

ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA (LLA) PELO PROTOCOLO GBTLI LLA-93, NA FASE DE INDUÇÃO E INTENSIFICAÇÃO

GUSTAVO ENRICO B. DE MEDEIROS¹

FABIO DE MEDEIROS LIMA¹

TELMA MARIA ARAÚJO SILVA²

ELIONE SOARES DE ALBUQUERQUE³

EDVIS SANTOS SOARES SERAFINE³

NEY MOURA LEMOS PEREIRA⁴

1. Acadêmico do Curso de Farmácia e Bioquímica da Universidade Potiguar (UNP).
2. Docente do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, doutora em Biologia Funcional e Molecular (UFRN)
3. Médica Onco-hematologista da Oncoclínica São Marcos - Natal (RN)
4. Farmacêutico da Oncoclínica São Marcos e mestre em Bioquímica. Endereço: Rua Mossoró 825 - Tirol, 59020-090 - Natal (RN). E-mail do autor responsável: neymoura@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Nos últimos cem anos, o ser humano tem sido exposto a uma quantidade, cada vez maior, de inúmeros compostos químicos novos (resultantes da atividade industrial), amplamente distribuídos no ambiente e capazes de induzir danos ou lesões ao material genético [1,9]. A partir do momento em que uma célula carrega uma lesão em seu material genético (DNA), esta passa a ser alterada, sendo denominada mutada. Uma vez lesado o DNA, o organismo humano consegue, quase sempre, promover o reparo desses danos, através de eficientes mecanismos, que recompõem as atividades celulares.

Com o passar dos anos, as alterações que não foram reparadas vão se acumulando e, eventualmente, podem levar à perda de controle dos processos vitais da célula, uma vez que está mutada não mais obedece aos sinais internos, podendo, assim, agir, independentemente, em vez de cooperativamente, dividindo-se, de modo descontrolado, até formar uma massa celular denominada tumor [9,13,18].

Um tumor é denominado benigno, quando ele não invade os tecidos vizinhos, ou não se transloca, via sanguínea, para outros locais. Esses tumores são quase sempre facilmente removidos cirurgicamente [18]. Por outro lado, se as células tumorais crescem e se dividem, invadindo outros locais, são denominadas malignas ou cancerosas. Essas células podem ter a habilidade de se espalhar pelos tecidos saudáveis do corpo, por um processo conhecido como metástase, invadindo outros órgãos e formando novos tumores [13,19].

Portanto, o câncer pode ser definido como uma doença degenerativa, resultante do acúmulo de lesões no material genético das células, que induz o processo de crescimento, reprodução e dispersão anormal das células (metástase) [19].

Existem aproximadamente 200 tipos diferentes de câncer, muitos deles curáveis, se detectados, precocemente. Três são as principais categorias dos cânceres conhecidos: carcinomas, sarcoma, leucemias e linfomas. As leucemias e os linfomas estão relacionados, respectivamente, aos cânceres originados das células formadoras do sangue do sistema imunológico, bem como de defesa. Como exemplo de leucemia, temos a leucemia linfocítica (linfoblástica) aguda, que é o câncer que afeta os linfócitos; e o linfoma que acomete os linfonodos, denominado linfoma de Hodgkins [9,13,19].

O câncer constitui uma importante causa de mortalidade, em todo o mundo, sendo a segunda causa de morte, no Brasil, atrás apenas das doenças cardiovasculares. Contudo, existem evidências substanciais de que em 80% a 90% de todos os tipos de cânceres haja o envolvimento dos agentes ambientais representados por compostos químicos oriundos do tabagismo, alcoolismo e principalmente da dieta alimentar, biológicos como as infecções parasitárias e os agentes físicos representados pela luz ultravioleta ou solar sendo a causa principal do câncer de pele. Assim sendo, as medidas preventivas devem incluir mudanças no estilo de vida [19].

Alguns indivíduos são geneticamente predispostos a desenvolver um tipo particular de câncer em algum estágio de suas vidas, independente dos fatores ambientais. Esses são ditos susceptíveis ou predispostos; em contrapartida, pessoas que herdaram um gene mutado podem não desenvolver a doença. Existem, hoje, testes e medidas preventivas eficazes no aconselhamento de pessoas que possuem um histórico familiar de câncer.

Teoricamente, o câncer deveria ser mais comum na velhice, quando nosso corpo já acumulou muitas lesões, devido ao estresse, poluição, contaminação com diversos cancerígenos e, ao mesmo tempo, tem as suas defesas naturais enfraquecidas devido à própria idade avançada. No entanto, os níveis crescentes de poluição (do ar, das águas e dos alimentos), contaminação alimentar por carcinogênicos, alimentação rica em frituras, gorduras e alimentos artificiais, como já foi citado anteriormente, e com conservantes nocivos à saúde, o câncer está aparecendo, no mundo moderno, cada vez mais cedo e em um número crescente de indivíduos jovens [1,3,5,18].

LEUCEMIAS AGUDAS

Os estudos morfológicos e de cinética celular indicam que, nas leucemias agudas, existe um bloqueio na diferenciação das células primitivas leucêmicas e que os blastos leucêmicos apresentam um tempo de geração prolongado e não encurtado. Assim, o cálculo de blastos leucêmicos na leucemia aguda resulta da expansão clonal das células primitivas transformadas, bem como da falha na maturação até células terminais funcionais. À medida que se acumulam na medula óssea, as células precursoras leucêmicas (blastos) suprimem as células primitivas hematopoiéticas normais, através de substituição física e outros mecanismos pouco conhecidos.

A supressão das células primitivas hematopoiéticas normais na leucemia aguda apresenta duas implicações clínicas importantes: (1) as manifestações principais resultam da escassez de hemácias, leucócitos e plaquetas normais; e (2) do ponto de vista terapêutico, a meta é reduzir a produção de clone leucêmico o suficiente para permitir a recuperação das células primitivas normais [4,7,10].

A transformação leucêmica pode afetar qualquer estágio, durante a diferenciação das células primitivas hematopoiéticas pluripotenciais. O comprometimento da série linfóide dá origem à leucemia linfóide aguda (LLA), enquanto que a transformação neoplásica das células progenitoras mielóides expressa-se sob a forma de leucemia mielóide aguda (LMA) [14]. Neste trabalho, abordaremos mais os casos que se referem à LLA.

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é principalmente uma doença presente em crianças e adultos jovens. Cerca de 2.500 casos novos são diagnosticados, a cada ano, nos Estados Unidos, em indivíduos com menos de 15 anos de idade. Isso constitui 80% das leucemias agudas da infância. A LLA ocorre em adultos, mas com uma frequência muito menor. A LLA da infância tem incidência máxima, por volta dos quatro anos de idade, sendo quase duas vezes mais comum em caucasianos do que não-caucasianos e um pouco mais freqüente em meninos do que meninas [4,17].

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As leucemias agudas possuem as seguintes características:

- *Início súbito e intempestivo.* Na maioria dos pacientes, apresenta-se dentro de três meses, após o início dos sintomas;
- Sintomas relacionados à depressão da função medular normal. Fadiga, principalmente decorrente de anemia; febre, refletindo uma infecção decorrente da ausência de leucócitos maduros; sangramento (petéquias, equimoses, epístaxe e sangramento gengival) secundário à trombocitopenia;
- Dor e sensibilidade óssea. Resultados da expansão da medula óssea com infiltração do subperiósteo;
- Infiltração de órgãos, manifestada por linfadenopatia generalizada e hepatoesplenomegalia. Ocorrem em todas as leucemias agudas, porém são mais comuns na LLA. O comprometimento testicular também é especialmente comum na LLA;
- Manifestações do sistema nervoso central (tais como cefaléia, vômitos e paralisia de nervos resultantes de propagação meníngea). Estas manifestações são mais comuns em crianças do que em adultos, e mais comuns na LLA do que na LMA [4,7,14,17].

ESQUEMA TERAPÊUTICO E PROTOCOLO GRUPO BRASILEIRO DE TRATAMENTO DA LEUCEMIA INFANTIL LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA (GBTLLA-93)

A despeito dos melhores tratamentos utilizados mundialmente, ainda 20% a 30% dos pacientes portadores de LLA com melhores prognósticos e, 40% a 50% daqueles com LLA de alto risco, recaem. Outras abordagens terapêuticas tornam-se então necessárias, através de descobertas de novas substâncias, do melhor uso das drogas já conhecidas, da detecção precoce da resistência às drogas, da quimioterapia mais agressiva com emprego dos fatores de crescimento mielóide, do uso dos imunomoduladores, do conhecimento da expressão dos genes leucêmicos e finalmente,

do estímulo da maturação da célula leucêmica. Todas estas linhas de pesquisa, presentes e futuras, visam a melhores chances de cura para a criança portadora de LLA [20].

Em termos de experiências nacionais, significantes e crescentes, a probabilidade de cura para a leucemia ocorreu, através dos estudos "Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia InfantilGBTLLI 80, 82 e 85". Foram inscritas 994 crianças nos 3 protocolos. A sobrevida livre de eventos, para todos os grupos de risco, está em 50% (GBTLLI LLA-80), em 58% (GBTLLI LLA-82) e, em 70% (GBTLLI LLA-85) [20].

A construção do protocolo GBTLLI LLA-93 está alicerçada nos bons resultados dos estudos anteriores. Todavia, hoje, torna-se muito claro que o sucesso alcançado no tratamento da leucemia trouxe um número substancial de seqüelas, muitas delas evidenciadas, anos após o término da terapia. A informação do Grupo Italiano (estudo AIEOP 82) da ocorrência de nove casos de tumor cerebral (predominantemente astrocitoma) em crianças leucêmicas previamente submetidas à radioterapia craniana, justifica adicional preocupação, acrescida aos já conhecidos efeitos da irradiação no desenvolvimento neuropsicológico da criança.

A ocorrência de segunda neoplasia tem sido progressivamente relatada na literatura, em associação com o emprego de agentes alquilantes e, recentemente, com o uso da podofilotoxina. Igualmente preocupantes são as alterações ecocardiográficas encontradas em crianças submetidas ao tratamento com antraciclina: 38% de alterações registradas nos primeiros dez anos de seguimento, com a expectativa de 71% de achados anormais no prazo de 15 anos, após o término do tratamento da LLA [11, 12, 15, 16, 20]. Estes fatos justificam a tendência atual da exclusão das antraciclina e da radioterapia para as crianças com LLA de melhor prognóstico (baixo risco e risco intermédio) [11, 20].

O objetivo da criação do protocolo abrange o tratamento de todos os grupos de pacientes para elevar a sobrevida livre da doença para todos os grupos com terapia adaptada aos riscos respectivos, reduzindo a taxa de morbi-letalidade secundária ao tratamento, comparativamente aos estudos anteriores e comparar a taxa de sobrevida de doenças nos pacientes tratados com terapia de manutenção, durante dois anos, versus um ano e meio [11, 16, 20].

O objetivo para os grupos estudados no protocolo de 93 é a de (1) avaliar as taxas de remissão clínica completa (RCC) nos grupos de Risco Básico Verdadeiro (RBV) e de Risco Básico (RB) com redução da dose das antraciclina, associada à infusão prolongada (uma hora) na terapia de indução, (2) determinar no grupo de Risco Básico Verdadeiro (RBV) se o emprego de doses intermédias do Metotrexato por via sistêmica, logo após a terapia de indução, acrescido da tríplice terapia intratecal, reduz a incidência de leucemia em SNC comparativamente ao estudo GBTLLI LLA-85, (3) avaliar para os pacientes de RB a eficácia das doses intermédias do MTX sistêmico, acrescido da tríplice terapia intratecal, sem radioterapia craneana, na prevenção da leucemia em SNC, (4) avaliar as taxas de uma sobrevida livre de eventos (SLE) com o uso de doses intermédias da ARA-C no final da indução e, na quimioterapia seqüencial, durante a manutenção, para os pacientes de Alto Risco (AR) e (5) no grupo de pacientes de Alto Risco, verificar o valor da radioterapia craneana com 18 Gy acrescida da tripla terapia intratecal, na prevenção da leucemia em SNC [11, 12, 15, 16,20].

OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho é realizar levantamento de dados em relação a:

- Reações Adversas a Medicamentos e interações medicamentosas;
- Realizar acompanhamento terapêutico de pacientes que fazem e/ou fizeram uso do protocolo GBTLI LLA-93 na fase de indução a intensificação na LLA;
- Comparação de resultados com o protocolo GBTLI LLA-93.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como podemos verificar na figura 1, observamos uma pequena prevalência dos tumores sólidos em relação aos hematológicos, sendo que o número de doenças classificadas como hematológicas foram superiores em números, como mostra a figura 2.

É mais comum observar de maneira geral que as neoplasias de tumor sólido são bem superiores em números que as hematológicas, cerca de 80% a mais [18,19], no caso da Oncoclínica São Marcos, em específico, podemos sugerir uma menor diferença devido alguns fatores como: encaminhamento médico, números de pacientes atendidos por semana, viabilidade de diagnóstico, entre outros.

Figura 1. Neoplasias evidenciadas na Unidade de Saúde Oncoclínica São Marcos Natal/RN no mês de Abril de 2001

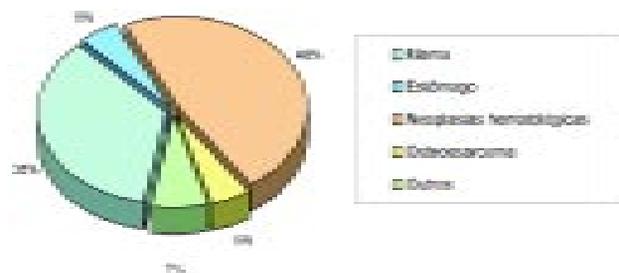
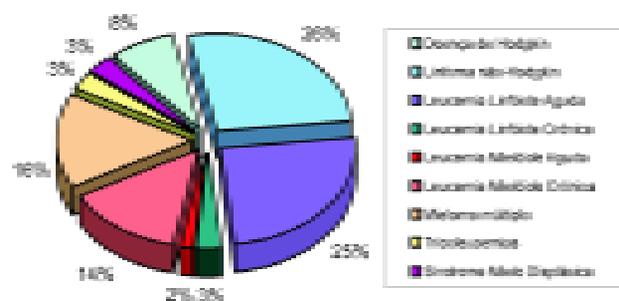


Figura 2. Incidência de leucemias classificadas por tipos de doenças na Unidade de Saúde Oncoclínica São Marcos Natal/RN, no mês de Abril de 2001



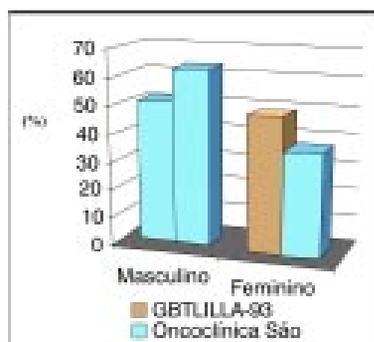
Ao compararmos os gráficos apresentados na figura 3, observamos que os dois sugerem que 44% dos pacientes incluídos no protocolo GBTLI LLA-93 iniciaram o tratamento com leucemia inferior a 10.000. Este parâmetro é um bom referencial para o sucesso do tratamento. Correlacionando esta observação com o gráfico da Oncoclínica São Marcos Natal/RN, onde a inclusão de pacientes com leucemia inicial inferior a 10.000 é nula, sugerimos que certos fatores influenciaram para isso, como: distância do paciente da unidade de saúde, falta de informação, entre outros impossibilitaram o diagnóstico precoce, fazendo com o que o risco de sucesso no tratamento possa ser prejudicado.

Figura 3. Percentuais de leucemia inicial (/mm³) de pacientes estudados no protocolo GBTLI LLA-93 e na Unidade de Saúde Oncoclínica São Marcos Natal/RN.



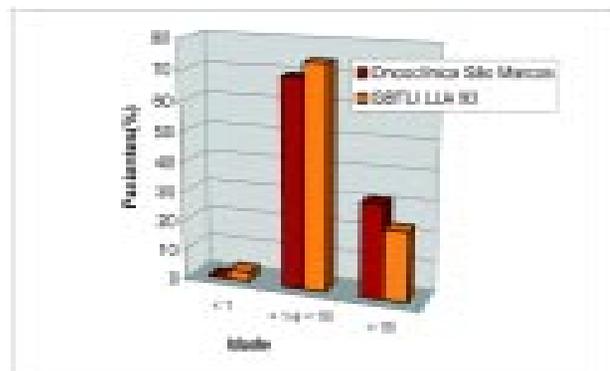
Como podemos observar na figura 4, existe uma diferença entre os valores percentuais da incidência de casos de LLA estudados no Protocolo de tratamento GBTLI LLA-93 em relação à Oncoclínica São Marcos Natal/RN. A disparidade é justificada pelo número de pacientes estudados na Oncoclínica São Marcos ser inferior ao do grupo de estudo do protocolo. Porém, seguindo a mesma linha do protocolo GBTLI LLA 93, a incidência de casos de LLA, na Oncoclínica São Marcos, em ambos os sexos, corresponderam relativamente à proporção do protocolo GBTLI LLA-93, ou seja, incidência de pacientes do sexo masculino superior ao do sexo feminino. Podemos concluir que o percentual encontrado na Oncoclínica São Marcos está de acordo com o protocolo GBTLI LLA-93.

Figura 4. Comparação da incidência de casos de LLA em pacientes estudados no protocolo GBTLI LLA-93 e na Unidade de Saúde Oncoclínica São Marcos Natal/RN.



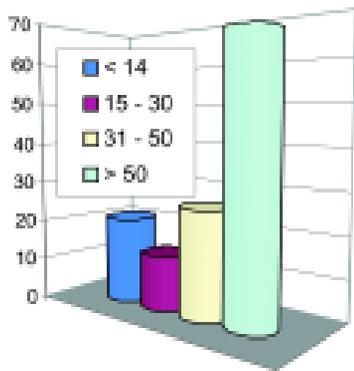
Se for observada a faixa de idade demonstrada na figura 5, os dois grupos de estudo (GBTLI LLA 93 e Oncoclínica São Marcos) possuem, também, valores percentuais equivalentes, que são importantes para o estudo comparativo.

Figura 5: Percentual de casos de leucemias por faixa etária (em anos) relatados no protocolo GBTLI LLA-93 e na Unidade de Saúde Oncoclínica São Marcos Natal/RN



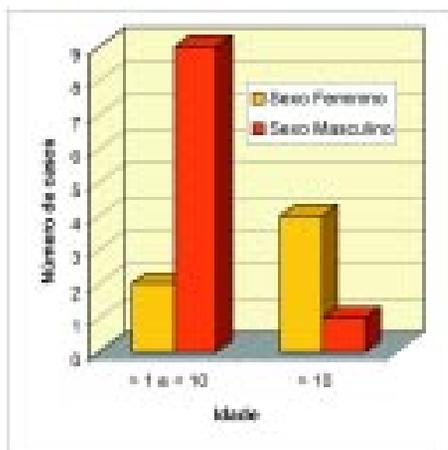
Como podemos observar, a figura 6 representa uma relação de idade por números absolutos de neoplasias, verificamos que nesta unidade de saúde a prevalência maior é a de pacientes maiores de 50 anos, com um detalhe importante: nenhum desses pacientes apresentou, neste período de estudo LLA, porém um pequeno número de pacientes na fase adolescente e adulto jovem foi diagnosticado LLA.

Figura 6. Incidência de casos de neoplasias por faixa etária na Unidade de Saúde Oncoclínica São Marcos Natal/RN no mês de Abril de 2001



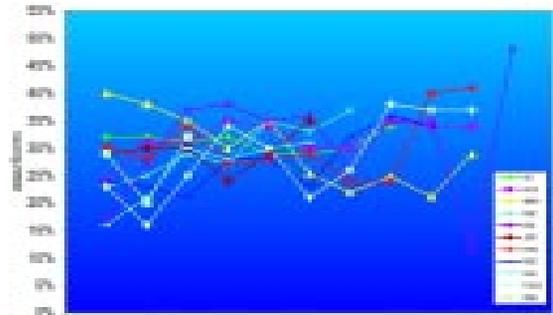
Na figura 7 a relação nos mostra que a incidência de LLA nos pacientes do sexo masculino é maior na idade entre 1 e 10 anos e com em indivíduos maiores que 10 anos a incidência é maior em pacientes do sexo feminino.

Figura 7. Incidência de casos de LLA relacionados por sexo e idade registrados na Unidade de Saúde Oncoclínica São Marcos Natal/RN



Na figura 8, é possível evidenciar que os valores dos exames laboratoriais de hematócritos dos pacientes estudados começaram abaixo do nível normal no início do tratamento, como característica da doença de base (os valores normais são representados pela faixa mais clara) [4,7,17]. À medida em que o tratamento vai evoluindo, os níveis de hematócrito vai se aproximando do normal, justificando um parâmetro de resposta terapêutica. Alguns valores oscilam para uma margem abaixo do normal, pois a anemia é um parâmetro de efeito adverso, causado pelos medicamentos antineoplásicos, como a Daunorubicina [2,3,5] e alguns pacientes precisaram antes ou após o tratamento receber concentrado de hemácias.

Figura 8. Sobreposição dos valores de hematócritos nos pacientes estudados na Unidade de Saúde Oncoclínica São Marcos Natal/RN.



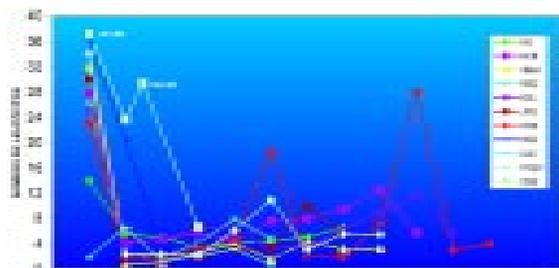
Como podemos evidenciar alguns dos exames laboratoriais apresentaram valores iniciais das plaquetas dos pacientes cujas iniciais estão mostradas na legenda ficaram abaixo do nível normal [4,10,17] e progressivamente passaram aos padrões normais aceitáveis, representando uma diminuição da plaquetopenia nestes pacientes. Como podemos observar na figura 9, alguns valores de pacientes apresentaram-se bem acima do normal como consequência de administração de concentrados de plaquetas, fazendo-se necessário este procedimento, pois os medicamentos, como a Citarabina, causam esta reação, principalmente na fase de reindução [5,6,8,13,20].

Figura 9. Sobreposição dos valores plaquetários dos pacientes estudados na Unidade de Saúde Oncoclínica São Marcos Natal/RN



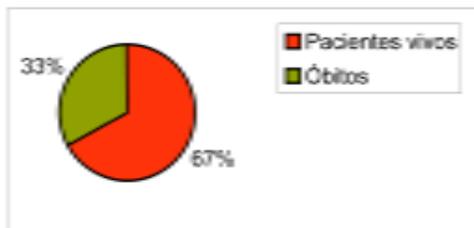
Na figura 10, podemos evidenciar que os valores dos exames laboratoriais dos leucócitos nos pacientes estudados tiveram uma queda brusca dos níveis leucocitários, no início do tratamento, devido ao início da quimioterapia de indução da remissão medular com uma diminuição em torno de 90% dos níveis leucocitários, como sugerido pelo protocolo. Esta característica é peculiar dessa fase, que é uma das mais agressivas do tratamento, onde são utilizados a Daunorubicina, vincristina e L-Asparaginase como forma erradicar, logo nas primeiras semanas de tratamento, a Leucemia[5, 9,11,15,20].

Figura 10. Sobreposição dos valores leucocitários dos períodos de indução e remissão do protocolo GBTLI LLA-93 na Oncoclínica São Marcos Natal/RN



Com relação à proposta do protocolo que sugere um índice de resposta em torno de 70% [20], pode-se avaliar que os resultados obtidos pelos pacientes da oncoclínica foram bastante favoráveis, pois o índice observado foi de 67%, sendo bem próximo ao do protocolo original.

Figura 11. Relação entre pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda que permaneceram vivos, usando o protocolo GBTLI LLA 93 e pacientes que foram a óbito.



CONCLUSÕES

- O estudo conseguiu sugerir um parâmetro comparativo de igualdade relativa em alguns itens entre o grupo de estudo da Oncoclínica São Marcos e o GBTLI LLA-93, tais como sexo e idade.
- A maioria das reações adversas acometidas em alguns pacientes, no período de tratamento, foi prevista pelo protocolo e não acarretou em óbito ou impossibilidade de continuidade da terapia, comprovando que o acompanhamento clínico e farmacoterapêutico foi bem monitorizado.
- Todos os pacientes receberam medicamentos de diversos laboratórios, em todas as fases de tratamento, sem alterar o perfil de resposta terapêutica, como observamos nos parâmetros laboratoriais e nos parâmetros clínicos e de reação adversa.
- O objetivo principal, na primeira fase de tratamento (Indução), foi alcançado por todos os pacientes - redução de 90% na contagem de leucócitos.
- Os pacientes tratados para LLA na Oncoclínica São Marcos obtiveram resultado terapêutico dentro dos parâmetros preconizado pelo protocolo GBTLI LLA 93.

BIBLIOGRAFIA

- BENNETT, J. Claude; PLUM, Fred. **CECIL - Tratado de Medicina Interna**. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. v. 1.
- CRAIG, Charles R; STITZEL, Robert E. **Farmacologia Moderna**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.
- Dicionário Terapêutico Guanabara**, 1999/2000 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
- GORINA, Alfonso Balcells. **A clínica e o laboratório**. 16. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 1996.
- HARDMAN, Joel et al. Goodman & Gilman: **as bases farmacológicas da terapêutica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill, 1996.
- HARVEY, Richard. A; CHAMPE, Pamela C. **Farmacologia Ilustrada**. 2. ed. São Paulo: Artmed, 1997.
- HOFFBRAND, A. V. Pettit. **Hematologia Clínica Ilustrada, manual e atlas colorido**. São Paulo: Manole, 1991.
- KATTZUNG, Bertram G. **Farmacologia, básica e clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
- KOROLKOVAS, Andrejus; BURCKHALTER, Joseph H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.
- LEE, G. Richard et al. Wintrobe - **Hematologia Clínica**. São Paulo: Manole, 1998. 2v.
- P.R. **vade-mécum**. 4. ed. São Paulo: Soriak, 1998.
- SILVA, Penildon. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
- The Integrated Medical Curriculum**. Disponível em: <http://www.imc.gsm.com>, Acessada em 23 de abril de 2001.
- VERRASTRO, Therezinha et al. **Hematologia e Hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica**. São Paulo: Atheneu, 1998.
- ZANINE, Antônio Carlos et al. **Guia de medicamentos 97/98**. 2. ed. São Paulo: Ipex, 1997.
- Page, Clive P. et al. **Farmacologia integrada**. São Paulo: Manole, 1999.
- LORENZI, Therezinha F. **Manual de Hematologia, propedêutica e clínica**. 2. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 1999.
- SCHWARTSMANN, G. et al. **Oncologia Clínica: Princípios e Práticas**. Porto Alegre, 1994.
- KOWALSKI L P, Anelli A, Salvajoli J V, Lopes L F. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 2. ed., Âmbito Editores Ltda. 2002, 35-40.
- PROTOCOLO DO GRUPO BRASILEIRO DE TRATAMENTO DA LEUCEMIA INFANTIL LLA 93, Campinas 1993.