação ionizante, agentes quimioterápicos, pesticidas, infecções adquiridas (MOREIRA et al., 2018).

Crianças podem ter predisposição a LLA pela constituição de sua linha germinal, baseado no curto tempo de latência, na presença de translocações associadas à LLA no sangue de recém-nascidos com leucemia, seriam por mutações genéticas ocorridas durante o desenvolvimento da vida intrauterina. Estudos realizados com gêmeos idênticos mostraram que ambos podem nascer com a mesma anormalidade cromossômica. Supõe-se que esta surgiu de modo espontâneo em uma célula progenitora, que teria passado de um gêmeo para outro por compartilharem a circulação placentária. Exposição ambiental durante a gravidez pode ter sido importante para o primeiro evento. Infecções virais são associadas a vários tipos de neoplasias da hematopoese, e estudos estão sendo realizados como possível fator de desenvolvimento de LLA em crianças (HOFFBRAND et al., 2013).

Os aspectos clínicos decorrem das consequências da proliferação leucêmica nas células hematopoiéticas, os linfócitos imaturos que se multiplica e tumultuam o desenvolvimento das células normais. Conseqüentemente a células hematopoiéticas normais é inibida, ocasionando a redução de hemácias, plaquetas e leucócitos, ocasionando insuficiência na medula óssea apresentando sintomatologias inespecíficas, como letargia, fadiga, e a falta de nutrientes

essenciais para o organismo faz com que haja a falta de apetite, que conseqüentemente irá reduzindo a resistência do sistema imunológico e a infecções, comprometendo o desenvolvimento da criança, deixando-a exposta a doenças como a anemia, causando astenia, mal-estar, desânimo e palidez cutâneo-mucosa. Em seguida estão os sintomas relacionados a trombocitopenia, sendo equimoses espontâneas, púrpura, sangramento gengival e menorragia. As dores ósseas ocorrem em 25% dos casos, principalmente em crianças, resultam da infiltração leucêmica nos órgãos, periosteio ou da cortical do osso pelos linfoblastos, causando expansão da cavidade medular e hemorragia óssea. (MELO, 2011).

Esses sintomas podem ser confundidos com diversas doenças, como artrite reumatoide juvenil, febre reumática, lúpus eritematoso sistêmico, púrpura trombocitopênica idiopática, aplasia medular, mononucleose, entre outros, e isso pode dificultar o diagnóstico (MOREIRA et al., 2018). Sintomas neurológicos decorrentes da invasão no sistema nervoso central e raramente encontrado na LLA.

4.2 FORMAS DE DIAGNÓSTICO

Inicialmente as leucemias eram diagnosticadas somente quando apresentavam sintomas severos, em virtude da falta de meios para realizar o diagnóstico precoce, o que diminuía ainda mais as chances de sobrevivência dos pacientes. Contudo, os avanços científicos permitiram a compreensão do funcionamento da doença assim como o desenvolvimento dos elementos que possibilitem intervir contra seu avanço ainda nos primeiros aspectos clínicos. Hoje a medicina conta com meios refinados para se confirmar o diagnóstico de leucemia, porém o mecanismo que leva a suspeita do quadro leucêmico não variou muito comparando com décadas anteriores, ainda é baseado nas manifestações clínicas que o paciente apresenta (BEZERRA, 2013).

A LLA é diagnosticada na apresentação clínica quando a criança apresenta mais de linfoblastos no sangue periférico ou na medula óssea.

O diagnóstico é baseado nos achados de hemograma mais mielograma da medula óssea e em seguida o material deve ser encaminhado para a realização da imunofenotipagem e citogenética para classificação da linhagem e prognóstico. Inicialmente, o hemograma pode revelar a presença de anemia normocítica e normocrômica acompanhada trombocitopenia. A contagem de leucócitos pode estar

ocasionalmente muito alta, normal ou baixa, com presença de blastos, atingindo 200.000/uL no sangue periférico. O mielograma é o diagnóstico definitivo, revelando mais de 25% dos linfoblastos, medula óssea apresenta hipercelularidade, com a substituição das células normais por células leucêmicas.

Os linfoblastos leucêmicos não apresentam peculiaridades morfológicas ou citoquímicas específicas, por se constatarem em diferentes fases de maturação, sendo o diagnóstico por citoquímica. O objetivo para definição diagnóstica é que se realize a imunofenotipagem, com o propósito de revelar a expressão de antígenos de diferenciação celular, possibilitando a elucidação relacionada ao grau de maturação das células. Sobretudo, discernem os linfócitos entre T e B. A constatação sucede a partir de anticorpos monoclonais, constatando assim além da linhagem envolvida, o estágio que a doença se encontra situada. A citometria de fluxo no que lhe concerne tem a característica de, por entre um feixe de laser, direcionar as células que estão produzidas em certa suspensão a se instalarem em apenas um fluxo unidirecional, em que passam uma a uma de modo que o feixe de laser atinja todas as células. Essa espécie de técnica possibilita a visualização multifatorial, além da quantização celular quanto à morfologia e peso molecular. Consequentemente, esta técnica tem como importância a função de distinção entre células T e B, independente de seu grau de maturação, salientando que a LLA na infância apresenta em 80% a 85% de casos em predominância de células B, enquanto em 15% dos casos tem predomínio pelas células de linhagem T (MOREIRA et al., 2018)

A agregação das técnicas possibilita a criação de uma técnica mais sensível e específica com a finalidade de melhorar a conduta terapêutica através de um diagnóstico mais confiável (DANTAS et al., 2015).

Os anticorpos monoclonais anti-MPO (anti-mieloperoxidase), CD2, CD3 e CD33 diagnosticam os linfócitos T, enquanto nos linfócitos B os mais comuns são CD10, CD19, CD22, CD79 (REGO et al., 2009)

A citogenética avalia as normalidades cromossômicas das células blásticas ajudando na classificação da doença e no planejamento do tratamento. A citogenética permite a classificação da doença de acordo com os critérios da OMS, auxilia na melhor definição terapêutica, serve de medida para a procura de doença residual pós-terapia e, na casualidade da recaída (HENRIQUE, 2016).

TABELA 1 – Classificação morfológica (FAB) da leucemia linfocítica aguda

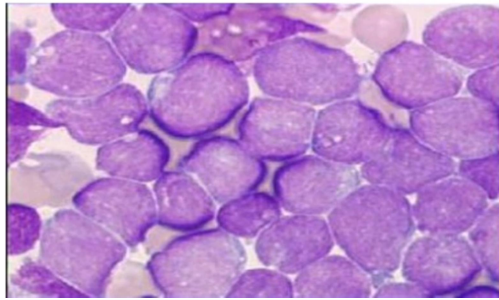
Aspecto morfológico	L1	L2	L3
Diâmetro celular	Predominância de células pequenas, homogêneas.	Grandes, heterogêneas	Grandes, homogêneas
Cromatina nuclear	Fina ou aglomerada	Fina	Fina
Forma do núcleo	Regular, pode apresentar fenda ou indentação	Irregular, podendo apresentar fenda ou indentação	Regular, redondo ou oval
Nucléolos	Indistintos ou não-visíveis	Um ou mais por célula, grandes, proeminentes	Um ou mais por célula, grandes, proeminentes
Quantidade de citoplasma	Escassa	Moderadamente abundante	Moderadamente abundante
Basófila citoplasmática	Ligeira	Ligeira	Evidente
Vacúolos citoplasmáticos	Variáveis	Variáveis	Evidente

Fonte: MOREIRA, L. B et al. Diagnostico de leucemias linfoides agudas: uma revisão. 2018.

Em 1976, um grupo de hematologistas franceses, americanos e britânicos classificou a LLA em três tipos morfológicas das células blasticas definidos em L1, L2 e L3 (CASTRO; FARIAS, 2014). Os linfoblasto do subtipo L1 são predominantes aproximadamente 85% das crianças, o subtipo L2 é mais comum em adultos, maios ou menos 15% dos casos, já a subtipo L3 de LLA, geralmente equivale às manifestações leucêmicas do linfoma Burkitt e representa de 1 a 2% dos casos de LLA em crianças (DEPIANTI, 2012).

A LLA-L1 apresenta blastos com células pequenas e cromatina com um padrão homogêneo e escuro. Os nucléolos são difíceis de serem visto.

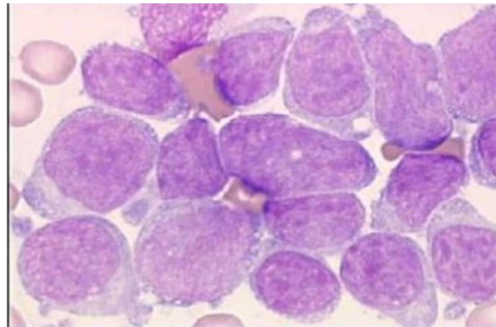
Figura 2. Blastos da LLA-L1



Fonte: SOUZA, M. D. S. 2013

A LLA-L2 a predominância dos linfoblastos de tamanho médio, com o núcleo irregular e cromatina heterogênea.

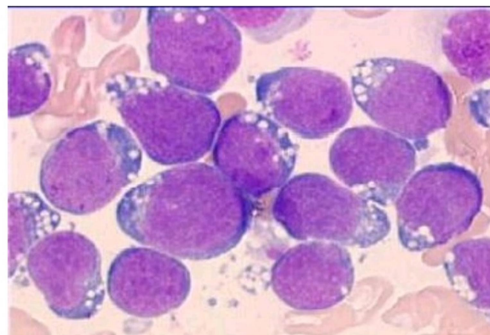
Figura 3. Blastos da LLA-L2



Fonte: SOUZA, M. D. S. 2013

LLA-L3 há predominância de linfoblastos grande com a cromatina variável, o nucléolo com vacuolizações. Os blastos da LLA-L3 são semelhantes com o linfoma de buekitt.

Figura 4. Blasto da LLA-L3



Fonte: SOUZA, M. D. S. 2013

Alguns pacientes com LLA tem uma anormalidade genética conhecida como cromossomo Filadélfia (Ph), que é a translocação do cromossomo 9 com o 22 (9; 22). Outra translocação menos comum é 4 e 11 (4; 11) ou 8 e 14 (8; 14). Frequente em 30% dos casos em adultos e 3 a 5% em crianças. Quase todos LLAPh+ são do tipo pré-B (HENRIQUE, 2017).

4.3 FORMAS DE TRATAMENTO

A partir dos resultados de exames e diagnóstico da patologia da LLA começa as fases do tratamento, que são divididos 4 fases: indução da remissão, geralmente utilizando corticóide, vincristina, uma antraciclina e L-asparaginase, em seguida a consolidação, profilaxia do sistema nervoso central (SNC) e manutenção da terapia (PEDROSA; LINS, 2002).

O tratamento da LLA é prolongado, em torno de 2 anos, sendo a fase de manutenção de maior duração. O tratamento pode ser mais ou menos intenso dependendo do subtipo da LLA e de outros fatores prognostico. A LLA pode espalhar à volta do cérebro e da medula. Essa disseminação é diagnosticada quando as células leucêmicas são vista no cefalorraquidiano (MOREIRA et al., 2018).

A principal finalidade da quimioterapia de indução é induzir a remissão completa, isto é, alcançar < 5% de blastos na medula óssea, e restabelecer a hematopoese normal (GARCIA et al., 2013). Na fase de indução geralmente empregam o uso de quimioterápicos sendo Vancristina, dexametasona, ciclofosfamida, L-asparaginase ou altas doses de metotrexato. A profilaxia do SNC inclui quimioterapia e radioterapia (MOREIRA et al., 2018).

Em seguida, inicia-se a fase de consolidação, com o propósito de reduzir a presença de células leucêmicas na medula óssea e adaptar a intensidade do tratamento a fim de estagnar o risco de recidiva. Posteriormente, a terapia de manutenção é realizada após de 6 a 12 meses de tratamento intensivo, com a intenção de erradicação de células leucêmicas residuais. Nessa fase, a quimioterapia é menos intensa, é dura cerca de 2 anos, e a profilaxia do SNC é continuada neste momento (GARCIA et al., 2003).

Geralmente, em torno de 80% a 90% tem a remissão completa que quando as células leucêmicas não são mais diagnosticadas na medula óssea. Mas

lamentavelmente cerca de 40% desses pacientes recaem, aí se indicado o transplante de células-tronco hematopoiéticas (SOUZA, 2013).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é um tipo de tratamento, baseado na infusão de células-tronco hematopoiéticas (CTH), tem por finalidade destruir as células leucêmicas da medula óssea e recolocar células normais de um doador saudável e compatível. Sendo assim, o sistema hematopoiético do paciente pode se restabelecer (SOUZA et al., 2018).

São três tipos de TCTH:

Autólogo: quando se utiliza as células do próprio paciente;

Singênico: que é quando o doador é o receptor são gêmeos univitelinos;

Alogênico: quando o paciente recebe células-tronco de um doador compatível;

Na ausência de um doador 100% compatível, principalmente, na busca com urgência a realização do transplante, e uma alternativa o transplante de células-tronco hematopoiéticas haploidêntico que é aquele com doadores 50% compatíveis (ABRALE, 2016).

5 TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS HAPLOIDÊNTICAS EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

O TCTH ou Transplante de Medula Óssea (TMO) refere-se ao processo em que células-tronco de um doador que são enxertadas em um paciente receptor com o propósito de substituir, totalmente ou parcialmente, as células do sistema hematopoiético a partir de células-troncos normais, com o propósito de normalizar a hematopoese. É um procedimento eficaz em casos de doenças de falência medular. As células-tronco podem ser oriundas do MO, sangue periférico (LJUNGMAN et al., 2010).

O TCTH é um procedimento empregado no tratamento de doenças malignas e consiste na administração de altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia seguida de infusão de células-tronco com a finalidade de substituir a medula comprometida e restabelecer um sistema hematopoiético (LIMA; BERNARDINO, 2014).

O TCTH com doador aparentado totalmente HLA compatível mantém-se como o melhor tratamento pós-remissão para os pacientes com leucemia aguda, com parâmetros de prognóstico desfavorável ao diagnóstico, falha de indução, ou em segunda e terceira remissões. Apesar de este doador HLA totalmente compatível representar a melhor opção para o transplante, mas lamentavelmente aproximadamente 70% de pacientes não possuem doador HLA-idêntico para o transplante. Devido a isso se tem a necessidade de buscar outras fontes de doação, tais como utilização do transplante haploidêntico é alternativa muito importante (BAYRAKTAR, 2011, HAMERSCHLAK, 2016, MACHADO, 2017).

O transplante haploidêntico é aquele realizado por doadores familiares parcialmente compatíveis, geralmente 50% de similaridade. Segundo Saboya et al (2012) o TCTH teve início nos anos 70.

Mas até os anos 90 a maior parte dos resultados de transplante haploidêntico eram desanimadores, devido à alta incidência de rejeição da medula infundida. Com isso o TCTH haploidêntico foi bastante duvidoso no passado, com taxas de erros em torno de 30%, com pontos de doença de enxerto contra hospedeiro por volta de 60%, portando uma alta taxa de mortalidade relacionada ao TCTH haploidêntico. Com adaptações o TCTH haploidêntico a partir do ano de 2000 apresentou resultados satisfatórios nos Estados Unidos, Itália e china (DULLEY et al., 2010).

Pesquisadores de uma Universidade nos Estados Unidos aprimoram o transplante haploidêntico, desenvolveram um método de baixo custo e eficaz: o medicamento pouco tóxico para as células progenitoras, a ciclofosfamidas, essa droga foi usada no terceiro e quarto dia de infusão com intuito de destruir os linfócitos T presentes no enxerto. Os resultados foram satisfatórios, os pacientes apresentaram sobrevida à incidência de GVHD similares ao transplante de doador HLA-idêntico e superior ao transplante de células de cordão umbilical (SOBRINHO, 2014).

Na Itália, Aversa e seu grupo usaram seleção celular CD34 eliminando os linfócitos T do doador responsável pela DECH, publicou seus resultados com 255 pacientes reduzindo os erros por enxerto, a recaída foi de 30% em LLA. O TCTH haploidêntico em crianças tiveram resultados animadores, 39 crianças foram submetidas com infusão de células CD34 acordadas com células T, 36 crianças apresentaram baixa incidência de DECH, a taxa de mortalidade foi de 10% (SABOYA et al., 2012).

Demais grupos aplicaram técnicas de seleção celular distintas para a prevenção da doença do enxerto contra hospedeiro, como a depleção de subpopulações de linfócitos, seleção CD19 e CD312, seleção de células alorreativas (antiCD25) e devolvendo ao receptor toda a gama de outras células T reativas (CD4, CD8, NK, CD56) responsáveis pela proteção contra citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV), micobactérias e fungos.^{13,14} A eliminação de células alorreativas também foi alcançada com a utilização de ciclofosfamida pós-TCTH10 e depleção de células T in vivo com thymoglobulina ou alemtuzumab (SABOYA et al., 2010).

Outro fator que vem colaborando para a melhoria das taxas de sobrevida global e progressão da doença são as melhores compreensões genéticas e critérios de HLA e, portanto, melhor seleção de doador (DULLEY et al., 2010).

Tabela 2 – Resultados dos Transplantes Haploidênticos nos diversos grupos internacionais

Centro/Autor N=Número	Mediana Idade	Status da doença	Preparação Células-tronco/ Condicionamento	Imunossupress ão Pós-TMO	% pega	DECH aguda	DECH crônica	Sobrevida global	Sobrevida livre de eventos
Perugia L Ruggeni N= 250 LLA = 108 LMA= 147	21 anos 36 anos	RC1 – 22% RC2 – 26% RC> 2- 9% refratário Recaída – 43%	Seleção CD34+ Thymoglobulina Irrad Corp Total Fludara Thiotepa	Nenhuma	96%	0 a 17%	Não avaliáv el ainda	LLA RC1 – 25% RC> 2 27% Recaída – 5% LMA RC1 – 50% RC>2 – 35%	LLA LMA
John Hopkins E Fuchs Total – 68 LMA 40% LLA 6% Linf Malign 42%	46 anos	77% não responsivos a tto. Anterior 31% autólogo prévio	Nenhum Sem Thymoglob Fludara Ciclofosfamida Irrad Corp Total Melfalan	Ciclofosfamida pós-TMO microfenolato Tacrolimus	87%	DECH agudo 34%	DECH crôn – 25% Com 2 doses ciclofosf caiu p/ 5%	Recaídas 65% Mieloide 5% Linfoide 40%	Recaídas 65% Mieloide 5% Linfoide 40%
Tubingem Handgretinr Adultos -10 Crianças - 38	43 anos		Depleção CD19/CD3 Thiotepa Fludara OKT3		100% Adultos 83% crianças 98%	Adultos Crianças 27%		Adultos - 50% MRT – 30% Crianças MRT – 2,6%	Crianças 70% para doenças em remissão e não malignas
China Huang N= 58	Apenas < 14 anos LLA 32 LMA 16 LMC 8 SMD 2		GCSF + Medula óssea Cel prog perif Thymoglobulina	Ciclosporina. Micofenolato metotrexate 1,3,6,11		DECH aguda 54% III + IV= 11,4%	DECH crônica = 50% 17% DECH crônica extenso	Em 3 anos LMA -80% LLA – 40%	

Fonte: SABOYA et al. Transplante de medula óssea com doador familiar parcialmente compatível. 2010

A preferência para escolha do doador haploidêntico é dada para mãe para minimizar as reações de rejeição. Quanto ao sexo do receptor, no transplante haploidêntico, a predominância foi o sexo masculino. A idade do receptor a faixa com maior distribuição foi a de 12 a 18 anos. Quanto ao tipo sanguíneo do doador, nos transplantes haploidêntico o tipo A e o tipo O. Quanto ao tipo sanguíneo do receptor haploidêntico, foram do tipo A, seguidos, em igualdade, dos tipos B e O. Na relação entre TCTH e o seu processo de coleta, tempo de armazenamento e velocidade de infusão, foram considerados os regimes de condicionamento

utilizados, a escolha do doador e a fonte de células, definidos a partir da doença de base e do quadro clínico do paciente. Observa-se que algumas das infusões dos haploidêntico há preferência para infusão de produtos frescos. Isso é possível devido ao agendamento da coleta de medula ser feita no mesmo dia da infusão, o que, espera-se, diminui as chances de reações (CURCIOLI; CARVALHO, 2010).

Vale salientar que se trata consideravelmente de doenças hematológicas malignas avançadas e que os resultados são comparáveis com os TCTH com doador não relacionado. Consequentemente a essas diferenças nos antígenos de compatibilidade, o TCTH haploidêntico devem ser indicados de maneira racional, pois se trata de um transplante complexo que envolve regimes de condicionamento específicos, controle e tratamento diferenciado da doença do enxerto contra o hospedeiro, vigilância e tratamento infeccioso com antimicrobianos e exames de última geração, um banco de sangue envolvido no programa e equipe médica e multidisciplinar treinada (SABOYA et al., 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A leucemia linfocítica aguda é uma neoplasia do sangue caracterizada pela proliferação descontrolada dos linfoblastos leucêmicos na medula óssea, derivados das células-tronco linfoides, podem ser de origem de células de linhagem B ou T. É a doença maligna de maior prevalência na infância, e é a principal causa de óbito em crianças e adolescentes.

Os aspectos clínicos decorrem da insuficiência da medula óssea, tais como anemia, infecções recorrentes, anemias, com sinais de infiltração leucêmica tecidual, como dor óssea.

O diagnóstico precoce é fundamental para o sucesso do tratamento, o exame laboratorial é um dos primeiros a serem realizados para descobrir a doença.

Foi possível concluir que o tratamento mais eficiente para cura da leucemia é o transplante de medula óssea. No entanto só é disponível aproximadamente a 25% de doadores HLA totalmente compatível, sendo assim tendo que buscar em outras formas e fontes de doação.

Diante esse cenário de escassez, o transplante com doadores familiares parcialmente compatíveis, haploidêmico, tem se mostrado uma boa opção terapêutica, já que várias revisões de casos mostraram resultados encorajadores e melhoraram as taxas de sobrevida entre os pacientes.

As vantagens do transplante de células-tronco hematopoiéticas com doador familiar haploidêmico são muitas, entre elas, a disponibilidade imediata de doadores para os pacientes que não podem mais esperar pelo banco de medula, possibilitar a escolha do melhor doador dentro de um grupo familiar, apresentar enxerto em prazo promissor e, finalmente, ter fácil acesso a este doador no caso da necessidade de terapia complementar com reforço na infusão de células, terapias celulares, imunes e infecciosas. O baixo custo, comparando-se com doadores aparentados e de cordão umbilical.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA (ABRALE). **Leucemia infantil – Vivendo com a Leucemia**. 2016. Disponível em: <<https://www.abrale.org.br/leucemia-infantil/vivendo-leucemia>>. Acesso em 02 nov 2018
- BARBOSA, L.P.M Cássia, et al. **Manifestações músculo-esqueléticas como apresentação inicial das leucemias agudas na infância**. *Jornal de Pediatria - Vol. 78, Nº6*, 2002 483
- BAYRAKTAR, D. U., Lima M., et al. **Avanços no transplante de células-tronco haploidêntico**. *Rer.Bras. Hematol Hemater. Vol.33. no.3 São Paulo. Junho 2011*
- CURCIOLI, A. C. D. J. V.; CARVALHO, E. C. D. **Infusão de células-tronco hematopoiéticas: tipos, características, reações adversas e transfusionais e implicações para enfermagem**. *Rev. Latino-Am. Enfermagem jul-ago 2010*.
- DANTAS, G.K.S. et al. **Diagnóstico diferencial da leucemia linfóide aguda em pacientes infantojuvenis**. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações, v.13, n.2, p. 3-18, 2015*.
- DEPIANTI, J. R. B. **Utilização do lúdico pela equipe de enfermagem no cuidado à criança com doença onco-hematológica hospitalizada**. Niterói: [s.n] , 2012. 72f.
- DULLEY, L. Frederico et al. **Transplante de medula óssea com doador familiar parcialmente compatível**. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010; 32 (Sulp.1) 13-15*
- ELMAN, I.; SILVA, M. E. P. E.; **Crianças portadoras de leucemia aguda: Análise dos limiares de detecção dos gastos básicos**. *Revista Brasileira de Cancerologia 2007; 53(3): 297-303*.
- INSTITUTO NACIONAL DO CANCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Câncer Infantojuvenil**. 2017. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/wcm/dmdc/2017/cancer-infantojuvenil.asp> . Acesso em 03 nov 2018
- INSTITUTO NACIONAL DO CANCER JOSÉ ALENCAR GOMEA DA SILVA (INCA). **Tipos de cancer 2018**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/leucemia>. Acesso em 11 abril 2019
- HAMERSCHLAK, Nelson. **Transplante Haploidêntico de células-tronco hematopoiéticas**. *Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 62, supl. 1, p. 29 a 33 de outubro de 2016*.
- HENRIQUE, B. Cristiane. **Diagnóstico laboratorial da Leucemia Linfóide Aguda**. 2017
- HINKLE, J.L., CHEEVER, K.H. **Brunner e Suddarth: tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. Volume 1 – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

JESUS, C. V. F.; et al. **Mortalidade perfil de crianças vítimas das leucemias agudas no period de 2008 a 2015 no Brasil.** Congresso Nacional de Enfermagem – CONENF – 7 a 11 de maio de 2018

JUNQUEIRA, L. C. et al. **Histologia básica texto e atlas.** 11 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2011 p.237-253

LIMA, K.; BERNARDINO, E. **O cuidado de enfermagem em unidade Transplante de células-tronco hematopoiéticas.** Texto & Contexto Enfermagem, v. 23, n. 4, 2014

LORENZI, T. F. **Atlas de hematologia: clínica hematológica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

LJUNGMAN, P. E cols. **Transplante alogênico e autólogo para doenças hematológicas, tumores sólidos e distúrbios imunológicos: prática atual na Europa em 2009.** Transplante de medula óssea, v. 45, n. 2, p. 219-234, 2010.

MACHADO, M. A. Celina. **Alterações na qualidade de vida dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas no período de hospitalização.** Curitiba, 2017.

MELO, José Humberto de Lima. **Leucemia Linfóide Aguda – Recife,** 2011. 58 f

MOREIRA, A. L.; BATISTA, C. S.; SILVA, D. M. B. J. Diagnóstico de leucemias linfóides agudas: Uma revisão. Revista Saúde em Foco – Edição nº 10 – Ano: 2018

NEHMY, Rosa Maria Quadros et al. **A perspectiva dos pais sobre a obtenção do diagnóstico de leucemia linfóide aguda em crianças e adolescentes: uma experiência no Brasil.** Rev. Bras. Saude Mater. Infant., Recife , v. 11, n. 3, p. 293-299, set. 2011

OLIVEIRA, S., Emanuele Regina. **Leucemia Mieloide Aguda no diagnostico e tratamento de pacientes idosos.** Itapetinga 2017.

OYEKUNLE, A.; et al. **Molecular diagnostics, target therapy, and the indication for allogenic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia.** Advances in Hematology, v. 2011, n. 1, p. 1-8, 2011

PEDROSA, F.; LINS, M. **Leucemia linfoide aguda: uma doença curável.** Rev. bras. saúde matern. infant., Recife, 2 (1): 63-68, jan. - abril, 2002

RAVEL. Richard. **Laboratório Clínico: Aplicações clínicas dos dados laboratoriais.** Cap 7 Leucemia, Linfomas e Síndrome Mieloprolerativas. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan,2011

HUGIN, S. Mullighan, G. **Leucemia linfoblástica aguda em crianças.** Engl. J. Med. 373, 1541–1552 (2015).

REGO, E.M. SANTOS, G.A.S. **Papel da imunofenotipagem por citometria de fluxo no diagnóstico diferencial das pancitopenias e das linfocitoses.** Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia, v.31, n.5, p. 367-374, 2009

ROJAS, C. Cristina. **Leucemia Linfóide Aguda: Atenção De Enfermagem em pacientes oncológico**. 2017-2018

RODRIGUES, A. C. et al. **Diagnóstico e tratamento de linfocitose crônica leucemia: recomendações do governo brasileiro Grupo de Leucemia Linfocítica Crônica**. Rev Bras hematol. 2016;38(4):346–357

RUDIN, S., Marable, M. et al. **A promessa de farmacogenômica na redução da toxicidade durante a leucemia linfoblástica aguda tratamento de manutenção**. Genomics, Proteomics Bioinforma. 15 abril 2017.

SABOYA, Rosaura. Torres, M. et al. **Transplante de haploidêntico de células-tronco hematopoéticas de doador familiar**. Liv Diretrizes da sociedade Brasileira de transplante de medula óssea. Cap 10, 165-177. Angra dos Reis (RJ), 4 a 6 de maio de 2012.

SILVA, C. DE S. DA; SOUSA, R. R. DE; CARDOSO, R. DE O. **Leucemia linfocítica aguda na infância e suas complicações**. Revista de Iniciação Científica e Extensão, v. 1, n. 2, p. 109-113, 26 jun. 2018.

SOUZA, A. B. G.; CHAVES, L. D.; SILVA. M. C. M. **Enfermagem em clínica médica e cirúrgica – teoria e prática**. São Paulo (SP): Martinare 2014

SOUZA, S. D. Marcelo. **Estudo epidemiológico dos casos de Leucemia Linfóide Aguda nas crianças e adolescentes tratados no centro de atendimento onco hematológico- Cetohi, hospital Regional Mata Grosso do Sul**. 2013

SOUZA D. M. C. S. P. G., Marca M. Leticia., et al. **Caracterização epidemiológica de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas em um centro de referência de Curitiba, Paraná, Brasil, 2011-2015**. ABCS Health Sci. 2018; 43(2):69-7

SOBRINHO, N. J. Jairo. **A revolução dos procedimentos com doadores 50% compatíveis**. Hematologista do Centro de Oncologia e Hematologia do Hospital Israelita Albert Einstein. Nov 2014

SCARFO L.; FERRERI, JM. A.; GHIA P. **Leucemia linfocítica crônica**. [Revisões Críticas em Oncologia / Hematologia volume 104](#), agosto de 2016 , páginas 169-182

SMELTZER, S. C.; et al. **Tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

ZANICHELLI, A. Maria, et al. **Indicações em transplante de células-tronco hematopoéticas em pacientes adultos com leucemia linfóide aguda**. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(Supl. 1):54-60