

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DO ADULTO

1- METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE LITERATURA

Considerando a heterogeneidade das entidades patológicas que se descrevem como leucemia mieloide aguda (LMA), a vasta literatura sobre esta neoplasia maligna e seu predominante caráter de pesquisa, básica, translacional e clínica, nos âmbitos diagnóstico e terapêutico; os vários esquemas quimioterápicos e protocolos terapêuticos igualmente validados; e as altas complexidade e relevância do papel dos recursos humanos, materiais e de infraestrutura para o adequado atendimento dos doentes e a obtenção de bons resultados terapêuticos, aqui se apresentam diretrizes com o objetivo basicamente orientador e baseadas na experiência de grandes serviços nacionais e internacionais e em bibliografia selecionada.

Assim, uma busca ampla da literatura foi realizada, e o caráter de restrição à inclusão dos artigos utilizado baseou-se na experiência dos autores.

2- INTRODUÇÃO

As leucemias agudas resultam de uma transformação maligna das células hematopoéticas primitivas, seguida de uma proliferação clonal e consequente acúmulo dessas células transformadas. A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) sofre, caracteristicamente, uma parada maturativa celular na fase de blastos ou promielócitos, levando à redução dos elementos normais no sangue periférico. As células apresentam marcadores mieloides específicos, incluindo bastões de Auer (grânulos aberrantes), alteração citoquímica (negro de Sudan, mieloperoxidase ou esterase não específica) e antígenos de superfície específicos. (1) O evento inicial que determina a proliferação neoplásica é desconhecido, mas é resultante de mutação somática e ocorre na célula-tronco (stem cell) comprometendo a maturação mieloide (2).

A incidência da LMA ajustada por idade é de 3,6 casos novos por 100.000 habitantes por ano, com uma idade mediana ao diagnóstico de 66 anos (3).

As deficiências da hematopoese na medula óssea, com a substituição das células normais por células imaturas que nela se acumulam, resultam numa insuficiência funcional da medula óssea que, em consequência, se expressa clinicamente por anemia, sangramento, infecções e síndrome de hiperviscosidade. A medula óssea e o sangue periférico são principalmente caracterizados por leucitose com predomínio de células imaturas, mormente os blastos.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3- CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- C92.0 Leucemia mieloide aguda - Exclui: exacerbação aguda de leucemia mieloide crônica (C92.1)
- C92.3 Sarcoma mieloide (Cloroma, Sarcoma granulocítico)
- C92.4 Leucemia promielocítica aguda
- C92.5 Leucemia mielomonocítica aguda
- C92.7 Outras leucemias mieloides
- C93.0 Leucemia monocítica aguda - Exclui: exacerbação aguda de leucemia monocítica crônica (C93.1)
- C93.7 Outras leucemias monocíticas
- C94.0 Eritremia e eritroleucemia agudas (Doença de Di Guglielmo)

- C94.2 Leucemia megacarioblástica aguda - megacarioblástica (aguda), megacariocítica (aguda)
- C94.3 Leucemia de mastócitos

4- CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE DA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (4,5)

A primeira tentativa para classificar a LMA foi feita pelo Grupo FAB (Franco-Americano-Britânico), com base apenas na porcentagem dos blastos, na morfologia e no grau de diferenciação da linhagem celular. O grau de diferenciação dos sub-tipos FAB M0 - FAB M7 era realizado inicialmente pela citoquímica e posteriormente pela imunofenotipagem das células imaturas. A classificação FAB é baseada essencialmente no conteúdo granular e nos aspectos nucleares dos blastos.

Já a nova classificação da Organização Mundial da Saúde (5), baseada nas anormalidades citogenéticas ou na citogenética molecular, subdivide a LMA em diversas entidades genético-clínicopatológicas:

- LMA com anormalidades genéticas recorrentes:
 - LMA com t(8;21)(q22;q22); AML 1/ETO
 - LMA com inv(16)(p13;q22); ou t(16;16)(p13;q22); CBF-Beta/MYH11
- Leucemia promielocítica aguda com t(15;17)(q22;q12); PML/RAR α - LMA com anomalia 11q23; rearranjos MLL/XX

- LMA com displasia de multilinhagens
 - LMA sem síndrome mielodisplásica (MDS) anterior
 - LMA após MDS
- LMA e MDS associada a terapia
 - LMA após terapia com alquilante
 - LMA após inibidor da topoisomerase
 - Outros tipos

LMA não classificáveis nos grupos acima

- LMA com mínima diferenciação (FAB M0)
- LMA sem maturação (FAB M1)
- LMA com maturação (FAB M2)
- Leucemia Promielocítica aguda (FAB M3) e variante (FAB

M3v)

- Leucemia Mielomonocítica Aguda (FAB M4)
- Leucemia Mielomonocítica Aguda com eosinofilia (FAB

M4Eo)

- Leucemia Monoblástica Aguda (FAB M5a)
- Leucemia Monocítica Aguda (FAB M5b)
- Leucemia Eritroide Aguda (FAB M6)
- Leucemia Megacarioblástica Aguda (FAB M7)
- Leucemia Basofílica Aguda (FAB M2 baso)
- Panmielose aguda com mielofibrose

Sarcoma mieloide

Proliferações mieloides relacionadas com síndrome de

Down

Neoplasia de células dendríticas blástica plasmocitoide

Leucemias agudas de linhagem ambígua

- Leucemia Aguda Indiferenciada
- Leucemia Aguda de Fenótipo Misto com t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL 1
- Leucemia Aguda de Fenótipo Misto com t(v;11q23); rearranjo MLL

- Leucemia Aguda de Fenótipo Misto, B/mieloide, NOS
- Leucemia Aguda de Fenótipo Misto, T/mieloide, NOS
- Leucemia Aguda de Fenótipo Misto, NOS - tipos raros
- Outras leucemias de linhagem ambígua

5- DIAGNÓSTICO (1,2,5,6) E AVALIAÇÃO PRÉ-TRATAMENTO

Os seguintes exames são a base do diagnóstico clínico:

- hemograma completo com contagem diferencial;
- citomorfologia das células blásticas, por microscopia ótica do sangue periférico (SP), medula óssea (MO) e líqüor (LCR);
- citoquímica (mieloperoxidase, negro de Sudan e esterase inespecífica) das células blásticas, como auxiliares ao diagnóstico;
- biópsia de medula óssea no caso de aspirado medular "seco";
- imunofenotipagem das células blásticas do SP ou da MO;
- avaliação citogenética convencional com um mínimo de 20 metafases analisadas ou citogenética molecular com hibridização in situ por fluorescência (FISH); e
- avaliação por biologia molecular preferencialmente da medula óssea.

A porcentagem de blastos exigida para o diagnóstico de LMA é 20% ou mais de mieloblastos ou monoblastos/promonócitos ou megacarioblastos no SP ou na MO. Havendo menos do que 20% de blastos no SP ou na MO, o diagnóstico de LMA também pode ser feito quando há t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1q22), t(16;16)(p13.1;q22) ou t(15;17)(q22;q12). O diagnóstico de leucemia eritroide aguda é feito nos casos com 50% ou mais de precursores eritroides na MO, associado a 20% ou mais de blastos de células não eritroides da MO. Mieloblastos, monoblastos e megacarioblastos são incluídos na contagem dos blastos. Na LMA com diferenciação monocítica ou mielomonocítica, os monoblastos e promonócitos, mas não os monócitos anormais, são considerados e contados como blastos. Eritroblastos não são contados como blastos, exceto no caso da leucemia eritroide pura.

Por sua vez, os seguintes itens visam a determinar a invasão leucêmica extramedular e as condições clínicas do doente:

- anamnese e exame físico;
- exames de coagulação, incluindo a dosagem de fibrinogênio;
- dosagem bioquímica sérica: glicose, sódio, potássio, cálcio, creatinina, dosagens das transferases/transaminases, fosfatase alcalina, DHL, bilirrubinas, ureia, proteína total, ácido úrico, colesterol total, triglicerídios, creatinofosfoquinase e enzimas pancreáticas;
- punção lombar, se clinicamente indicada;
- exames bacteriológicos de secreções e líquidos orgânicos, se clinicamente indicada;

- testes sorológicos para hepatites A, B e C e para HIV;
- exame de fezes;
- exame de urina;
- eletrocardiograma e ecocardiograma; e
- radiografia simples de tórax em PA e perfil.

6- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Doentes com 19 ou mais anos de idade; e
- observância dos critérios mínimos para o diagnóstico de LMA.

7 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Para os doentes com menos de 19 anos de idade, dever-se-ão observar as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda de Crianças e Adolescentes.

8- FATORES PROGNÓSTICOS (1,6,7)

Aspectos clínicos (características dos pacientes e sua condição de saúde), morfologia celular, marcadores de superfície e a citogenética são fatores que, em LMA, vão prever a mortalidade relacionada ao tratamento (MRT). Ainda entre os aspectos clínicos faz-se necessário citar: idade do doente, capacidade funcional (performance status), história prévia de doença medular (p.ex., síndrome mielodisplásica) e exposição a agentes quimioterápicos. Indivíduos jovens têm melhor prognóstico que os idosos. A exposição a agentes quimioterápicos também diferencia o prognóstico conforme o antineoplásico usado. A contagem de glóbulos brancos maior do que 20.000/mm³ ou desidrogenase láctica (DHL) elevada, ao diagnóstico, são fatores desfavoráveis.

quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do(s) medicamento(s) antineoplásico(s) é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

NOTA 2 - Os seguintes procedimentos da tabela do SUS são compatíveis com a quimioterapia de neoplasias do adulto, inclusive a Leucemia Mieloide Aguda:

03.04.06.007-0 - Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt - 1ª linha

03.04.06.008-9 - Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt - 2ª linha

03.04.06.009-7- Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt - 3ª linha

03.04.06.010-0 - Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt - 4ª linha.

11- TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados aos medicamentos e procedimentos utilizados para o diagnóstico e tratamento da leucemia mieloide aguda.

12 - REFERÊNCIAS

1. Kebriaei P, Champlin R, Lima M, Estey E. Management of Acute Leukemias, In: VT de Vita Jr. et al. Cancer: Principles Practice of Oncology, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2011, Chap. 131, p. 1928-1954.

2. Chauffaille MLLF. Leucemia Mielocítica Aguda, In: AC Lopes et al. Tratado de Clínica Médica, Ed. Roca, 2006, Cap. 165, p.2026 - 2039.

3. Szer J. The prevelant predicament of relapsed acute myeloid leukemia. In: HEMATOLOGY American Society of Hematology Education Program Book p. 42-48, December 2012.

4. Faderl S, Kantarjian HM. Clinical Manifestations and Treatment of Acute Myeloid Leukemia. In: Hoffman, R. et al. Hematology: Basic Principles and Practice. 6th ed. Churchill Livingstone: 2013, Chap. 58, p. 863-881.

5. Vardiman JW, Brunning RD, Arber DA et al. Introduction and overview of the classification of the myeloid neoplasm - In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed SH Swerdlow et al, Intern. Agency for Research on Cancer, Lyon, France: IARC Press; 2008, Chap.1, p.18-30.

6. Döhner H, Estey EH, Amadori S et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet - Blood 2010; 115:453-474.

7. Roboz GJ. Novel Approaches to the Treatment of Acute Myeloid Leukemia In: HEMATOLOGY American Society of Hematology Education Program Book p.43 - 50, December 2011.

8. Paietta E. Minimal residual disease in acute myeloid leukemia: coming of age - In: HEMATOLOGY American Society of Hematology Education Program Book p. 35-42, December 2012.

9. Dombret H. Optimal acute myeloid leukemia therapy in 2012 In: Hematology Education: the education programme for the annual congress of the European Hematology association 2012: 6(1) p.41-48.

10. Patel JP, Levine RL. How do novel molecular genetic markers influence treatment decisions in acute myeloid leukemia. In: HEMATOLOGY American Society of Hematology Education Program Book p.28-34, December 2012.

11. Amadori S, Breccia M, Stasi R. Acute myeloid leukemia in older patients: conventional and new therapies - In: Hematology Education: the education programme for the annual congress of the European Hematology association 2013: 7(1) p. 41-48.

12. Blain JA, Lalleman-Breitenbach V, Thé H. PML/RARA as the master driver of acute promyelocytic leukemia pathogenesis and basis for therapy response - In: Hematology Education: the education programme for the annual congress of the European Hematology association 2013: 7(1) p. 49-56.

13. Pagnano KBB, Rego EM, Rohr S et al. Guidelines on the diagnosis na treatment for acute promyelocytic leukemia: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines . Project Associação Médica Brasileira 2013 - Rev Bras Hematol Hemoter 2014;36(1):71-92.