

BMJ Best Practice

Leucemia linfocítica aguda

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Nov 28, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	6
Prevenção	8
Prevenção secundária	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	17
Critérios de diagnóstico	19
Tratamento	20
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	27
Opções de tratamento	31
Novidades	81
Acompanhamento	82
Recomendações	82
Complicações	83
Prognóstico	85
Diretrizes	88
Diretrizes de diagnóstico	88
Diretrizes de tratamento	88
Recursos online	90
Referências	91
Aviso legal	105

Resumo

- ◇ Linfonodos aumentados são frequentemente a causa inicial para que o paciente procure atendimento médico. Mais de 90% dos pacientes apresentam anormalidades hematológicas clinicamente evidentes no momento do diagnóstico inicial.
- ◇ O exame físico pode revelar palidez, equimoses, linfadenopatia ou hepatoesplenomegalia. Também pode haver evidência de infiltração nos tecidos, como dor óssea, aumento testicular e paralisia de nervos cranianos.
- ◇ O diagnóstico definitivo requer uma aspiração da medula óssea e biópsia por trefina. A presença de 20% ou mais de linfoblastos na medula óssea confirma o diagnóstico de leucemia linfocítica aguda (LLA). O esfregaço de sangue periférico inicial pode mostrar linfoblastos leucêmicos.
- ◇ O tratamento usa esquemas de quimioterapia com doses intensas de vários agentes nas fases de indução, consolidação e manutenção. O transplante de células-tronco (TCT) precoce é considerado em alguns pacientes. Quimioterapia de resgate, imunoterapia e TCT são opções para doença recidivada, refratária ou residual.
- ◇ Apesar dos métodos de manejo agressivos, menos de 30% dos adultos com LLA podem ser curados. Os efeitos adversos em longo prazo do tratamento incluem insuficiência cardíaca, esterilidade, malignidades secundárias e neurotoxicidade.

Definição

A leucemia linfocítica aguda (LLA) é uma doença clonal maligna que se desenvolve quando uma célula progenitora linfóide é geneticamente alterada por meio de mudanças somáticas e sofre proliferação descontrolada. Essa expansão clonal progressiva resulta em LLA, caracterizada por precursores linfóides precoces, substituindo as células hematopoiéticas normais da medula óssea e, além disso, infiltrando-se em vários órgãos do corpo.[1] [2] [3]

Epidemiologia

A leucemia linfocítica aguda (LLA) é rara. Em todo o mundo, a incidência de LLA é de aproximadamente 3 por 100,000 habitantes, com cerca de 75% dos casos ocorrendo em crianças com menos de 6 anos de idade.[7] Após um primeiro pico em crianças com menos de 5 anos de idade (5.3 a cada 100,000), a incidência de LLA diminui até um segundo pico perto dos 35 anos de idade (2 a cada 100,000) e um terceiro pico dos 80 aos 84 anos de idade (2.3 a cada 100,000).[1] [2] [3] [8]

Nos EUA, estima-se que aproximadamente 5960 novos casos de LLA e 1470 mortes causadas por LLA ocorrerão em 2018.[9] Isso representa cerca de 10% das leucemias e 0.34% de todos os cânceres nos EUA.[9] A LLA pode ocorrer em qualquer idade, mas é diagnosticada com mais frequência em pessoas com menos de 20 anos de idade.[10] De acordo com os dados dos EUA, a idade mediana de diagnóstico é de 15 anos.[10] A taxa de incidência em pessoas brancas é cerca de duas vezes maior do que em pessoas negras (2.1 vs. 1.0 a cada 100,000 homens; 1.7 vs. 0.9 a cada 100,000 mulheres).[10] A razão de homens/mulheres é de aproximadamente 1.2 a 1.0.[9]

Etiologia

A causa da leucemia linfocítica aguda (LLA) é desconhecida. Observou-se que determinados fatores contribuem para o desenvolvimento de LLA, incluindo:

1. Genética: o diagnóstico de LLA em um gêmeo homozigoto está associado a uma probabilidade de 20% a 25% de que o segundo gêmeo também possa desenvolver LLA em 1 ano. Além disso, a LLA está associada a outros distúrbios genéticos, incluindo a trissomia do cromossomo 21, a síndrome de Klinefelter e as doenças hereditárias com fragilidade cromossômica, como a anemia de Fanconi, síndrome de Bloom e ataxia-telangiectasia.[11] [12] [13]
2. Ambiental: incluindo exposição à radiação e o tabagismo.[14]
3. Infecções virais[1] [2]
4. Polimorfismos do metabolismo do folato.[15]

Fisiopatologia

As populações de células linfóides normais passam por diversos rearranjos clonais dos seus genes dos receptores de célula T (TCR) ou de imunoglobulina. As células que concluem com êxito essas alterações genéticas passam por um processo altamente regulado de proliferação, resultando na produção de populações normais de células B e T. A alteração genética de uma célula progenitora linfóide por meio de mudanças somáticas resulta em proliferação descontrolada e expansão clonal. Os blastos leucêmicos se infiltram na medula óssea e em outros órgãos prejudicando, assim, o seu funcionamento normal e causando o desenvolvimento de leucemia linfocítica aguda (LLA). Os blastos leucêmicos representam a expansão

clonal de uma única célula. Isso foi demonstrado por citogenética, caracterização da glicose-6-fosfato desidrogenase e análise dos rearranjos gênicos de receptores e antígenos e polimorfismos de comprimento de fragmento de restrição ligado ao cromossomo X.[2] [16] [17] [18]

As células leucêmicas duplicam a maioria das características do progenitor linfóide normal. As anormalidades genéticas na LLA incluem rearranjos cromossômicos evidentes microscopicamente ou lesões detectáveis somente por análise molecular. Além disso, translocações cromossômicas ou aneuploidia são encontradas em 75% dos casos. Essas translocações são em com frequência recorrentes e raramente classificadas como translocações aleatórias.[17] [18] [19] [20]

As anormalidades moleculares observadas nas LLA podem ser classificadas de acordo com a consequência funcional da mutação oncogênica. A ativação da proteína quinase ABL por meio de rearranjo com o gene BCR é um exemplo de mutação que resulta em uma vantagem proliferativa. A anormalidade citogenética mais comum na LLA em adultos resulta de uma translocação cromossômica t(9;22)(q34;q11), o cromossomo Filadélfia.[1] [3] [19] [21] [22] [23] [24] Os pacientes com o cromossomo Filadélfia costumam apresentar doença agressiva; a mutação T315I no cromossomo Filadélfia positivo para LLA está associado a uma doença altamente agressiva.[25] [26]

O perfil de expressão gênica identificou uma nova categoria de LLA, a LLA tipo Filadélfia (LLA tipo Ph). A LLA tipo Ph envolve 10% e 13% das LLA de linhagem B de risco padrão e de alto risco na infância, respectivamente.[27] A frequência de LLA tipo Ph aumenta com a idade, sendo responsável por >25% dos casos em adultos jovens. A sobrevida global livre de eventos desse grupo de pacientes é extremamente desfavorável e é parecida com a de casos Ph-positivos do período pré-imatinibe.[28] [29]

Os pacientes com LLA tipo Ph podem ser classificados da seguinte maneira:[30]

- Tipo I, fusões da classe ABL (ABL1, ABL2, CSF1R, PDGRB)
- Tipo II, receptor de eritropoetina (EPOR) ou rearranjos de JAK2
- Tipo III, rearranjos de fator 2 semelhante ao receptor de citocina 2 (CRLF2) (geralmente acompanhados por mutações JAK2 e ativação do sinal JAK-STAT)
- Tipo IV, outras mutações ativadoras da sinalização JAK-STAT (IL7R, FLT3, SH2B3, TYK2, IL2RB)
- Tipo V, mutações incomuns da quinase diversas (NTRK3, DGKH)
- Tipo VI, mutações da via RAS (KRAS, NRAS, PTPN11, NF1)
- Tipo VII, nenhuma mutação nos genes da quinase.

A alta frequência de mutações ativadoras da quinase na LLA tipo Ph fez com que vários grupos testassem a adição de um inibidor de tirosina quinase, e isso melhorou os resultados do tratamento.[28]

Outros rearranjos gênicos podem resultar em perda ou ganho de mutações de funções envolvendo os fatores de transcrição que participam no desenvolvimento hematopoiético. Um exemplo desse rearranjo gênico é a translocação cromossômica t(12;21)(p13;q22) que justapõe os genes TEL-AML 1.[1] [3]

Outros mecanismos de formação de câncer envolvem a perda ou a inativação de genes supressores de tumor por meio de deleções e rearranjos gênicos; por exemplo, p16(INK4A), p53.[1] [3] [20]

FLT3 e NOTCH1 foram identificados como genes com mutação em MLL/hiperdiploide e LLA-T, respectivamente.[31] Mutações CREBBP foram observadas em 18% das LLA recidivantes e podem oferecer resistência à terapia.[32] O gene PAX5 sofreu mutação em até 30% dos pacientes pediátricos com LLA.[33] [34] As mutações de IKZF1 podem ser preditoras de recidiva.[35] As mutações de PHF6 são observadas em 38% das amostras de LLA-T em adultos.[36] As mutações de CDKN2A são observadas em 42% de todos

os casos de LLA-T.[37] Ainda precisamos aprender de que maneira esses dados podem ser usados para ter um impacto clínico.

Classificação

Classificação de leucemia linfocítica aguda (LLA) do European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL)[4]

Leucemia linfóide do precursor B (HLA-DR+, TdT+, CD19+, e/ou CD79a+, e/ou CD22+, e/ou CD34+)

- Este tipo de leucemia linfocítica aguda (LLA) representa cerca de 75% dos casos em adultos e está subdividido nos grupos a seguir:
 - A LLA pró-B expressa HLA-DR, TdT e CD19. CD10-, imunoglobulina citoplasmática negativa; representa aproximadamente 10% das LLAs em adultos.
 - A LLA comum é caracterizada pela presença de CD10, imunoglobulina citoplasmática negativa; abrange mais de 50% dos casos de LLA em adultos.
 - A LLA pré-B é caracterizada pela expressão de imunoglobulina citoplasmática e CD10; este subtipo de LLA é identificado em quase 10% dos casos em adultos.
 - A LLA-B madura é encontrada em aproximadamente 4% dos pacientes adultos com LLA. As células blásticas expressam os antígenos de superfície das células B maduras, incluindo a imunoglobulina de superfície da membrana (Smlg+). Em geral, elas são negativas para TdT e CD34 e têm morfologia L3. Esta categoria se sobrepõe com o linfoma de Burkitt, que está incluído nas neoplasias de células B maduras.

Leucemia linfóide de precursor T

- As células são TdT+ em associação com CD3+ e CD34+ citoplasmáticos. Esse tipo de LLA representa cerca de 25% dos casos em adultos e está subdividido em:
 - LLA pró-T com CD2-, CD7+, CD4-, CD8- observada em cerca de 7% das LLAs em adultos.
 - LLA pré-T com CD2+, CD7+, CD4-, CD8-.
 - A LLA-T cortical ou tímica (LLA Ti) é CD1a+ e representa 17% das LLAs em adultos. CD7+, CD2+, CD5+, CD4+, CD8+.
 - As LLA-T maduras são CD3+, CD2+, CD7+, CD4 ou 8 de superfície e TdT/CD34/CD1a- e representam cerca de 1% da LLA em adultos.

Classificação da leucemia linfocítica aguda (Organização Mundial da Saúde)[5]

Linfoma/leucemia linfóide B

Leucemia linfóide B/linfoma sem outra especificação

Leucemia linfóide B/linfoma com anormalidades genéticas recorrentes:

- t(9;22)(q34.1;q11.2) BCR/ABL1: 25% das LLA-B em adultos, <5% das LLA-B na infância

- t(v;11q23.3) rearranjo de KMT2A: especialmente em lactentes <1 ano de idade, raro em crianças; frequência aumentada em adultos
- t(12;21)(p13.2;q22.1) ETV6/RUNX1: 25% das LLA-B na infância
- Hiperdiploidia (>50 cromossomos): 25% das LLA-B na infância
- Hipodiploidia (<45 cromossomos)
- t(5;14)(q31.1;q32.3) IL3/IGH
- t(1;19)(q23;p13.3) TCF3-PBX1E2A
- Entidade provisória: semelhante a BCR-ABL1
- Entidade provisória: iAMP21 acontece em 2% das LLA-B na infância

Linfoma/leucemia linfóide T

- Entidade provisória: leucemia linfoblástica de células T precursoras inicial

Prevenção secundária

A neutropenia febril é amplamente prevenível ao evitar laticínios não pasteurizados, refeições não cozidas e frutos do mar, bem como ao manter uma boa higiene corporal, usar a filtração de ar de alta eficiência contra particulados (HEPA) ou com isolamento reverso e profilaxia antibiótica quando houver indicação.

Os pacientes submetidos à quimioterapia de indução ou os pacientes com neutropenia, linfopenia de CD4, deficiência de anticorpos e/ou imunossupressões múltiplas decorrentes de transplante apresentam mais risco de infecção. Os agentes antimicrobianos profiláticos que cobrem todas as possíveis infecções necessitam ser administrados. A seleção dos agentes varia com base nos protocolos das unidades individuais e necessidades individuais do paciente.

Aconselha-se a administração de penicilina V por toda a vida aos pacientes que receberam irradiação corporal total ou que apresentam doença do enxerto contra o hospedeiro crônica causada pelo aumento do risco de infecção por bactérias encapsuladas. A revacinação também é necessária.

Um estudo sugere o papel protetor do medicamento carvedilol na prevenção da cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina; no entanto, ainda faltam estudos maiores em longo prazo.^[163] Além disso, o dexrazoxano tem sido usado para proteger de efeitos colaterais cardiotoxícos de antraciclina como daunorrubicina ou doxorubicina. Entre pacientes pediátricos com leucemia ou linfoma, após acompanhamento prolongado, o uso de dexrazoxano não pareceu comprometer a sobrevida em longo prazo.^[164]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 38 anos de idade vai à unidade básica de saúde e queixa-se de fraqueza generalizada, epistaxe, úlceras orais e perda de peso. Ele não apresenta nada digno de nota em sua história médica pregressa e não faz uso de medicamentos. O exame físico revela leve palidez e hemorragias petequiais nos membros inferiores. Ele apresenta vários linfonodos disseminados, pequenos e palpáveis e leve esplenomegalia.

Caso clínico #2

Uma menina de 4 anos de idade se apresenta com letargia, dispneia, febre e hematomas. No exame físico, ela apresenta hepatoesplenomegalia. A radiografia torácica mostra massa mediastinal e derrame pleural.

Outras apresentações

Outras apresentações da leucemia linfocítica aguda incluem pancitopenia, eosinofilia, insuficiência renal isolada, nódulos pulmonares, necrose da medula óssea, derrame pleural/pericárdico, obstrução da veia cava superior, hipoglicemia, dor nas articulações, alterações no estado mental, cefaleias, dormência no queixo e nódulos cutâneos.[1] [6]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico definitivo de leucemia linfocítica aguda (LLA) é patológico, necessitando de aspirado de medula óssea e biópsia. Isso geralmente demonstra hipercelularidade e infiltração por linfoblastos leucêmicos. É necessário pelo menos 20% de células de linfoblastos para obter um diagnóstico definitivo.[40] [41]

Mais comumente, a LLA em adultos apresenta-se como uma doença aguda. Além disso, ela pode mimetizar várias outras doenças criando, assim, uma confusão diagnóstica.

História

Na maioria dos casos, os sinais e os sintomas causados pela LLA estarão geralmente presentes por poucas semanas antes do diagnóstico e estarão associados às citopenias. A anemia geralmente se manifesta como fadiga, dispneia e tontura; a trombocitopenia se manifesta com sangramento e formação fácil de hematomas; a neutropenia se manifesta com infecções recorrentes, que podem provocar febre.

O envolvimento dos linfonodos é comum na LLA e seu aumento também é frequentemente a causa inicial para que o paciente procure atendimento médico. As dores abdominal e óssea podem se manifestar devido à infiltração de células blásticas no baço e na medula óssea, respectivamente.

Outros fatores históricos sugestivos de LLA incluem malignidade prévia, tratamento com quimioterapia, exposição à radiação, tabagismo e histórico familiar de LLA.[11] [12] [13] [14]

Exame físico

Os achados podem incluir equimoses, petéquias, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, massas abdominais ou testiculares, aumento renal e infiltrações na pele. A linfadenopatia é classicamente generalizada, e os linfonodos aumentados são indolores e totalmente móveis.[1] [6] Os achados de estridor, sibilância, derrame pericárdico e síndrome da veia cava superior podem estar associados a massas mediastinais causadas por LLA de linhagem B. A LLA de célula B madura pode se manifestar inicialmente como uma grande massa abdominal palpável decorrente de um tumor de proliferação rápida.[18] [39] O exame físico deve incluir a avaliação neurológica para descartar o envolvimento do sistema nervoso central (SNC), que pode se manifestar como sinais neurológicos focais, papiledema, rigidez da nuca e meningismo. Em alguns casos, os nervos cranianos (principalmente, o sétimo, o terceiro, o quarto e o sexto) podem ser sítios isolados de leucemia no SNC no momento do diagnóstico ou da recidiva.[42]

Avaliação laboratorial

Os exames básicos devem incluir hemograma completo com diferencial, esfregaço de sangue periférico, perfil metabólico completo (eletrólitos séricos, perfis renal e hepático, ácido úrico sérico e desidrogenase láctica), perfil de coagulação (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, fibrinogênio, dímeros D), grupo sanguíneo, triagem de anticorpos e virologia basal (sorologias para imunoglobulina G [IgG] de citomegalovírus [CMV], hepatite e vírus da imunodeficiência humana [HIV]).

- Mais de 90% dos pacientes apresentam anormalidades hematológicas clinicamente evidentes no momento do diagnóstico inicial. Anemia normocítica normocrômica com baixa contagem de reticulócitos está presente em 80% dos pacientes. 50% dos pacientes têm leucocitose. Em um quarto dos pacientes, a contagem leucocitária é maior que 50,000/microlitro indicando, portanto, um prognóstico desfavorável. Apesar da elevação nos leucócitos, muitos pacientes apresentam neutropenia intensa (<500 granulócitos/mm³), o que os coloca, portanto, em alto risco de infecções graves. A trombocitopenia é muito comum, afetando 75% dos pacientes.[1] [2] [6]
- Níveis séricos elevados de cálcio, potássio, fósforo, ácido úrico e lactato desidrogenase (LDH) podem ser observados. A hipercalcemia pode ser causada por infiltração óssea ou liberação ectópica de uma substância semelhante ao paratormônio. O fósforo pode estar elevado decorrente da leucopoiese ineficaz ou como resultado da lise tumoral induzida pela quimioterapia. Também pode ocorrer hipercalcemia como resultado de lise extensa das células leucêmicas.[1] [3] O grau de elevação do ácido úrico e da LDH reflete a extensão da carga tumoral.

Testes adicionais incluem biópsia e aspirado de medula óssea associados a imunofenotipagem, estudos moleculares, citogenética e amostra molecular inicial de doença residual mínima (DRM). Hipercelularidade da medula óssea e infiltração por linfoblastos são características. As lâminas devem receber coloração de Wright ou Giemsa. O diagnóstico de LLA será feito quando, pelo menos, 20% de linfoblastos estiverem presentes na medula óssea.[41] [38] [40] Normalmente, as células leucêmicas exibem marcadores de um tipo de célula. Raramente, a expressão simultânea dos marcadores linfóides e mielóides ocorre na LLA, como LLA com expressão aberrante de antígenos mielóides (My + LLA) ou como leucemia aguda bifenotípica verdadeira. Os anticorpos monoclonais permitem determinar se a leucemia é de origem linfóide ou mielóide.[1] [3] [6]

A tipagem do antígeno leucocitário humano (HLA) é feita quando o diagnóstico é confirmado.[2] [3]

Para pacientes com sinais e sintomas neurológicos importantes no diagnóstico, estudos de imagem apropriados (por exemplo, tomografia computadorizada/ressonância nuclear magnética [TC/RNM])

do crânio) devem ser realizados para descartar envolvimento meníngeo ou sangramento no SNC. O envolvimento do SNC deve ser avaliado por punção lombar no momento apropriado de forma consistente com o protocolo de tratamento usado. Os esquemas inspirados em regimes pediátricos normalmente incluem punção lombar na investigação diagnóstica; no entanto, o Painel de LLA da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda que a punção lombar, se realizada, seja concomitante com a terapia intratecal inicial para evitar a contaminação do SNC pelos blastos leucêmicos circulantes.^[40]

[VIDEO: Punção lombar diagnóstica em adultos: demonstração animada]

Os derrames pleurais devem ser coletados e as amostras devem ser enviadas para citologia e imunofenotipagem. Uma biópsia mediastinal deve ser evitada, se possível; uma análise do líquido pleural ou da medula pode resultar em diagnóstico sem a necessidade de um procedimento invasivo.

Exames por imagem

A radiografia torácica deve ser realizada para descartar massa mediastínica, derrame pleural e infecções do trato respiratório inferior. O exame por imagem do SNC deve ser realizado em caso de alteração do estado de consciência, meningismo ou sinais neurológicos focais. Deve ser realizada a TC do tórax (na presença de mediastino alargado) ou TC do tórax, abdome e pelve (caso haja linfadenopatia palpável).

Fatores de risco

Fortes

crianças com menos de 6 anos de idade

- A leucemia linfocítica aguda (LLA) é uma doença principalmente de crianças; 75% dos casos ocorrem em crianças com menos de 6 anos de idade.^{[1] [2] [38] [8]}

de 35 a 39 anos

- A incidência de leucemia linfocítica aguda cai até um segundo pico aos 35 anos, aproximadamente (2/100,000).^{[1] [2] [3] [8]}

entre os 80 e os 90 anos de idade

- Há um terceiro pico dos 80 aos 84 anos (2.3/100,000).^{[1] [2] [3] [8]}

Fracos

fatores genéticos

- O risco de leucemia linfocítica aguda (LLA) é elevado em gêmeos monozigóticos, na trissomia do cromossomo 21, na síndrome de Klinefelter, na anemia de Fanconi, na síndrome de Bloom e na ataxia-telangiectasia.^{[1] [2] [11] [12] [13]}

histórico familiar de leucemia linfocítica aguda (LLA)

- Há alguma evidência de predisposição genética a LLA, portanto, uma história familiar pode ser observada.^{[13] [18] [39]}

vírus

- Sugeriu-se que algumas infecções virais elevem o risco de leucemia linfocítica aguda (LLA).[1] [2]

fatores ambientais

- Isso inclui a exposição à radiação e o tabagismo.[1] [3] [14]

história de malignidade

- Os pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA) podem ter histórico de malignidade.[11] [14]

tratamento com quimioterapia

- O tratamento com quimioterapia pode fazer parte da história atual de leucemia linfocítica aguda (LLA).[14]

sexo masculino

- A leucemia linfocítica aguda é um pouco mais comum em homens (a razão de homens/mulheres é de, aproximadamente, 1.2 a 1.0).[9]

população branca

- Ela é mais comum na população branca que na negra (taxa de incidência dos EUA de 1.5/100,000 em brancos e 0.8/100,000 em negros).[8]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico**presença de fatores de risco (comum)**

- Os principais fatores de risco são crianças com menos de 6 anos de idade; adultos com quase 40 anos de idade ou com cerca de 85 anos de idade; histórico de malignidade; tratamento com quimioterapia; exposição à radiação ou a toxinas e poluentes ambientais; tabagismo; distúrbios genéticos (como a síndrome de Klinefelter ou a trissomia do cromossomo 21); e histórico familiar de leucemia linfocítica aguda (LLA).

linfadenopatia (comum)

- O comprometimento dos linfonodos é comum na leucemia linfocítica aguda, e seu aumento é frequentemente a causa inicial para que o paciente procure atendimento médico.
- A linfadenopatia é classicamente generalizada, e os linfonodos aumentados são indolores e totalmente móveis.
- Em associação com a linfadenopatia indolor, a hepatoesplenomegalia é comum no momento do diagnóstico inicial. Esses órgãos costumam estar difusamente aumentados em decorrência da infiltração por linfoblastos leucêmicos.[1] [6]

hepatoesplenomegalia (comum)

- É comum no momento do diagnóstico inicial. Esses órgãos costumam estar difusamente aumentados em decorrência da infiltração por linfoblastos leucêmicos.[1] [6] Essa anormalidade também pode se manifestar como sintomas de anemia, perda de peso, distensão ou dor abdominal, ou massa abdominal.

palidez, equimoses ou petéquias (comum)

- Os achados mais comuns no exame físico são palidez em decorrência de anemia e equimoses ou petéquias provocadas por trombocitopenia.[1] [3]

febre (comum)

- Muitos pacientes apresentam febre e sintomas de infecção relacionados ao estado de imunossupressão.

fadiga, tontura, palpitações e dispneia (comum)

- Muitos pacientes apresentam fadiga, tontura, palpitações e dispneia. Esses sintomas são causados pela anemia ou citocinas inflamatórias sistêmicas.

epistaxe, menorragia (comum)

- Esses sintomas são causados por trombocitopenia ou coagulopatia.

Outros fatores de diagnóstico**papiledema, rigidez da nuca e meningismo (comum)**

- A infiltração do sistema nervoso central (SNC) pelas células leucêmicas manifesta-se como papiledema, rigidez da nuca e meningismo. Embora as meninges sejam o local primário da doença, o parênquima cerebral e a medula espinhal podem estar envolvidos com menos frequência.

sinais neurológicos focais (comum)

- Em alguns casos, os nervos cranianos (principalmente, o sétimo, o terceiro, o quarto e o sexto) podem ser sítios isolados de leucemia no sistema nervoso central no momento do diagnóstico ou da recidiva.[42] [49]

aumento testicular unilateral e indolor (comum)

- A leucemia linfocítica aguda (LLA) pode envolver os testículos, manifestando-se com aumento testicular unilateral indolor. Embora seja incomum no momento do diagnóstico inicial, a LLA recorrente afeta com frequência os testículos; é necessária, nesses casos, biópsia em cunha bilateral para reduzir erros de amostragem.[1] [2] [6]

aumento renal (comum)

- O aumento renal é comum no momento do diagnóstico inicial. Isso é causado pela infiltração do córtex renal pelas células blásticas leucêmicas. Apesar disso, a função renal é raramente afetada, exceto em caso de nefropatia por uratos.[1] [3]

dor óssea (comum)

- A dor é causada pelo envolvimento leucêmico do periósteo.

dor abdominal (incomum)

- Localizada principalmente no quadrante superior esquerdo e causada por esplenomegalia.

massa mediastinal ou abdominal (incomum)

- Os achados de estridor, sibilância, derrame pericárdico e síndrome da veia cava superior podem estar associados a massas mediastinais causadas por leucemia linfocítica aguda (LLA) de linhagem T.

- A LLA de célula B madura pode se manifestar inicialmente como uma grande massa abdominal palpável decorrente de um tumor de proliferação rápida.[18] [39]

derrame pleural (incomum)

- Os derrames pleurais devem ser coletados e as amostras devem ser enviadas para citologia e imunofenotipagem. A análise do líquido pleural pode proporcionar o diagnóstico sem a necessidade de um procedimento invasivo.

infiltrações na pele (incomum)

- São causadas pela infiltração das células blásticas leucêmicas.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
hemograma completo com diferencial <ul style="list-style-type: none"> • O hemograma completo e diferencial são usados na avaliação inicial e no monitoramento do acompanhamento. Mais de 90% dos pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA) apresentam anormalidades hematológicas clinicamente evidentes no momento do diagnóstico inicial. Anemia normocítica normocrômica com baixa contagem de reticulócitos está presente em 80% dos pacientes. 50% dos pacientes têm leucocitose. Em um quarto dos pacientes, a contagem leucocitária é maior que $50 \times 10^9/L$ (50,000/microlitro) indicando, portanto, um prognóstico desfavorável. • Apesar da elevação nos leucócitos, muitos pacientes apresentam neutropenia intensa (<500 granulócitos/mm^3), o que os coloca, portanto, em alto risco de infecções graves. A trombocitopenia é comum, afetando 75% dos pacientes.[1] [2] [6] 	anemia, leucocitose, neutropenia, e/ou trombocitopenia
esfregaço de sangue periférico <ul style="list-style-type: none"> • O achado de linfoblastos no esfregaço do sangue periférico não é suficiente para estabelecer o diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, e a biópsia da medula óssea é necessária. 	linfoblastos leucêmicos
eletrólitos séricos <ul style="list-style-type: none"> • A bioquímica sérica é parte da avaliação inicial e deve ser monitorada no acompanhamento. O grau de elevação de ácido úrico reflete a extensão da carga tumoral. • A hipercalcemia pode ser causada por infiltração óssea ou liberação ectópica de uma substância semelhante ao paratormônio. • O fósforo pode estar elevado decorrente da leucopoiese ineficaz ou como resultado da lise tumoral induzida pela quimioterapia. • Também pode ocorrer hipercalcemia como resultado de lise extensa das células leucêmicas.[1] [3] 	níveis séricos elevados de cálcio, potássio, fósforo, ácido úrico e ácido láctico podem ser observados
função renal <ul style="list-style-type: none"> • Investigação inicial importante. 	a ureia pode estar normal ou elevada
função hepática <ul style="list-style-type: none"> • Investigação inicial importante. 	enzimas hepáticas normais ou elevadas

Exame	Resultado
lactato desidrogenase <ul style="list-style-type: none"> Investigação inicial importante. 	pode estar elevada
perfil de coagulação <ul style="list-style-type: none"> O tempo de protrombina, o tempo de tromboplastina parcial e os níveis de fibrinogênio e dímeros D devem ser medidos em qualquer paciente com sangramento ou petéquias. 	os resultados são variáveis
aspiração da medula óssea e biópsia por trefina <ul style="list-style-type: none"> A medula óssea é aspirada, e morfologia, colorações citoquímicas, imunofenotipagem, análise de cromossomos, hibridização de fluorescência in situ (FISH), reação em cadeia da polimerase para t(9;22) e outros estudos moleculares são realizados.[2] [3] As lâminas devem receber coloração de Wright ou Giemsa. O diagnóstico de leucemia linfocítica aguda é confirmado quando há, pelo menos, 20% de linfoblastos na medula óssea. [38] [40] [41] Citometria de fluxo e citogenética devem ser executadas.[1] [2] [6] 	hipercelularidade da medula óssea e infiltração por linfoblastos
imunofenotipagem (na medula óssea ou no sangue periférico se a celularidade for elevada) <ul style="list-style-type: none"> Normalmente, as células leucêmicas exibem marcadores de um tipo de célula. Raramente, a expressão simultânea dos marcadores linfoides e mieloides ocorre na leucemia linfocítica aguda (LLA), como LLA com expressão aberrante de antígenos mieloides (My + LLA) ou como leucemia aguda bifenotípica verdadeira. Os anticorpos monoclonais permitem determinar se a leucemia é de origem linfóide ou mielóide.[1] [3] [6] 	Blastos de LLA expressam antígenos superficiais e marcadores moleculares que ajudam a identificar sua linhagem específica; raramente, há expressão simultânea de antígenos mieloides aberrantes e variantes bifenotípicas ou bilineares.
fenótipo da tiopurina metiltransferase (TPMT) <ul style="list-style-type: none"> Afeta a farmacocinética da mercaptopurina 	expressão variável na população; necessária redução da dose de mercaptopurina
citogenética <ul style="list-style-type: none"> As anormalidades citogenéticas são comuns na leucemia linfocítica aguda (LLA) e podem ter importância prognóstica e terapêutica. 	para importância prognóstica
estudos moleculares <ul style="list-style-type: none"> Busca de BCR/ABL, rearranjo de MLL, TEL/AML1. Testes complementares à citogenética. 	podem confirmar a presença do cromossomo Filadélfia

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
tipagem do antígeno leucocitário humano (HLA) <ul style="list-style-type: none"> A tipagem do HLA é realizada para localizar um doador apropriado para transplante de células-tronco. A tipagem de classe I também permite que plaquetas compatíveis com o HLA sejam fornecidas caso haja refratariedade às plaquetas. 	variável

Exame	Resultado
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> A linfadenopatia mediastinal é observada como um mediastino alargado. 	<p>pode mostrar evidência de massa mediastinal, derrame pleural ou infecção do trato respiratório inferior</p>
punção lombar (PL) <ul style="list-style-type: none"> A punção lombar (PL) para citologia será feita se houver evidência de neurologia focal ou meningismo (isso deverá ser feito somente depois que a pressão intracraniana elevada for excluída). Todos os protocolos incluem um componente quimioterápico intratecal. Essa PL inicial é classificada como SNC1: negativo; SNC2: não traumático, ≤5 leucócitos/microlitro no líquido cefalorraquidiano (LCR) com blastos; SNC3: não traumático, >5 leucócitos/microlitro no LCR com blastos; PLT(+): traumática (>10 eritrócitos/microlitro ou visivelmente hemorrágica) com blastos; e PLT(-): traumática sem blastos.^[50] O desfecho de SNC1, SNC2 e PLT(-) é semelhante. A PLT(+) tem uma sobrevida inferior livre de eventos, e a SNC3 tem um desfecho ainda mais desfavorável. <p>[VIDEO: Punção lombar diagnóstica em adultos: demonstração animada]</p>	<p>pode revelar linfoblastos leucêmicos</p>
toracocentese <ul style="list-style-type: none"> Os derrames pleurais devem ser coletados e as amostras devem ser enviadas para citologia e imunofenotipagem. Uma biópsia mediastinal deve ser evitada, se possível. Uma análise da medula óssea ou do líquido pleural pode proporcionar o diagnóstico sem a necessidade de um procedimento invasivo. 	<p>pode revelar linfoblastos leucêmicos</p>
tomografia computadorizada/ressonância nuclear magnética (TC/RNM) cranioencefálica <ul style="list-style-type: none"> O exame por imagem do sistema nervoso central (SNC) deve ser realizado em caso de alteração do estado de consciência, meningismo ou sinais neurológicos focais. 	<p>Infiltração do SNC</p>
tomografia computadorizada (TC) <ul style="list-style-type: none"> Os achados de estridor, sibilância, derrame pericárdico e síndrome da veia cava superior podem estar associados a massas mediastinais causadas por leucemia linfocítica aguda (LLA) de linhagem T. A TC do tórax deve ser realizada na presença de um mediastino alargado. A TC do tórax, do abdome e da pelve deve ser realizada se houver linfadenopatia palpável. 	<p>pode revelar uma massa mediastinal</p>
amostras moleculares de doença residual mínima (DRM) <ul style="list-style-type: none"> Investigação inicial importante que permite a avaliação da intensidade e da velocidade de remissão. Isso é importante do ponto de vista prognóstico e pode orientar decisões terapêuticas. O teste exato depende do paciente. 	<p>pode incluir cadeia pesada de imunoglobulina ou reorganização do receptor de célula T</p>

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Leucemia mieloide aguda (LMA)	<ul style="list-style-type: none"> Clinicamente, a leucemia linfocítica aguda (LLA) e a leucemia mieloide aguda (LMA) podem ser indistinguíveis. Infiltração na pele e hipertrofia das gengivas são mais comuns na LMA. O sistema nervoso central, o testículo e o envolvimento mediastinal são mais comuns na LLA. 	<ul style="list-style-type: none"> Em muitos casos, as células leucêmicas da LMA ou da LLA bifenotípica são pouco diferenciadas com quantidade mínima de citoplasma. É difícil diferenciar essas células das presentes na LLA.[3] [6] Nesse caso, a biópsia da medula óssea, o esfregaço do sangue periférico, a citoquímica e os marcadores imunológicos podem ser usados para estabelecer o diagnóstico. A presença de marcadores mieloides e a ausência de marcadores linfoides favorecem o diagnóstico de LMA. Painéis de classificação permitem o diagnóstico de leucemia bifenotípica.
Linfocitose reativa ("reação leucemoide")	<ul style="list-style-type: none"> A mononucleose infecciosa pode se manifestar com trombocitopenia, febre, mal-estar, faringite e, mais comumente, linfadenopatia e esplenomegalia. O parvovírus pode se manifestar com anemia. 	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma completo: linfócitos anormais; infecções por citomegalovírus e por Bordetella pertussis podem se manifestar com linfocitose significativa.[1] [2] Biópsia e aspiração da medula óssea: hematopoiese normal. A imunofenotipagem pode mostrar números elevados de hematógonos (progenitores de célula B reativas normais). Sorologia para Epstein-Barr: positiva. Exame viral: pode ser positiva. Cultura de secreções nasofaríngeas: pode ser positiva.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Câncer pulmonar de células pequenas	<ul style="list-style-type: none"> História de tabagismo, tosse, rouquidão, disfagia, hemoptise, caquexia e dor torácica. Achados clínicos de baqueteamento digital ou síndrome de Horner. 	<ul style="list-style-type: none"> Radiografia torácica: massa pulmonar. Biópsia: o câncer pulmonar de células pequenas aparece histologicamente como pequenas células redondas com núcleos escuros, citoplasma escasso, cromatina nuclear com grânulos finos e nucléolo indiferenciado. Além disso, a coloração imuno-histoquímica revela positividade para enolase neurônio-específica, cromogranina e sinaptofisina.
Tumor de célula de Merkel	<ul style="list-style-type: none"> Lesões cutâneas, linfadenopatia local, sintomas sistêmicos sugerindo disseminação (por exemplo, sintomas pulmonares ou neurológicos). 	<ul style="list-style-type: none"> Biópsia: a célula de Merkel exibe propriedades imunocitoquímicas de células epiteliais e neuroendócrinas. A imunoreatividade para filamentos intermediários, como as citoqueratinas, pode diferenciar a célula de Merkel de outros tumores indiferenciados.
Rabdomiossarcoma	<ul style="list-style-type: none"> A doença disseminada pode mimetizar a leucemia linfocítica aguda. É possível que haja sinais e sintomas sugerindo o local primário ou outros sintomas de doença metastática (por exemplo, dor óssea ou sintomas respiratórios). 	<ul style="list-style-type: none"> Rabdomiossarcoma: a coloração imuno-histoquímica ou a microscopia eletrônica podem fornecer evidências que dão suporte à diferenciação miogênica. A coloração imuno-histoquímica pode detectar proteínas músculo-específicas.[18] [39]
Anemia aplásica	<ul style="list-style-type: none"> A anemia aplásica pode se assemelhar ao subtipo pancitopênico aleucêmico da leucemia linfocítica aguda. 	<ul style="list-style-type: none"> Nenhuma célula blástica no sangue periférico ou características leucoeritroblásticas.[18] [39] Aspiração da medula óssea e esfregaço de sangue periférico são úteis na diferenciação do diagnóstico. A biópsia e a aspiração da medula óssea são hipocelulares na anemia aplásica.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI)	<ul style="list-style-type: none"> A púrpura trombocitopênica imune (PTI) em crianças pode se assemelhar ao subtipo pancitopênico aleucêmico da leucemia linfocítica aguda. 	<ul style="list-style-type: none"> Nenhuma célula blástica no sangue periférico ou características leucoeritroblásticas.[18] [39] Aspiração da medula óssea e esfregaço de sangue periférico são úteis na diferenciação do diagnóstico. A biópsia e a aspiração da medula óssea são normocelulares na PTI, com preservação de todas as 3 linhagens.

Critérios de diagnóstico

Classificação de tumores dos tecidos hematopoiéticos e linfoides da Organização Mundial da Saúde (4ª edição)[38]

Uma biópsia/aspirado da medula óssea é necessária para o diagnóstico de leucemia linfocítica aguda. O diagnóstico é confirmado pela presença de 20% ou mais linfoblastos na medula óssea.

Abordagem passo a passo do tratamento

As metas da terapia consistem em obter hematopoiese normal, evitar o surgimento de subclones resistentes, evitar a progressão da doença para locais como o sistema nervoso central (SNC) e eliminar a doença residual mínima (DRM).

Esses objetivos são mais bem alcançados utilizando esquemas de quimioterapia com doses intensas de vários agentes nas fases de indução, consolidação e manutenção. Quimioterapia antileucêmica urgente é indicada na doença complicada e avançada rara, como em pacientes com sintomas de massa mediastinal grande ou derrame pleural. O transplante de células-tronco (TCT) precoce pode ser considerado em populações de pacientes específicas.[51] O debate sobre o corticosteroide mais eficaz a ser usado ainda não terminou.[52]

Há um papel crucial para a equipe extensiva, incluindo o especialista em enfermagem clínica. Decisões de tratamento também devem ser tomadas em uma reunião multidisciplinar, e o ingresso em um ensaio clínico deve ser incentivado em cada estágio. Os pacientes adolescentes e adultos jovens (<35-40 anos de idade) devem ser tratados com um protocolo pediátrico, pois os resultados são superiores àqueles de tratamento com protocolos de adultos.[53] [54] [55] Deve-se tomar cuidado também para garantir que eles sejam tratados em instalações apropriadas à sua idade.

Estratificação de risco

O objetivo da estratificação do risco é selecionar pacientes de alto risco para terapia de consolidação mais intensiva e eventual transplante alogênico de células-tronco para melhorar a sobrevida livre de recidiva. O risco de um indivíduo depende de diversos fatores clínicos e biológicos, incluindo idade, citogenética, presença de leucócitos, subtipo imunofenotípico, resposta inicial à terapia de indução e, mais recentemente, do nível da doença residual mínima (DRM) em determinados pontos de tempo do tratamento. A presença de características de alto risco coloca o paciente em um grupo de alto risco:

- Idade: não há um ponto de corte nítido em relação à idade. Crianças com menos de 1 ano e mais de 10 anos de idade são consideradas de alto risco. Adultos com mais de 35 anos de idade são considerados de alto risco, embora o impacto da idade seja uma variável contínua.[56] [57]
- Nível de leucócitos na apresentação: a contagem leucocitária é uma variável contínua, mas os cortes arbitrários estão acima de $30 \times 10^9/L$ para leucemia linfocítica aguda (LLA) de células B e acima de $100 \times 10^9/L$ para LLA de células T, considerados de alto risco.
- O perfil citogenético é o preditor mais forte do desfecho e tem sido extensamente estudado.
 - Os seguintes perfis citogenéticos estão associados a um desfecho adverso:[58]
 - t(9;22)
 - translocação t(4;11) MLL
 - t(8;14)
 - Cariótipos complexos: 5 ou mais anormalidades cromossômicas
 - Baixo hipodiploide (30-39 cromossomos) ou quase triploide (60-78 cromossomos).
 - Comparado com os mencionados acima, del (9q) e hiperdiploidia alta (51-65 cromossomos) estão associados a um desfecho favorável.

- A anormalidade citogenética mais comum na LLA em adultos é t(9;22)(q34;q11), o cromossomo Filadélfia. Normalmente, esses pacientes apresentam doença agressiva, resistente às quimioterapias padrão.[25] [26] A mutação T315I em pacientes positivos para cromossomo Filadélfia (Ph(+)) está associada à doença altamente agressiva[25] [26] e oferece resistência às quimioterapias padrão, bem como a inibidores de tirosina quinase de primeira e segunda geração.
- Presença de doença extramedular: envolvimento do SNC no diagnóstico não parece afetar o desfecho geral em termos de taxa de remissão completa (RC), sobrevida livre de doença ou sobrevida global (SG).
- Velocidade de resposta (ou seja, tempo até alcançar a RC)
- A presença de DRM é marcador de desfecho adverso.[59] [60] A DRM persistente após indução foi associada a uma sobrevida livre de doença mais desfavorável em diversos estudos.[61] [62] [63] [64] É recomendável que esse grupo de alto risco seja consolidado com transplante alogênico de células-tronco.[65] [66] [67]

Terapia de suporte

Isso é relevante para todos os pacientes em todos os estádios do tratamento. Cerca de um terço dos pacientes adultos com LLA apresenta infecção e sangramento no momento do diagnóstico e tem risco elevado de complicações infecciosas e hemorrágicas durante o período de indução devido à supressão da medula óssea.

1. Fluidoterapia e prevenção de formação de ácido úrico

- Deve haver entrada de fluido suficiente para garantir um débito urinário de 100 mL/hora, evitando desidratação, anormalidades eletrolíticas e nefropatia por urato durante a terapia de indução. Além disso, os pacientes devem receber alopurinol para reduzir a formação de ácido úrico ou rasburicase para catalisar a quebra do ácido úrico prevenindo, portanto, a síndrome da lise tumoral,[68] [69] [70] que consiste em hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia e insuficiência renal. O sangue deverá ser verificado frequentemente nos pacientes após o início da terapia. Bicarbonato não é recomendado quando a hiperuricemia for resolvida, por causa da exacerbação da calcificação metastática. Sistemas de porta implantáveis ou linhas venosas centrais em túnel são um acesso intravenoso relativamente vantajoso para administração de terapia de indução e fluidos.[65] [68] [71]

2. Manejo de pacientes com plaquetopenia e sangramento ativo

- A transfusão profilática de plaquetas reduz o número de episódios de sangramento, comparada à transfusão terapêutica de plaquetas. No entanto, não há diferença significativa na incidência de episódios de sangramento com risco de vida.[72]
- As transfusões de plaquetas devem ser administradas, quando indicado, a pacientes com sangramento ativo ou com contagens plaquetárias inferiores a $10 \times 10^9/L$. [73] A quantidade recomendada é de 1 unidade/10 kg de peso corporal. A infusão de 6 unidades em um adulto de tamanho médio aumentará a contagem plaquetária em cerca de $30 \times 10^9/L$. A contagem plaquetária deve ser verificada antes e 24 horas após a transfusão. Um incremento de 1 hora deverá ser realizado se houver suspeita de refratariedade às plaquetas. Complicações associadas à transfusão de plaquetas incluem febre, que é menos comumente observada com o uso de plaquetas desleucocitadas, infecções, anafilaxia e hipotensão.

- Hemoderivados citomegalovírus (CMV) negativos deverão ser usados até que o status da imunoglobulina G (IgG) contra CMV do paciente seja conhecido. Isso reduz o risco de aquisição de CMV antes de um possível aloenxerto.

3. Profilaxia com antibióticos, antifúngicos e antivirais

- Os pacientes submetidos à quimioterapia de indução ou os pacientes com neutropenia, linfopenia de CD4, deficiência de anticorpos e/ou imunossupressões múltiplas decorrentes de transplante apresentam mais risco de infecção. O uso de esquemas citotóxicos mais intensos resultou em maior taxa de infecções e aumento da morbidade e da mortalidade.[69] [70] A maioria dessas infecções é causada por micro-organismos Gram-negativos, bactérias Gram-positivas (sobretudo estafilococos), *Pneumocystis jirovecii* e, com menos frequência, infecções fúngicas invasivas ou infecções virais. Os agentes antimicrobianos que cobrem todas as possíveis infecções necessitam ser administrados.
- O uso profilático de antibióticos em pacientes neutropênicos reduz a ocorrência de infecções Gram negativas e pode diminuir a mortalidade destes devido ao aumento da frequência de infecções Gram positivas.
- As quinolonas demonstraram eficácia na prevenção de infecções bacterianas Gram negativas.[74]
- Sulfametoxazol/trimetoprima ou pentamidina reduzem a incidência de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PPj). A dapsona ou atovaquona podem ser usadas como agentes de terceira ou quarta linha.
- A profilaxia antifúngica (por exemplo, com fluconazol, itraconazol ou posaconazol) é fornecida em associação com a profilaxia antiviral (por exemplo, aciclovir) para o vírus do herpes simples (HSV) e o vírus da varicela-zóster (VZV).[75] Há interações medicamentosas entre antifúngicos azólicos e medicamentos citotóxicos que devem ser levadas em consideração.

4. Uso profilático de fatores de crescimento hematopoiéticos

- Os fatores de crescimento hematopoiéticos (por exemplo, fator estimulante de colônias de granulócitos [G-CSF ou filgrastim] e o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos [GM-CSF ou sargramostim]) demonstraram acelerar significativamente a recuperação neutrofílica da medula óssea sujeita a supressão induzida pela quimioterapia.[69] [76] [77] Estudos adicionais demonstraram a redução da incidência e da duração de neutropenia febril e infecções graves na LLA quando esses fatores de crescimento são usados.[69] [70] [77]
- O uso profilático de fatores estimulantes de colônias é indicado em pacientes com alto risco de desenvolver neutropenia febril. Esses fatores de risco incluem quimioterapia intensa, lesão grave da mucosa gastrointestinal, disfunção das células-tronco hematopoiéticas, tratamento com radiação e a presença de comorbidades. Os fatores estimulantes de colônias não devem ser fornecidos 24 horas antes e depois da administração de quimioterapia e são contraindicados em pacientes com hipersensibilidade conhecida às proteínas derivadas da *Escherichia coli*. Além disso, uma síndrome com dificuldade respiratória, hipóxia, rubor, hipotensão, síncope e/ou taquicardia pode ocorrer após receber a dose inicial de fatores estimulantes de colônias.

5. Tratamento da neutropenia febril

- A neutropenia febril é amplamente prevenível ao evitar laticínios não pasteurizados, refeições não cozidas e frutos do mar, bem como ao manter uma boa higiene corporal, usar a filtração de ar de alta eficiência contra particulados (HEPA) ou com isolamento reverso e profilaxia antibiótica quando houver indicação.

- Fatores de alto risco para o desenvolvimento da neutropenia febril em pacientes incluem quimioterapia intensa, lesão grave da mucosa gastrointestinal, disfunção das células-tronco hematopoiéticas, tratamento com radiação e tratamento com imunossupressores em receptores de transplante.[76] [77]
- Uma anamnese detalhada, um exame físico completo e procedimentos diagnósticos abrangentes são necessários para a avaliação da neutropenia febril. As panculturas são obrigatórias.[69]
- O tratamento bem-sucedido requer a antibioticoterapia empírica de amplo espectro imediata.[69] [70] [74] A gentamicina ou um aminoglicosídeo alternativo é geralmente usado em associação com uma cefalosporina antipseudomona (por exemplo, ceftazidima) ou um carbapenema (por exemplo, meropeném) para fornecer a cobertura a bactérias Gram negativas resistentes. Os níveis séricos de gentamicina necessitam de monitoramento para evitar a ototoxicidade e a nefrotoxicidade. A monoterapia com carbapenema pode ser suficiente.
- A vancomicina ou a teicoplanina devem ser associadas em pacientes que exibem sinais de instabilidade hemodinâmica, em pacientes com infecções relacionadas a cateteres ou nos que são *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) positivos e nos pacientes submetidos à profilaxia com quinolona. Os swabs de vigilância podem identificar flora resistente e o esquema exato depende dos padrões de resistência locais. O aconselhamento microbiológico é necessário.
- Se a febre remitir 3 a 5 dias após o início do tratamento, um ciclo de 7 dias deverá ser concluído. Os pacientes que não responderem a 72 horas de uso de antibióticos deverão ser reavaliados.[75] Os pacientes devem ser avaliados em relação à infecção fúngica invasiva (candidíase invasiva, aspergilose invasiva) com tomografia computadorizada (TC) do tórax. A TC cranioencefálica ou dos seios nasais poderá ser indicada se houver sintomas. É indicado realizar uma broncoscopia e a cultura do lavado broncoalveolar se houver suspeita de infecção respiratória fúngica. Os testes séricos específicos para *Aspergillus* também estão sendo desenvolvidos, mas não estão disponíveis rotineiramente. É necessário realizar um tratamento com anfotericina-B (lipossomal), voriconazol ou caspofungina. O agente definitivo deve ser decidido com base nos resultados da cultura.
- A profilaxia antibiótica deve ser interrompida durante a antibioticoterapia de amplo espectro na dose de tratamento, mas outros antimicrobianos (para evitar a infecção por PPj [pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*], viral e fúngica) devem ser continuados. Se for necessário usar antifúngicos com dose de tratamento, os antifúngicos profiláticos deverão ser interrompidos, mas o tratamento para infecção deve ser continuado. Quando um ciclo de tratamento for concluído, os pacientes que permanecerem neutropênicos deverão reiniciar a antibioticoterapia profilática.

6. Noretisterona

- A noretisterona ou um produto similar devem ser fornecidos a mulheres em idade menstrual para suprimir a menstruação durante o período de trombocitopenia intensa.

7. Preservação da fertilidade

- A criopreservação do sêmen deve ser oferecida aos homens na pós-puberdade. As opções para pacientes do sexo feminino são limitadas e merecem ser discutidas com o centro de fertilidade. A biópsia em cunha do ovário é um procedimento cirúrgico e há preocupações em relação à reintrodução da leucemia usando tecido armazenado.[78] Normalmente, não haverá tempo suficiente para estimular a produção de oócitos e permitir a criopreservação do oócito ou do embrião (caso haja um parceiro disponível).

8. Os cuidados bucais devem ser iniciados para minimizar a mucosite oral

9. O dexrazoxano pode ser incluído em um esquema de quimioterapia no qual a dose cumulativa de doxorubicina seja ≥ 300 mg/m² para prevenir a cardiotoxicidade.[79]

LLA em adolescentes e adultos jovens

Crianças com LLA geralmente são mais bem-sucedidas que adultos com LLA, com uma taxa de cura relatada de LLA na infância de 80% a 90%. Um número crescente de estudos relatou desfechos superiores com protocolos inspirados na pediatria, especialmente em adultos jovens <35 a 40 anos de idade.[80] [81] [82] [83] [84] Esses protocolos inspirados na pediatria geralmente têm doses cumulativas maiores de medicamentos como corticosteroides, vincristina, L-asparaginase e terapia direcionada ao SNC, com menor tendência de transplante alogênico de células-tronco.

Recém-diagnosticada: sem doença no SNC

A quimioterapia da LLA é dividida em várias fases, a primeira é a indução da remissão. O objetivo dessa primeira fase é obter uma erradicação completa da leucemia determinada pelos critérios morfológicos e marcadores moleculares.

A terapia de indução padrão para a LLA inclui a prednisona, vincristina, antraciclina e/ou L-asparaginase (asparaginase no Reino Unido). Outros medicamentos, como ciclofosfamida, citarabina e mercaptopurina, podem ser adicionados como parte dos protocolos iniciais de intensificação (por exemplo, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e dexametasona hiperfracionadas [hiper-CVAD]). Em geral, a terapia de indução resulta em uma taxa de remissão completa (RC) de aproximadamente 80% na LLA em adultos e uma taxa de RC molecular inferior. Cerca de 10% a 20% dos pacientes adultos com LLA não alcançam a RC (isto é, doença refratária) e 10% morrerão como resultado da terapia. Mais de dois terços dessas mortes são causadas por infecção, e essa porcentagem aumenta de acordo com o aumento da idade do paciente. Os pacientes que não respondem ao tratamento e apresentam remissão parcial têm um prognóstico muito desfavorável.[1] [69] [70]

Uma fase de redução celular cuidadosa é recomendada em pacientes com uma grande carga leucêmica, determinada pela contagem de leucócitos superior a $25 \times 10^9/L$ (25,000/microlitro). Isso pode ser alcançado com uma combinação de corticosteroides e vincristina ou ciclofosfamida. Além disso, a leucaférese é indicada em casos com leucostase sintomática, antes do início da terapia. Os pacientes deverão ser monitorados rigorosamente quanto à síndrome da lise tumoral após o início da terapia.[69] [70]

Os pacientes devem sempre ser incentivados a participar de ensaios clínicos relevantes que estejam abertos na sua instituição.

A gravidade da doença no SNC e a sua alta incidência justificam a profilaxia como parte da terapia de indução. Sem ela, a taxa de recidiva ultrapassa 30%. Os tratamentos profiláticos da leucemia no SNC podem resultar em neurotoxicidade aguda ou crônica, que se apresenta como pirexia, aracnoidite, leucoencefalopatia e disfunções do SNC subclínicas mais leves.[42] [49]

Os pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA) com cromossomo Filadélfia positivo podem ser tratados com inibidores de tirosina quinase (por exemplo, imatinibe [primeira geração]; dasatinibe ou nilotinibe [segunda geração]; ou ponatinibe [terceira geração]). Esses agentes têm como alvo a proteína de fusão BCR/ABL associada à leucemia linfóide aguda (LLA) com cromossomo Filadélfia positivo, mas ponatinibe é o único agente eficaz para a mutação T315I. Ensaios clínicos descobriram que esses agentes são seguros e eficazes na leucemia linfóide aguda (LLA) com cromossomo Filadélfia

positivo, quando usados como parte de uma terapia de indução padrão ou intensiva.[85] [86] [87] [88] [89] Também descobriu-se que imatinibe, dasatinibe e ponatinibe são seguros e eficazes quando combinados com ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorubicina [adriamicina] e dexametasona (Hyper-CVAD) com intensidade de dose.[90] [91] [92] [93] Em um estudo comparativo, ponatinibe foi mais eficaz que dasatinibe em pacientes que receberam ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorubicina [adriamicina] e dexametasona (Hyper-CVAD).[94] No entanto, devido ao risco de eventos adversos graves (por exemplo, eventos cardiovasculares intensos, hepatotoxicidade e síndrome de encefalopatia posterior reversível), o ponatinibe é indicado apenas para aqueles não adequados ou sem resposta clínica a inibidores de tirosina quinase ou aqueles com mutação T315I. É necessário interromper o ponatinibe imediatamente em caso de ocorrência de eventos adversos graves, e a decisão do reinício deve ser orientada por uma avaliação de risco-benefício. Em pacientes mais velhos (>55 anos), a terapia de indução de baixa intensidade com dasatinibe associado a corticosteroides e vincristina podem melhorar a taxa de remissão completa (RC), mas é provável que as melhoras na sobrevida geral (SG) sejam limitadas.[95]

Deve-se considerar a adição de rituximabe à terapia de indução padrão para pacientes com LLA CD20+. Demonstrou-se que ele melhora a sobrevida livre de eventos, especialmente em adultos jovens.[96]

Recém-diagnosticada: com doença no SNC

A leucemia no SNC é a principal complicação da LLA, afetando 6% dos pacientes no momento do diagnóstico. Essa incidência é até mesmo maior em pacientes com LLA de células T (8%) e LLA de células B maduras (13%).[42] [70] [97] Alguns relatórios sugerem que a taxa de RC não difere significativamente entre aqueles com ou sem doença no SNC no momento do diagnóstico.[98] [99] O efeito do envolvimento do SNC não parece afetar a sobrevida livre de doença e a SG na maioria dos grupos de estudo.[100] [101] [102] [103]

Os pacientes com doenças no SNC são tratados com terapia de indução padrão com terapia intratecal intensificada (associada a inibidores de tirosina quinase em pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA) com cromossomo Filadélfia positivo. Os esquemas recomendados atualmente consistem em metotrexato intratecal frequente (duas vezes por semana) isolado ou com citarabina e hidrocortisona ("triplo") e terapia de consolidação com alta dose de citarabina ou alta dose de metotrexato, para garantir uma boa penetração hematoencefálica.[42] [49] A irradiação craniana ou cranioespinhal pode ser considerada em caso de recidiva, casos resistentes ou como parte de um protocolo de ensaio clínico. A terapia intraventricular via um reservatório de Ommaya deverá ser considerada se a via intratecal não for possível.

Remissão completa: sem alto risco de recidiva

A segunda fase do tratamento após a indução da remissão consiste na terapia de consolidação e manutenção. A terapia de consolidação é obtida por meio do uso de alta dose de quimioterapia, vários agentes novos ou readministração dos esquemas de indução. A função dessa fase de tratamento é eliminar a leucemia residual não detectável clinicamente, evitando, assim, a recidiva e o desenvolvimento de células resistentes a medicamentos. Essa fase de tratamento é conhecida por prolongar a sobrevida sem leucemia. A terapia de consolidação é baseada em citarabina associada a antraciclinas, epipodofilotoxinas ou antimetabólitos. Os agentes quimioterápicos usados incluem teniposídeo, etoposídeo, ansacrina, mitoxantrona, idarubicina, alta dose de citarabina ou alta dose ou dose intermediária de metotrexato. Além disso, há uma quantidade crescente de dados que dão suporte ao aloenxerto em pacientes com risco padrão, bem como naqueles com alto risco.[104]

A meta da terapia de manutenção é eliminar a doença residual mínima (DRM), mas o esquema de medicamentos ideal para isso não é conhecido. A terapia de manutenção padrão é baseada em uma associação de mercaptopurina e metotrexato. O fenótipo da tiopurina metiltransferase (TPMT) deve ser avaliado no diagnóstico para permitir a dosagem individualizada de mercaptopurina. Atualmente, a terapia de manutenção é recomendada para pacientes com subtipos de LLA que não sejam a LLA-B madura. Inibidores de tirosina quinase são usados em pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA) com cromossomo Filadélfia positivo.[18] [39] Deve-se testar para doença residual mínima (DRM) após quimioterapia de indução e, caso o resultado seja positivo, pode-se indicar a indução potencializada e possivelmente encaminhamento para transplante alogênico de células-tronco.

Remissão completa: alto risco de recidiva

O transplante alogênico de células-tronco (de um irmão ou doador viável sem parentesco) é a abordagem preferencial para a terapia intensiva pós-indução em pacientes com alto risco de doença residual e recidiva.[69] [105] [106] O TCT alogênico utilizando células de irmãos doadores apresenta uma taxa de sobrevida sem leucemia de 45%.[65] [69] [105] O aloenxerto ablativo é recomendado para doenças de alto risco em primeira remissão completa (CR1).[107] e cada vez mais para doença com risco padrão em CR1.[57] [108] [109] Ele está associado a uma mortalidade significativa sem recidiva em 2 anos: 35.8% versus 13.6% para alto risco (doador compatível aparentado versus não doador) e 19.5% versus 6.9% para risco padrão.[57] Os aloenxertos de intensidade reduzida estão associados a uma redução na mortalidade sem recidiva. Um estudo retrospectivo do European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) mostrou uma sobrevida geral de 2 anos de 52% para os pacientes submetidos ao aloenxerto em CR1. Com a atual tipagem do antígeno leucocitário humano (HLA) molecular, um doador sem parentesco compatível a 10/10 total, agora é considerado praticamente equivalente a um irmão com HLA idêntico.

As células-tronco do doador são obtidas da medula óssea ou do sangue periférico. Em pacientes adultos com neoplasias hematológicas, a sobrevida geral (SG) após transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas foi semelhante quando as células-tronco foram obtidas a partir da medula óssea ou do sangue periférico.[110] O sangue do cordão umbilical surgiu como uma fonte alternativa de células-tronco.[111] Uma metanálise constatou que a incidência de falha de enxerto e mortalidade relacionada ao transplante foi maior entre receptores de transplante de sangue de cordão umbilical (TSCU) que de transplante de medula óssea (TMO) com doador sem parentesco.[112] As taxas da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda e crônica no grupo de TSCU foram significativamente menores que no grupo de TMO com doador sem parentesco.[112] A taxa de recidiva foi similar entre os grupos de transplante de sangue de cordão umbilical (TSCU) e transplante de medula óssea (TMO) com doador sem parentesco, inclusive o subgrupo de pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA).

Quando um doador for encontrado, o receptor potencial deverá ser tratado com quimioterapia (talvez com radioterapia) para induzir a ablação da medula óssea. O tratamento citotóxico é necessário para oferecer uma imunossupressão eficiente prevenindo, assim, a lesão do aloenxerto pelas células hospedeiras residuais. Além disso, essa quimioterapia destrói qualquer célula maligna oculta. Os esquemas preparativos mais ablativos para o transplante de medula óssea consistem na associação de radioterapia aos agentes alquilantes ou etoposídeo. Os aloenxertos de intensidade reduzida permitem que o procedimento seja realizado em pacientes mais velhos e em condições clínicas piores.

Complicações do TCT incluem doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), complicações pulmonares de rejeição do enxerto (manifestando-se como febre, infiltrados pulmonares, hipóxia, síndrome do desconforto respiratório em adultos) e doença veno-oclusiva. Um ensaio clínico

multicêntrico, randomizado e controlado constatou que a inclusão de globulina antitimocítica no esquema condicionante reduziu a incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) após o transplante alogênico.[113]

Doença recidivante, refratária ou residual

Os pacientes que não apresentam resposta clínica ou aqueles com recidiva devem ser considerados para terapia de resgate. Não há uma abordagem de tratamento aceita universalmente para a terapia de resgate. Assim, o tratamento deve ser individualizado com base na capacidade funcional, comorbidades, citogenética, opções de transplante e duração da primeira resposta. Os pacientes devem ser encorajados a participar em um ensaio clínico.

A terapia de resgate com quimioterapia convencional pode ser considerada para doença refratária ou recidiva, mas a resposta costuma ser ruim.[114] [115] [116] [117] A imunoterapia é uma alternativa; ensaios clínicos demonstraram uma taxa superior de sobrevida geral (SG) e remissão completa (RC) com a imunoterapia, comparada à quimioterapia em pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA) de células B refratária ou recidiva. As seguintes imunoterapias agora são aprovadas para uso nestes pacientes:

- Blinatumomabe: um anticorpo monoclonal de envolvimento biespecífico que liga CD19 a CD3 em células T citotóxicas, com resultados em mortes mediadas por células T de células leucêmicas de expressão CD19.[118] A síndrome de liberação de citocina e a toxicidade neurológica são efeitos adversos graves associados a esse agente.
- Inotuzumabe ozogamicina: um anticorpo monoclonal humanizado específico para CD22 conjugado com o agente citotóxico caliqueamicina.[119] [119] A hepatotoxicidade grave (inclusive doença hepática veno-oclusiva) está associada a esse agente.[120]
- Tisagenlecleucel: uma imunoterapia de células T com receptor de antígeno quimérico específico para CD19 que envolve a reprogramação genética de células T para matar células leucêmicas que expressam CD19.[121] [122] [123] Nos EUA, ela é aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para pacientes com até 25 anos com leucemia linfocítica aguda (LLA) de células B refratária ou que está na segunda recidiva ou mais, mas só está disponível por meio do programa de avaliação de risco e estratégia de mitigação. Na Europa, ela recebeu uma opinião positiva do Comitê de Produtos Médicos para Uso Humano da European Medicines Agency (EMA) para uso em pacientes com até 25 anos com leucemia linfocítica aguda (LLA) de células B refratária, em recidiva pós-transplante ou na segunda recidiva ou mais. A síndrome de liberação de citocina é um efeito adverso grave associado a essa terapia. A FDA e a EMA aprovaram tocilizumabe para o tratamento da síndrome de liberação de citocina grave ou que representa risco de vida associada à imunoterapia de retinopatia associada ao câncer com células T em pacientes a partir de 2 anos.

O transplante de células-tronco (TCT) é o principal tratamento para adultos com leucemia linfocítica aguda (LLA) e doença residual.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

(resumo)

recém-diagnosticado: nenhuma
doença do sistema nervoso central
(SNC)

■ sem febre e sem
neutropenia

1a quimioterapia de indução

adjunto dexrazoxano

adjunto rituximabe

adjunto inibidor de tirosina quinase

mais fluidoterapia + alopurinol ou rasburicase

mais antimicrobianos profiláticos

mais cuidados de suporte

adjunto fator de crescimento hematopoiético

adjunto transfusões de plaquetas e eritrócitos

■ febril ou neutropênico

1a quimioterapia de indução

adjunto dexrazoxano

adjunto inibidor de tirosina quinase

mais fluidoterapia + alopurinol ou rasburicase

mais antibióticos de amplo espectro

adjunto terapia antifúngica sistêmica

mais cuidados de suporte

mais antimicrobianos profiláticos

adjunto fator de crescimento hematopoiético

adjunto transfusões de plaquetas e eritrócitos

recém-diagnosticado: doença do
sistema nervoso central (SNC)

■ sem febre e sem
neutropenia

1a quimioterapia de indução com terapia
intratecal intensificada

adjunto dexrazoxano

adjunto inibidor de tirosina quinase

mais fluidoterapia + alopurinol ou rasburicase

mais antimicrobianos profiláticos

mais cuidados de suporte

adjunto fator de crescimento hematopoiético
profilático

Agudo		(resumo)
■ febril ou neutropênico	adjunto	transfusões de plaquetas e eritrócitos
	1a	quimioterapia de indução com terapia intratecal intensificada
	adjunto	dexrazoxano
	adjunto	inibidor de tirosina quinase
	mais	fluidoterapia + alopurinol ou rasburicase
	mais	antibióticos de amplo espectro
	adjunto	terapia antifúngica sistêmica
	mais	cuidados de suporte
	mais	antimicrobianos profiláticos
	adjunto	fator de crescimento hematopoietico profilático
	adjunto	transfusões de plaquetas e eritrócitos

Em curso		(resumo)
remissão completa		
■ sem alto risco de recidiva	1a	consolidação + quimioterapia de manutenção
	mais	antimicrobianos profiláticos
	mais	cuidados de suporte
	adjunto	transfusões de plaquetas e eritrócitos
■ alto risco de recidiva	1a	quimioterapia de consolidação + transplante de células-tronco
	mais	antimicrobianos profiláticos
	mais	cuidados de suporte
	adjunto	transfusões de plaquetas e eritrócitos
doença recidivante, refratária ou residual		
	1a	quimioterapia de resgate ou imunoterapia ± transplante de células-tronco
	mais	fluidoterapia + alopurinol ou rasburicase
	mais	antimicrobianos profiláticos
	mais	cuidados de suporte
	adjunto	transfusões de plaquetas e eritrócitos

Em curso		(resumo)
2a	ensaio clínico de nova terapia	

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

recém-diagnosticado: nenhuma
doença do sistema nervoso central
(SNC)

■ sem febre e sem
neutropenia

1a

quimioterapia de indução

Opções primárias

» prednisolona

OU

» dexametasona

OU

» vincristina

OU

» doxorubicina

OU

» daunorubicina

OU

» idarrubicina

OU

» asparaginase

OU

» ciclofosfamida

OU

» citarabina

OU

» mercaptopurina

OU

Agudo

» metotrexato: intratecal

» A terapia de indução padrão para a leucemia linfocítica aguda (LLA) inclui prednisolona (ou dexametasona), vincristina, antraciclina e/ou L-asparaginase (conhecida como crisantaspase no Reino Unido). Outros medicamentos, como ciclofosfamida, citarabina, mercaptopurina ou metotrexato intratecal, podem ser adicionados como parte dos protocolos iniciais de intensificação (por exemplo, Hiper-CVAD [ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina e dexametasona hiperfracionadas]). Uma fase de redução celular cuidadosa é recomendada em pacientes com uma grande carga leucêmica, determinada pela contagem de leucócitos superior a $25 \times 10^9/L$ (25,000/microlitro). Isso pode ser alcançado com uma combinação de corticosteroides e vincristina ou ciclofosfamida. Além disso, a leucaférese é indicada em casos com leucostase sintomática, antes do início da terapia. Os pacientes deverão ser monitorados rigorosamente quanto à síndrome da lise tumoral após o início da terapia.[69] [70]

» Todos os pacientes recebem profilaxia do SNC como parte do esquema de terapia de indução. Os tratamentos profiláticos da leucemia no SNC podem resultar em neurotoxicidade aguda ou crônica, que se apresenta como piroxia, aracnoidite, leucoencefalopatia e disfunções do SNC subclínicas mais leves.[42] [49]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens e esquemas específicos.

adjunto **dexrazoxano**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» dexrazoxano

» O dexrazoxano pode ser incluído em um esquema de quimioterapia no qual a dose cumulativa de doxorrubicina seja $\geq 300 \text{ mg/m}^2$ para prevenir a cardiotoxicidade.[79]

adjunto **rituximabe**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Agudo

» rituximabe

» Deve-se considerar a adição de rituximabe à terapia de indução padrão para pacientes com LLA CD20+. Demonstrou-se que ele melhora a sobrevida livre de eventos, especialmente em adultos jovens.[96]

adjunto inibidor de tirosina quinase

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» imatinibe

OU

» dasatinibe

OU

» nilotinibe

Opções secundárias

» ponatinibe

» Os pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA) com cromossomo Filadélfia positivo (Ph(+)) podem ser tratados com inibidores de tirosina quinase (por exemplo, imatinibe [primeira geração]; dasatinibe ou nilotinibe [segunda geração]; ou ponatinibe [terceira geração]). Esses agentes têm como alvo a proteína de fusão BCR/ABL associada à leucemia linfocítica aguda (LLA) com cromossomo Filadélfia positivo, mas ponatinibe é o único agente eficaz para a mutação T315I.

» Ensaios clínicos descobriram que esses agentes são seguros e eficazes na leucemia linfocítica aguda (LLA) com cromossomo Filadélfia positivo, quando usados como parte de uma terapia de indução padrão ou intensiva.[85] [86] [87] [88] [89]

» Também descobriu-se que imatinibe, dasatinibe e ponatinibe são seguros e eficazes quando combinados com ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorrubicina e dexametasona (hyper-CVAD) com intensidade de dose.[90] [91] [92] [93] Em um estudo comparativo, ponatinibe foi mais eficaz que dasatinibe em pacientes que receberam ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorrubicina [adriamicina] e dexametasona (Hyper-CVAD).[94] No entanto, devido

Agudo

ao risco de eventos adversos graves (por exemplo, eventos cardiovasculares intensos, hepatotoxicidade e síndrome de encefalopatia posterior reversível), o ponatinibe é indicado apenas para aqueles não adequados ou sem resposta clínica a inibidores de tirosina quinase ou aqueles com mutação T315I. É necessário interromper o ponatinibe imediatamente em caso de ocorrência de eventos adversos graves, e a decisão do reinício deve ser orientada por uma avaliação de risco-benefício.

» Em pacientes mais velhos (>55 anos), a terapia de indução de baixa intensidade com desatinibe associado a corticosteroides e vincristina podem melhorar a taxa de remissão completa (RC), mas é provável que as melhoras na sobrevida geral (SG) sejam limitadas.[95]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais

fluidoterapia + alopurinol ou rasburicase

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **solução de Ringer com lactato**: administrar a uma taxa de 100-300 mL/hora para manter o débito urinário >100 mL/hora
A solução de Ringer com lactato tem osmolalidade de 274 mOsm/L e contém 130 mEq/L de Na, 109 mEq/L de Cl e 28 mEq/L de lactato.

-ou-

» **soro fisiológico**: administrar a uma taxa de 100-300 mL/hora para manter o débito urinário >100 mL/hora
O soro fisiológico tem osmolalidade de 308 mOsm/L e contém 154 mEq/L de Na e Cl.

--E--

» **alopurinol**: 300-600 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **rasburicase**: 0.2 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por até 5-7 dias

» Deve haver entrada de fluido suficiente para garantir um débito urinário de 100 mL/hora, evitando desidratação, anormalidades eletrolíticas e nefropatia por urato durante a terapia de indução. Além disso, os pacientes devem receber alopurinol para reduzir a formação de ácido úrico ou rasburicase para catalisar a quebra do ácido úrico prevenindo,

Agudo

portanto, a síndrome da lise tumoral.[68] [69] [70] Essa síndrome consiste em hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia e insuficiência renal. O sangue deve ser verificado frequentemente nos pacientes após o início da terapia.

» O tratamento com alopurinol deve ser iniciado, no mínimo, 12 horas antes do início da terapia antitumoral e mantido até que a remissão seja obtida. A dose de mercaptopurina deve ser diminuída em pacientes que a tomam juntamente com o alopurinol. A dose de alopurinol pode ser aumentada em pacientes com contagens de leucócitos muito altas ou organomegalia.

» O tratamento com rasburicase deve-se iniciar no dia em que a quimioterapia é iniciada ou, preferencialmente, 1 dia antes. O alopurinol e a rasburicase não devem ser usados simultaneamente, pois são antagonistas. A rasburicase deve ser iniciada em pacientes com alto risco de síndrome da lise tumoral, e substituída por alopurinol, quando apropriado.

» Bicarbonato não é recomendado quando a hiperuricemia for resolvida, por causa da exacerbação da calcificação metastática.

mais

antimicrobianos profiláticos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» ofloxacino: 400 mg por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» levofloxacino: 500 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» ciprofloxacino: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» sulfametoxazol/trimetoprima: 800/160 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» pentamidina: 300 mg por nebulização a cada 3-4 semanas

-ou-

» dapsona: 100 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» atovaquona: 1500 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

Agudo

» **fluconazol**: 400 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia; iniciar antes do início previsto da neutropenia e continuar por 7 dias após a contagem de neutrófilos estar na faixa desejada

-ou-

» **itraconazol**: 5 mg/kg por via oral (solução oral) duas vezes ao dia; iniciar antes do transplante ou da quimioterapia e continuar até que haja recuperação da contagem de neutrófilos

-ou-

» **posaconazol**: 200 mg por via oral (suspensão) três vezes ao dia; iniciar antes do transplante ou da quimioterapia e continuar até que haja recuperação da contagem de neutrófilos

--E--

» **aciclovir**: 200-400 mg por via oral quatro vezes ao dia

» Os pacientes submetidos à quimioterapia de indução ou os pacientes com neutropenia, linfopenia de CD4, deficiência de anticorpos e/ou imunossupressões múltiplas decorrentes de transplante apresentam maior risco de infecção. A maioria dessas infecções é causada por micro-organismos Gram negativos, bactérias Gram positivas (principalmente estafilococos), *Pneumocystis jirovecii* e, menos comumente, infecções fúngicas invasivas ou infecções virais. Os agentes antimicrobianos que cobrem todas as possíveis infecções necessitam ser administrados. A seleção dos agentes varia com base nos protocolos das unidades individuais e necessidades individuais do paciente.

» As quinolonas demonstraram eficácia na prevenção de infecções bacterianas Gram negativas.[74]

» Sulfametoxazol/trimetoprima (cotrimoxazol) ou pentamidina reduzem a incidência de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. A dapsona ou atovaquona podem ser usadas como agentes de terceira ou quarta linha.

» A profilaxia antifúngica (por exemplo, com fluconazol, itraconazol ou posaconazol) é fornecida em associação com a profilaxia antiviral (por exemplo, aciclovir) para o vírus do herpes simples (HSV) e da varicela-zóster (VZV).[75] Há interações medicamentosas entre antifúngicos azólicos e alcaloides da vinca, como a vincristina, que devem ser levadas em consideração.

Agudo

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **noretisterona**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» A criopreservação do sêmen deve ser oferecida aos homens na pós-puberdade. As opções para pacientes do sexo feminino são limitadas e merecem ser discutidas com o centro de fertilidade. A biópsia em cunha do ovário é um procedimento cirúrgico e há riscos de reintrodução do tumor na reimplantação.[78] Normalmente, não haverá tempo suficiente para estimular a produção de oócitos e permitir a criopreservação do oócito ou do embrião (caso haja um parceiro disponível).

» A noretisterona ou um produto similar devem ser fornecidos a mulheres em idade menstrual para suprimir a menstruação durante o período de trombocitopenia intensa.

» Além disso, a leucaférese é indicada em casos com leucostase sintomática, antes do início da terapia.

adjunto

fator de crescimento hematopoietico

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **filgrastim**: siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem

OU

» **pegfilgrastim**: siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem

OU

» **lenograstim**: siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem

OU

» **sargramostim**: siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem

» O uso profilático de fatores estimulantes de colônias é indicado em pacientes com alto risco

Agudo

(>20%) de desenvolver neutropenia febril.[124] Esses fatores de risco incluem quimioterapia intensa, lesão grave da mucosa gastrointestinal, disfunção das células-tronco hematopoiéticas, tratamento com radiação e a presença de comorbidades clínicas.

» Os fatores estimulantes de colônias não devem ser fornecidos 24 horas antes e depois da administração de quimioterapia e são contraindicados em pacientes com hipersensibilidade conhecida às proteínas derivadas da *Escherichia coli*. Além disso, uma síndrome com dificuldade respiratória, hipóxia, rubor, hipotensão, síncope e/ou taquicardia pode ocorrer após o recebimento da dose inicial de fatores estimulantes de colônias.

adjunto transfusões de plaquetas e eritrócitos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A transfusão profilática de plaquetas reduz o número de episódios de sangramento em comparação a transfusões terapêuticas de plaquetas; no entanto, não há diferenças significativas quanto aos episódios de sangramento com risco de vida.[72]

» As transfusões de plaquetas devem ser administradas, quando indicado, a pacientes com sangramento ativo ou com contagens plaquetárias inferiores a $10 \times 10^9/L$. Além disso, os pacientes febris e os com tendência a sangramento devem receber transfusão de plaquetas em contagens plaquetárias inferiores a $20 \times 10^9/L$. [18] A quantidade recomendada é de 1 unidade/10 kg de peso corporal. A infusão de 6 unidades em um adulto de tamanho médio aumentará a contagem plaquetária em cerca de $30 \times 10^9/L$.

» A contagem plaquetária deve ser verificada antes e 24 horas após a transfusão. Um incremento de 1 hora deverá ser realizado se houver suspeita de refratariedade às plaquetas.

» Complicações associadas à transfusão de plaquetas incluem febre, que é menos comumente observada com o uso de plaquetas desleucocitadas, infecções, anafilaxia e hipotensão.

■ febril ou neutropênico

1a

quimioterapia de indução**Opções primárias**

» prednisolona

Agudo

OU

» dexametasona

OU

» vincristina

OU

» doxorubicina

OU

» daunorubicina

OU

» idarrubicina

OU

» asparaginase

OU

» ciclofosfamida

OU

» citarabina

OU

» mercaptopurina

OU

» metotrexato

» A terapia de indução padrão para a leucemia linfocítica aguda (LLA) inclui prednisolona (ou dexametasona), vincristina, antraciclinas e/ou L-asparaginase (conhecida como crisantaspase no Reino Unido). Outros medicamentos, como ciclofosfamida, citarabina, mercaptopurina ou metotrexato intratecal, podem ser adicionados como parte dos protocolos iniciais de intensificação (por exemplo, Hiper-CVAD [ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e dexametasona hiperfracionadas]). Uma fase de redução celular cuidadosa é recomendada em pacientes com uma grande carga leucêmica, determinada pela

Agudo

contagem de leucócitos superior a $25 \times 10^9/L$ (25,000/microlitro). Isso pode ser alcançado com uma combinação de corticosteroides e vincristina ou ciclofosfamida. Além disso, a leucaférese é indicada em casos com leucostase sintomática, antes do início da terapia. Os pacientes deverão ser monitorados rigorosamente quanto à síndrome da lise tumoral após o início da terapia.[69] [70]

» Todos os pacientes recebem profilaxia do SNC como parte do esquema de terapia de indução. Os tratamentos profiláticos da leucemia no SNC podem resultar em neurotoxicidade aguda ou crônica, que se apresenta como piroxia, aracnoidite, leucoencefalopatia e disfunções do SNC subclínicas mais leves.[42] [49]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens e esquemas específicos.

adjunto **dexrazoxano**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» [dexrazoxano](#)

» O dexrazoxano pode ser incluído em um esquema de quimioterapia no qual a dose cumulativa de doxorubicina seja $\geq 300 \text{ mg/m}^2$ para prevenir a cardiotoxicidade.[79]

adjunto **inibidor de tirosina quinase**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» [imatinibe](#)

OU

» [dasatinibe](#)

OU

» [nilotinibe](#)

Opções secundárias

» [ponatinibe](#)

» Os pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA) com cromossomo Filadélfia positivo (Ph(+)) podem ser tratados com inibidores

Agudo

de tirosina quinase (por exemplo, imatinibe [primeira geração]; dasatinibe ou nilotinibe [segunda geração]; ou ponatinibe [terceira geração]). Esses agentes têm como alvo a proteína de fusão BCR/ABL associada à leucemia linfocítica aguda (LLA) com cromossomo Filadélfia positivo, mas ponatinibe é o único agente eficaz para a mutação T315I.

» Ensaios clínicos descobriram que esses agentes são seguros e eficazes na leucemia linfocítica aguda (LLA) com cromossomo Filadélfia positivo, quando usados como parte de uma terapia de indução padrão ou intensiva.[85] [86] [87] [88] [89]

» Também descobriu-se que imatinibe, dasatinibe e ponatinibe são seguros e eficazes quando combinados com ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorrubicina e dexametasona (hyper-CVAD) com intensidade de dose.[90] [91] [92] [93] Em um estudo comparativo, ponatinibe foi mais eficaz que dasatinibe em pacientes que receberam ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorrubicina [adriamicina] e dexametasona (Hyper-CVAD).[94] No entanto, devido ao risco de eventos adversos graves (por exemplo, eventos cardiovasculares intensos, hepatotoxicidade e síndrome de encefalopatia posterior reversível), o ponatinibe é indicado apenas para aqueles não adequados ou sem resposta clínica a inibidores de tirosina quinase ou aqueles com mutação T315I. É necessário interromper o ponatinibe imediatamente em caso de ocorrência de eventos adversos graves, e a decisão do reinício deve ser orientada por uma avaliação de risco-benefício.

» Em pacientes mais velhos (>55 anos), a terapia de indução de baixa intensidade com dasatinibe associado a corticosteroides e vincristina podem melhorar a taxa de remissão completa (RC), mas é provável que as melhoras na sobrevida geral (SG) sejam limitadas.[95]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais fluidoterapia + alopurinol ou rasburicase

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Agudo

» **solução de Ringer com lactato**: administrar a uma taxa de 100-300 mL/hora para manter o débito urinário >100 mL/hora
A solução de Ringer com lactato tem osmolalidade de 274 mOsm/L e contém 130 mEq/L de Na, 109 mEq/L de Cl e 28 mEq/L de lactato.

-ou-

» **soro fisiológico**: administrar a uma taxa de 100-300 mL/hora para manter o débito urinário >100 mL/hora
O soro fisiológico tem osmolalidade de 308 mOsm/L e contém 154 mEq/L de Na e Cl.

--E--

» **alopurinol**: 300-600 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **rasburicase**: 0.2 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por até 5-7 dias

» Deve haver entrada de fluido suficiente para garantir um débito urinário de 100 mL/hora, evitando desidratação, anormalidades eletrolíticas e nefropatia por urato durante a terapia de indução. Além disso, os pacientes devem receber alopurinol para reduzir a formação de ácido úrico ou rasburicase para catalisar a quebra do ácido úrico prevenindo, portanto, a síndrome da lise tumoral.[68] [69] [70] Essa síndrome consiste em hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia e insuficiência renal. O sangue deve ser verificado frequentemente nos pacientes após o início da terapia.

» O tratamento com alopurinol deve ser iniciado, no mínimo, 12 horas antes do início da terapia antitumoral e mantido até que a remissão seja obtida. A dose de mercaptopurina deve ser diminuída em pacientes que a tomam juntamente com o alopurinol. A dose de alopurinol pode ser aumentada em pacientes com contagens de leucócitos muito altas ou organomegalia.

» O tratamento com rasburicase deve-se iniciar no dia em que a quimioterapia é iniciada ou, preferencialmente, 1 dia antes. O alopurinol e a rasburicase não devem ser usados simultaneamente, pois são antagonistas. A rasburicase deve ser iniciada em pacientes com alto risco de síndrome da lise tumoral, e substituída por alopurinol, quando apropriado.

» Bicarbonato não é recomendado quando a hiperuricemia for resolvida, por causa da exacerbação da calcificação metastática.

Agudo

mais

antibióticos de amplo espectro

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **piperacilina/tazobactam**: 4.5 g por via intravenosa a cada 4-6 horas
A dose consiste em 4 g de piperacilina associada a 0.5 g de tazobactam.

-e-

» **gentamicina**: 5-7 mg/kg/dia por via intravenosa

OU

» **ceftazidima**: 2 g por via intravenosa a cada 8 horas

-e-

» **gentamicina**: 5-7 mg/kg/dia por via intravenosa

OU

» **meropeném**: 1-2 g por via intravenosa a cada 8 horas

Opções secundárias

» **piperacilina/tazobactam**: 4.5 g por via intravenosa a cada 4-6 horas
A dose consiste em 4 g de piperacilina associada a 0.5 g de tazobactam.

-e-

» **gentamicina**: 5-7 mg/kg/dia por via intravenosa

--E--

» **vancomicina**: 1 g por via intravenosa a cada 12 horas

-ou-

» **teicoplanina**: 400 mg por via intravenosa a cada 12 horas por 3 doses como dose de ataque, seguidos por 400 mg a cada 24 horas

OU

» **ceftazidima**: 2 g por via intravenosa a cada 8 horas

-e-

» **gentamicina**: 5-7 mg/kg/dia por via intravenosa

--E--

» **vancomicina**: 1 g por via intravenosa a cada 12 horas

Agudo

-ou-

» **teicoplanina**: 400 mg por via intravenosa a cada 12 horas por 3 doses como dose de ataque, seguidos por 400 mg a cada 24 horas

OU

» **meropeném**: 1-2 g por via intravenosa a cada 8 horas

--E--

» **vancomicina**: 1 g por via intravenosa a cada 12 horas

-ou-

» **teicoplanina**: 400 mg por via intravenosa a cada 12 horas por 3 doses como dose de ataque, seguidos por 400 mg a cada 24 horas

» O tratamento bem-sucedido da neutropenia febril requer o início imediato de antibioticoterapia empírica de amplo espectro.[69] [70] [74] A gentamicina ou um aminoglicosídeo alternativo é geralmente usada em associação a uma cefalosporina antipseudomona (por exemplo, ceftazidima) para fornecer a cobertura de bactérias Gram negativas resistentes. Os níveis séricos de gentamicina necessitam de monitoramento para evitar a ototoxicidade e a nefrotoxicidade. A monoterapia com carbapenema (por exemplo, meropeném) pode ser suficiente.

» A vancomicina ou a teicoplanina devem ser associadas em pacientes que exibem sinais de instabilidade hemodinâmica, em pacientes com infecções relacionadas a cateteres ou nos que são *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) positivos e nos pacientes submetidos à profilaxia com quinolona. Os swabs de vigilância podem identificar a flora resistente. O esquema exato dependerá dos padrões de resistência locais. O aconselhamento microbiológico é necessário.

» Se a febre remitir 3 a 5 dias após o início do tratamento, deverá ser concluído um ciclo de 7 dias. A profilaxia antibiótica deve ser interrompida durante a antibioticoterapia na dose de tratamento, mas outros antimicrobianos (para evitar a infecção por pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, viral e fúngica) devem ser continuados.

» Quando um ciclo de tratamento for concluído, os pacientes que permanecerem neutropênicos deverão reiniciar a antibioticoterapia profilática.

Agudo

adjunto terapia antifúngica sistêmica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **anfotericina B lipossomal**: 3-5 mg/kg por via intravenosa a cada 24 horas

OU

» **voriconazol**: 6 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas no dia 1, seguidos por 4 mg/kg a cada 12 horas

OU

» **caspofungina**: 70 mg por via intravenosa como dose de ataque no dia 1, seguidos por 50 mg a cada 24 horas

» Os pacientes que não responderem a 72 horas de uso de antibióticos de amplo espectro deverão ser reavaliados.[75] Os pacientes devem ser avaliados em relação à infecção fúngica invasiva (candidíase invasiva, aspergilose invasiva) com tomografia computadorizada (TC) do tórax. A TC cranioencefálica ou dos seios nasais poderá ser indicada se houver sintomas. Uma broncoscopia e a cultura da lavagem broncoalveolar serão indicadas se houver suspeita de infecção respiratória fúngica. Os testes séricos específicos para *Aspergillus* também estão sendo desenvolvidos, mas não estão disponíveis rotineiramente. É necessário realizar um tratamento com anfotericina-B (lipossomal), voriconazol ou caspofungina. O agente definitivo deve ser decidido com base nos resultados da cultura. Se for necessário usar antifúngicos com dose de tratamento, os antifúngicos profiláticos deverão ser interrompidos, mas o tratamento para infecção deve ser continuado.

mais cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **noretisterona**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens

» A criopreservação do sêmen deve ser oferecida aos homens na pós-puberdade. As opções para pacientes do sexo feminino são

Agudo

limitadas e merecem ser discutidas com o centro de fertilidade. A biópsia em cunha do ovário é um procedimento cirúrgico e há riscos de reintrodução do tumor na reimplantação.^[78] Normalmente, não haverá tempo suficiente para estimular a produção de oócitos e permitir a criopreservação do oócito ou do embrião (caso haja um parceiro disponível).

» A noretisterona ou um produto similar devem ser fornecidos a mulheres em idade menstrual para suprimir a menstruação durante o período de trombocitopenia intensa.

» Além disso, a leucaférese é indicada em casos com leucostase sintomática, antes do início da terapia.

mais

antimicrobianos profiláticos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ofloxacino**: 400 mg por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» **levofloxacino**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **ciprofloxacino**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **pentamidina**: 300 mg por nebulização a cada 3-4 semanas

-ou-

» **dapsona**: 100 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **atovaquona**: 1500 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **fluconazol**: 400 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia; iniciar antes do início previsto da neutropenia e continuar por 7 dias após a contagem de neutrófilos estar na faixa desejada

-ou-

» **itraconazol**: 5 mg/kg por via oral (solução oral) duas vezes ao dia; iniciar antes do transplante ou da quimioterapia e continuar até que haja recuperação da contagem de neutrófilos

-ou-

Agudo

» **posaconazol**: 200 mg por via oral (suspensão) três vezes ao dia; iniciar antes do transplante ou da quimioterapia e continuar até que haja recuperação da contagem de neutrófilos

--E--

» **aciclovir**: 200-400 mg por via oral quatro vezes ao dia

» A profilaxia antibiótica deve ser interrompida durante a antibioticoterapia na dose de tratamento para febre neutropênica. Quando um ciclo de tratamento for concluído, os pacientes que permanecerem neutropênicos deverão reiniciar a antibioticoterapia profilática. Os agentes antimicrobianos que abrangem todas as infecções possíveis (bactérias Gram negativas e Gram positivas, *Pneumocystis jirovecii*, infecções fúngicas invasivas ou infecções virais) precisam ser fornecidos. A seleção dos agentes varia com base nos protocolos das unidades individuais e necessidades individuais do paciente.

» As quinolonas demonstraram eficácia na prevenção de infecções bacterianas Gram negativas.[74] Sulfametoxazol/trimetoprima (cotrimoxazol) ou pentamidina reduzem a incidência de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. A dapsona ou atovaquona podem ser usadas como agentes de terceira ou quarta linha.

» A profilaxia antifúngica (por exemplo, com fluconazol, itraconazol ou posaconazol) deve ser considerada em associação com a profilaxia antiviral (por exemplo, aciclovir) para o vírus do herpes simples (HSV) e o vírus da varicela-zóster (VZV).[75] Há interações medicamentosas entre antifúngicos azólicos e a vincristina que devem ser levadas em consideração.

adjunto fator de crescimento hematopoietico

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **filgrastim**: siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem

OU

» **pegfilgrastim**: siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem

Agudo

OU

» **lenograstim**: siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem

OU

» **sargramostim**: siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem

» O uso profilático de fatores estimulantes de colônias é indicado em pacientes com alto risco (>20%) de desenvolver neutropenia febril.^[124] Esses fatores de risco incluem quimioterapia intensa, lesão grave da mucosa gastrointestinal, disfunção das células-tronco hematopoiéticas, tratamento com radiação e a presença de comorbidades clínicas.

» Os fatores estimulantes de colônias não devem ser fornecidos 24 horas antes e depois da administração de quimioterapia e são contraindicados em pacientes com hipersensibilidade conhecida às proteínas derivadas da *Escherichia coli*. Além disso, uma síndrome com dificuldade respiratória, hipóxia, rubor, hipotensão, síncope e/ou taquicardia pode ocorrer após o recebimento da dose inicial de fatores estimulantes de colônias.

adjunto

transfusões de plaquetas e eritrócitos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A transfusão profilática de plaquetas reduz o número de episódios de sangramento em comparação a transfusões terapêuticas de plaquetas; no entanto, não há diferenças significativas quanto aos episódios de sangramento com risco de vida.^[72]

» As transfusões de plaquetas devem ser administradas, quando indicado, a pacientes com sangramento ativo ou com contagens plaquetárias inferiores a $10 \times 10^9/L$. Além disso, os pacientes febris e os com tendência a sangramento devem receber transfusão de plaquetas em contagens plaquetárias inferiores a $20 \times 10^9/L$.^[18] A quantidade recomendada é de 1 unidade/10 kg de peso corporal. A infusão de 6 unidades em um adulto de tamanho médio aumentará a contagem plaquetária em cerca de $30 \times 10^9/L$.

» A contagem plaquetária deve ser verificada antes e 24 horas após a transfusão. Um

Agudo

incremento de 1 hora deverá ser realizado se houver suspeita de refratariedade às plaquetas.

» Complicações associadas à transfusão de plaquetas incluem febre, que é menos comumente observada com o uso de plaquetas desleucocitadas, infecções, anafilaxia e hipotensão.

recém-diagnosticado: doença do sistema nervoso central (SNC)

- sem febre e sem neutropenia

1a quimioterapia de indução com terapia intratecal intensificada

Opções primárias

» prednisolona

OU

» dexametasona

OU

» vincristina

OU

» doxorubicina

OU

» daunorrubicina

OU

» idarrubicina

OU

» asparaginase

OU

» ciclofosfamida

OU

» citarabina

OU

» mercaptopurina

Agudo

OU

alta dose de citarabina

» citarabina

OU

alta dose de metotrexato

» metotrexato

OU

» metotrexato: intratecal

OU

» metotrexato: intratecal

-e-

» citarabina

-e-

» hidrocortisona

» A terapia de indução padrão para a leucemia linfocítica aguda (LLA) inclui prednisolona (ou dexametasona), vincristina, antraciclinas e/ou L-asparaginase (conhecida como crisantaspase no Reino Unido). Outros medicamentos, como ciclofosfamida, citarabina e mercaptopurina, podem ser adicionados como parte dos protocolos iniciais de intensificação (por exemplo, Hiper-CVAD [ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina e dexametasona hiperfracionadas]). Uma fase de redução celular cuidadosa é recomendada em pacientes com uma grande carga leucêmica, determinada pela contagem de leucócitos superior a $25 \times 10^9/L$ (25,000/microlitro). Isso pode ser alcançado com uma combinação de corticosteroides e vincristina ou ciclofosfamida. Além disso, a leucaférese é indicada em casos com leucostase sintomática, antes do início da terapia. Os pacientes deverão ser monitorados rigorosamente quanto à síndrome da lise tumoral após o início da terapia.[69] [70]

» Os esquemas recomendados atualmente para doenças do sistema nervoso central (SNC) consistem em metotrexato intratecal frequente (duas vezes por semana) isolado ou com citarabina e hidrocortisona ("triplo") e terapia de consolidação com alta dose de citarabina ou alta dose de metotrexato, para garantir uma boa penetração hematoencefálica.[42] [49] A irradiação craniana ou cranioespinhal pode ser considerada em caso de recidiva, casos resistentes ou como parte de um protocolo de

Agudo

ensaio clínico. A terapia intraventricular via um reservatório de Ommaya deverá ser considerada se a via intratecal não for possível.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens e esquemas específicos.

adjunto **dexrazoxano**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» [dexrazoxano](#)

» O dexrazoxano pode ser incluído em um esquema de quimioterapia no qual a dose cumulativa de doxorrubicina seja $\geq 300 \text{ mg/m}^2$ para prevenir a cardiotoxicidade.[79]

adjunto **inibidor de tirosina quinase**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» [dasatinibe](#)

OU

» [imatinibe](#)

OU

» [nilotinibe](#)

Opções secundárias

» [ponatinibe](#)

» Os pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA) com cromossomo Filadélfia positivo (Ph(+)) podem ser tratados com inibidores de tirosina quinase (por exemplo, imatinibe [primeira geração]; dasatinibe ou nilotinibe [segunda geração]; ou ponatinibe [terceira geração]). Esses agentes têm como alvo a proteína de fusão BCR/ABL associada à leucemia linfóide aguda (LLA) com cromossomo Filadélfia positivo, mas ponatinibe é o único agente eficaz para a mutação T315I.

» Ensaios clínicos descobriram que esses agentes são seguros e eficazes na leucemia linfóide aguda (LLA) com cromossomo Filadélfia positivo, quando usados como parte de uma

Agudo

terapia de indução padrão ou intensiva.[85] [86] [87] [88] [89]

» Também descobriu-se que imatinibe, dasatinibe e ponatinibe são seguros e eficazes quando combinados com ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorrubicina e dexametasona (hyper-CVAD) com intensidade de dose.[90] [91] [92] [93] Em um estudo comparativo, ponatinibe foi mais eficaz que dasatinibe em pacientes que receberam ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorrubicina [adriamicina] e dexametasona (Hyper-CVAD).[94] No entanto, devido ao risco de eventos adversos graves (por exemplo, eventos cardiovasculares intensos, hepatotoxicidade e síndrome de encefalopatia posterior reversível), o ponatinibe é indicado apenas para aqueles não adequados ou sem resposta clínica a inibidores de tirosina quinase ou aqueles com mutação T315I. É necessário interromper o ponatinibe imediatamente em caso de ocorrência de eventos adversos graves, e a decisão do reinício deve ser orientada por uma avaliação de risco-benefício.

» Em pacientes mais velhos (>55 anos), a terapia de indução de baixa intensidade com desatinibe associado a corticosteroides e vincristina podem melhorar a taxa de remissão completa (RC), mas é provável que as melhoras na sobrevida geral (SG) sejam limitadas.[95]

» O desatinibe tem melhor penetração no SNC, portanto, é preferível nesse cenário.[125]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais fluidoterapia + alopurinol ou rasburicase

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **solução de Ringer com lactato**: administrar a uma taxa de 100-300 mL/hora para manter o débito urinário >100 mL/hora
A solução de Ringer com lactato tem osmolalidade de 274 mOsm/L e contém 130 mEq/L de Na, 109 mEq/L de Cl e 28 mEq/L de lactato.

-ou-

» **soro fisiológico**: administrar a uma taxa de 100-300 mL/hora para manter o débito urinário >100 mL/hora

Agudo

O soro fisiológico tem osmolalidade de 308 mOsm/L e contém 154 mEq/L de Na e Cl.

--E--

» **alopurinol**: 300-600 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **rasburicase**: 0.2 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por até 5-7 dias

» Deve haver entrada de fluido suficiente para garantir um débito urinário de 100 mL/hora, evitando desidratação, anormalidades eletrolíticas e nefropatia por urato durante a terapia de indução. Além disso, os pacientes devem receber alopurinol para reduzir a formação de ácido úrico ou rasburicase para catalisar a quebra do ácido úrico prevenindo, portanto, a síndrome da lise tumoral.^{[68] [69] [70]} Essa síndrome consiste em hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia e insuficiência renal. O sangue deve ser verificado frequentemente nos pacientes após o início da terapia.

» O tratamento com alopurinol deve ser iniciado, no mínimo, 12 horas antes do início da terapia antitumoral e mantido até que a remissão seja obtida. A dose de mercaptopurina deve ser diminuída em pacientes que a tomam juntamente com o alopurinol. A dose de alopurinol pode ser aumentada em pacientes com contagens de leucócitos muito altas ou organomegalia.

» O tratamento com rasburicase deve-se iniciar no dia em que a quimioterapia é iniciada ou, preferencialmente, 1 dia antes. O alopurinol e a rasburicase não devem ser usados simultaneamente, pois são antagonistas. A rasburicase deve ser iniciada em pacientes com alto risco de síndrome da lise tumoral, e substituída por alopurinol, quando apropriado.

» Bicarbonato não é recomendado quando a hiperuricemia for resolvida, por causa da exacerbação da calcificação metastática.

mais

antimicrobianos profiláticos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ofloxacin**: 400 mg por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» **levofloxacin**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

Agudo

-ou-» **ciprofloxacino**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia**--E--**» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral uma vez ao dia**-ou-**» **pentamidina**: 300 mg por nebulização a cada 3-4 semanas**-ou-**» **dapsona**: 100 mg por via oral uma vez ao dia**-ou-**» **atovaquona**: 1500 mg por via oral uma vez ao dia**--E--**» **fluconazol**: 400 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia; iniciar antes do início previsto da neutropenia e continuar por 7 dias após a contagem de neutrófilos estar na faixa desejada**-ou-**» **itraconazol**: 5 mg/kg por via oral (solução oral) duas vezes ao dia; iniciar antes do transplante ou da quimioterapia e continuar até que haja recuperação da contagem de neutrófilos**-ou-**» **posaconazol**: 200 mg por via oral (suspensão) três vezes ao dia; iniciar antes do transplante ou da quimioterapia e continuar até que haja recuperação da contagem de neutrófilos**--E--**» **aciclovir**: 200-400 mg por via oral quatro vezes ao dia

» Os pacientes submetidos à quimioterapia de indução ou os pacientes com neutropenia, linfopenia de CD4, deficiência de anticorpos e/ou imunossupressões múltiplas decorrentes de transplante apresentam maior risco de infecção. A maioria dessas infecções é causada por micro-organismos Gram negativos, bactérias Gram positivas (principalmente estafilococos), *Pneumocystis jirovecii* e, menos comumente, infecções fúngicas invasivas ou infecções virais. Os agentes antimicrobianos que cobrem todas as possíveis infecções necessitam ser administrados. A seleção dos agentes varia com base nos protocolos das unidades individuais e necessidades individuais do paciente.

» As quinolonas demonstraram eficácia na prevenção de infecções bacterianas Gram negativas.[74] Sulfametoxazol/trimetoprima

Agudo

(cotrimoxazol) ou pentamidina reduzem a incidência de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. A dapsona ou atovaquona podem ser usadas como agentes de terceira ou quarta linha.

» A profilaxia antifúngica (por exemplo, com fluconazol, itraconazol ou posaconazol) deve ser considerada em associação com a profilaxia antiviral (por exemplo, aciclovir) para o vírus do herpes simples (HSV) e o vírus da varicela-zóster (VZV).^[75] Há interações medicamentosas entre antifúngicos azólicos e alcaloides da vinca, como a vincristina, que devem ser levadas em consideração.

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **noretisterona**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» A criopreservação do sêmen deve ser oferecida aos homens na pós-puberdade. As opções para pacientes do sexo feminino são limitadas e merecem ser discutidas com o centro de fertilidade. A biópsia em cunha do ovário é um procedimento cirúrgico e há riscos de reintrodução do tumor na reimplantação.^[78] Normalmente, não haverá tempo suficiente para estimular a produção de oócitos e permitir a criopreservação do oócito ou do embrião (caso haja um parceiro disponível).

» A noretisterona ou um produto similar devem ser fornecidos a mulheres em idade menstrual para suprimir a menstruação durante o período de trombocitopenia intensa.

» Além disso, a leucaférese é indicada em casos com leucostase sintomática, antes do início da terapia.

adjunto

fator de crescimento hematopoietico profilático

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **filgrastim**: siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem

OU

Agudo

» **pegfilgrastim**: siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem

OU

» **lenograstim**: siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem

OU

» **sargramostim**: siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem

» O uso profilático de fatores estimulantes de colônias é indicado em pacientes com alto risco (20%) de desenvolver neutropenia febril.^[124] Esses fatores de risco incluem quimioterapia intensa, lesão grave da mucosa gastrointestinal, disfunção das células-tronco hematopoiéticas, tratamento com radiação e a presença de comorbidades clínicas.

» Os fatores estimulantes de colônias não devem ser fornecidos 24 horas antes e depois da administração de quimioterapia e são contraindicados em pacientes com hipersensibilidade conhecida às proteínas derivadas da *Escherichia coli*. Além disso, uma síndrome com dificuldade respiratória, hipóxia, rubor, hipotensão, síncope e/ou taquicardia pode ocorrer após o recebimento da dose inicial de fatores estimulantes de colônias.

adjunto transfusões de plaquetas e eritrócitos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A transfusão profilática de plaquetas reduz o número de episódios de sangramento em comparação a transfusões terapêuticas de plaquetas; no entanto, não há diferenças significativas quanto aos episódios de sangramento com risco de vida.^[72]

» As transfusões de plaquetas devem ser administradas, quando indicado, a pacientes com sangramento ativo ou com contagens plaquetárias inferiores a $10 \times 10^9/L$. Além disso, os pacientes febris e os com tendência a sangramento devem receber transfusão de plaquetas em contagens plaquetárias inferiores a $20 \times 10^9/L$.^[18] A quantidade recomendada é de 1 unidade/10 kg de peso corporal. A infusão de 6 unidades em um adulto de tamanho médio aumentará a contagem plaquetária em cerca de $30 \times 10^9/L$.

Agudo

■ febril ou neutropênico

1a

» A contagem plaquetária deve ser verificada antes e 24 horas após a transfusão. Um incremento de 1 hora deverá ser realizado se houver suspeita de refratariedade às plaquetas.

» Complicações associadas à transfusão de plaquetas incluem febre, que é menos comumente observada com o uso de plaquetas desleucocitadas, infecções, anafilaxia e hipotensão.

quimioterapia de indução com terapia intratecal intensificada**Opções primárias**

» prednisolona

OU

» dexametasona

OU

» vincristina

OU

» doxorubicina

OU

» daunorrubicina

OU

» idarrubicina

OU

» asparaginase

OU

» ciclofosfamida

OU

» citarabina

OU

» mercaptopurina

OU

Agudo

alta dose de citarabina

» citarabina

OU

alta dose de metotrexato

» metotrexato

OU

» metotrexato: intratecal

OU

» metotrexato: intratecal

-e-

» citarabina

-e-

» hidrocortisona

» A terapia de indução padrão para a leucemia linfocítica aguda (LLA) inclui prednisolona (ou dexametasona), vincristina, antraciclinas e/ou L-asparaginase (conhecida como crisantaspase no Reino Unido). Outros medicamentos, como ciclofosfamida, citarabina e mercaptopurina, podem ser adicionados como parte dos protocolos iniciais de intensificação (por exemplo, Hiper-CVAD [ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina e dexametasona hiperfracionadas]). Uma fase de redução celular cuidadosa é recomendada em pacientes com uma grande carga leucêmica, determinada pela contagem de leucócitos superior a $25 \times 10^9/L$ (25,000/microlitro). Isso pode ser alcançado com uma combinação de corticosteroides e vincristina ou ciclofosfamida. Além disso, a leucaférese é indicada em casos com leucostase sintomática, antes do início da terapia. Os pacientes deverão ser monitorados rigorosamente quanto à síndrome da lise tumoral após o início da terapia.[69] [70]

» Os esquemas recomendados atualmente para doenças do sistema nervoso central (SNC) consistem em metotrexato intratecal frequente (duas vezes por semana) isolado ou com citarabina e hidrocortisona ("triplo") e terapia de consolidação com alta dose de citarabina ou alta dose de metotrexato, para garantir uma boa penetração hematoencefálica.[42] [49] A irradiação craniana ou cranioespinhal pode ser considerada em caso de recidiva, casos resistentes ou como parte de um protocolo de ensaio clínico. A terapia intraventricular via um

Agudo

reservatório de Ommaya deverá ser considerada se a via intratecal não for possível.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens e esquemas específicos.

adjunto **dexrazoxano**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» [dexrazoxano](#)

» O dexrazoxano pode ser incluído em um esquema de quimioterapia no qual a dose cumulativa de doxorrubicina seja ≥ 300 mg/m² para prevenir a cardiotoxicidade.[79]

adjunto **inibidor de tirosina quinase**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» [dasatinibe](#)

OU

» [imatinibe](#)

OU

» [nilotinibe](#)

Opções secundárias

» [ponatinibe](#)

» Os pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA) com cromossomo Filadélfia positivo (Ph(+)) podem ser tratados com inibidores de tirosina quinase (por exemplo, imatinibe [primeira geração]; dasatinibe ou nilotinibe [segunda geração]; ou ponatinibe [terceira geração]). Esses agentes têm como alvo a proteína de fusão BCR/ABL associada à leucemia linfocítica aguda (LLA) com cromossomo Filadélfia positivo, mas o ponatinibe é o único agente eficaz para a mutação T315I.

» Ensaios clínicos descobriram que esses agentes são seguros e eficazes na leucemia linfocítica aguda (LLA) com cromossomo Filadélfia positivo, quando usados como parte de uma terapia de indução padrão ou intensiva.[85] [86] [87] [88] [89]

Agudo

» Também descobriu-se que imatinibe, dasatinibe e ponatinibe são seguros e eficazes quando combinados com ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorrubicina e dexametasona (hyper-CVAD) com intensidade de dose.[90] [91] [92] [93] Em um estudo comparativo, ponatinibe foi mais eficaz que dasatinibe em pacientes que receberam ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorrubicina [adriamicina] e dexametasona (Hyper-CVAD).[94] No entanto, devido ao risco de eventos adversos graves (por exemplo, eventos cardiovasculares intensos, hepatotoxicidade e síndrome de encefalopatia posterior reversível), o ponatinibe é indicado apenas para aqueles não adequados ou sem resposta clínica a inibidores de tirosina quinase ou aqueles com mutação T315I. É necessário interromper o ponatinibe imediatamente em caso de ocorrência de eventos adversos graves, e a decisão do reinício deve ser orientada por uma avaliação de risco-benefício.

» Em pacientes mais velhos (>55 anos), a terapia de indução de baixa intensidade com desatinibe associado a corticosteroides e vincristina podem melhorar a taxa de remissão completa (RC), mas é provável que as melhoras na sobrevida geral (SG) sejam limitadas.[95]

» O desatinibe tem melhor penetração no SNC, portanto, é preferível nesse cenário.[125]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais **fluidoterapia + alopurinol ou rasburicase**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **solução de Ringer com lactato**: administrar a uma taxa de 100-300 mL/hora para manter o débito urinário >100 mL/hora
A solução de Ringer com lactato tem osmolalidade de 274 mOsm/L e contém 130 mEq/L de Na, 109 mEq/L de Cl e 28 mEq/L de lactato.

-ou-

» **soro fisiológico**: administrar a uma taxa de 100-300 mL/hora para manter o débito urinário >100 mL/hora
O soro fisiológico tem osmolalidade de 308 mOsm/L e contém 154 mEq/L de Na e Cl.

--E--

Agudo

» **alopurinol**: 300-600 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **rasburicase**: 0.2 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por até 5-7 dias

» Deve haver entrada de fluido suficiente para garantir um débito urinário de 100 mL/hora, evitando desidratação, anormalidades eletrolíticas e nefropatia por urato durante a terapia de indução. Além disso, os pacientes devem receber alopurinol para reduzir a formação de ácido úrico ou rasburicase para catalisar a quebra do ácido úrico prevenindo, portanto, a síndrome da lise tumoral.^{[68] [69] [70]} Essa síndrome consiste em hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia e insuficiência renal. O sangue deve ser verificado frequentemente nos pacientes após o início da terapia.

» O tratamento com alopurinol deve ser iniciado, no mínimo, 12 horas antes do início da terapia antitumoral e mantido até que a remissão seja obtida. A dose de mercaptopurina deve ser diminuída em pacientes que a tomam juntamente com o alopurinol. A dose de alopurinol pode ser aumentada em pacientes com contagens de leucócitos muito altas ou organomegalia.

» O tratamento com rasburicase deve-se iniciar no dia em que a quimioterapia é iniciada ou, preferencialmente, 1 dia antes. O alopurinol e a rasburicase não devem ser usados simultaneamente, pois são antagonistas. A rasburicase deve ser iniciada em pacientes com alto risco de síndrome da lise tumoral, e substituída por alopurinol, quando apropriado.

» Bicarbonato não é recomendado quando a hiperuricemia for resolvida, por causa da exacerbação da calcificação metastática.

mais

antibióticos de amplo espectro

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **piperacilina/tazobactam**: 4.5 g por via intravenosa a cada 4-6 horas

A dose consiste em 4 g de piperacilina associada a 0.5 g de tazobactam.

-e-

» **gentamicina**: 5-7 mg/kg/dia por via intravenosa

Agudo

OU

» **ceftazidima**: 2 g por via intravenosa a cada 8 horas

-e-

» **gentamicina**: 5-7 mg/kg/dia por via intravenosa

OU

» **meropeném**: 1-2 g por via intravenosa a cada 8 horas

Opções secundárias

» **piperacilina/tazobactam**: 4.5 g por via intravenosa a cada 4-6 horas
A dose consiste em 4 g de piperacilina associada a 0.5 g de tazobactam.

-e-

» **gentamicina**: 5-7 mg/kg/dia por via intravenosa

--E--

» **vancomicina**: 1 g por via intravenosa a cada 12 horas

-ou-

» **teicoplanina**: 400 mg por via intravenosa a cada 12 horas por 3 doses como dose de ataque, seguidos por 400 mg a cada 24 horas

OU

» **ceftazidima**: 2 g por via intravenosa a cada 8 horas

-e-

» **gentamicina**: 5-7 mg/kg/dia por via intravenosa

--E--

» **vancomicina**: 1 g por via intravenosa a cada 12 horas

-ou-

» **teicoplanina**: 400 mg por via intravenosa a cada 12 horas por 3 doses como dose de ataque, seguidos por 400 mg a cada 24 horas

OU

» **meropeném**: 1-2 g por via intravenosa a cada 8 horas

--E--

» **vancomicina**: 1 g por via intravenosa a cada 12 horas

Agudo

-ou-

» **teicoplanina**: 400 mg por via intravenosa a cada 12 horas por 3 doses como dose de ataque, seguidos por 400 mg a cada 24 horas

» O tratamento bem-sucedido da neutropenia febril requer o início imediato de antibioticoterapia empírica de amplo espectro.[69] [70] [74] A gentamicina ou um aminoglicosídeo alternativo é geralmente usada em associação a uma cefalosporina antipseudomona (por exemplo, ceftazidima) para fornecer a cobertura de bactérias Gram negativas resistentes. Os níveis séricos de gentamicina necessitam de monitoramento para evitar a ototoxicidade e a nefrotoxicidade. A monoterapia com carbapeném (por exemplo, meropeném) pode ser suficiente.

» A vancomicina ou a teicoplanina devem ser associadas em pacientes que exibem sinais de instabilidade hemodinâmica, em pacientes com infecções relacionadas a cateteres ou nos que são *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) positivos e nos pacientes submetidos à profilaxia com quinolona. Os swabs de vigilância podem identificar a flora resistente. O esquema exato dependerá dos padrões de resistência locais. O aconselhamento microbiológico é necessário.

» Se a febre remitir 3 a 5 dias após o início do tratamento, deverá ser concluído um ciclo de 7 dias. A profilaxia antibiótica deve ser interrompida durante a antibioticoterapia na dose de tratamento, mas outros antimicrobianos (para evitar a infecção por pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, viral e fúngica) devem ser continuados.

» Quando um ciclo de tratamento for concluído, os pacientes que permanecerem neutropênicos deverão reiniciar a antibioticoterapia profilática.

adjunto **terapia antifúngica sistêmica**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **anfotericina B lipossomal**: 3-5 mg/kg por via intravenosa a cada 24 horas

OU

Agudo

» **voriconazol**: 6 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas no dia 1, seguidos por 4 mg/kg a cada 12 horas

OU

» **caspofungina**: 70 mg por via intravenosa como dose de ataque no dia 1, seguidos por 50 mg a cada 24 horas

» Os pacientes que não responderem a 72 horas de uso de antibióticos de amplo espectro deverão ser reavaliados.[75] Os pacientes devem ser avaliados em relação à infecção fúngica invasiva (candidíase invasiva, aspergilose invasiva) com tomografia computadorizada (TC) do tórax. A TC cranioencefálica ou dos seios nasais poderá ser indicada se houver sintomas. Uma broncoscopia e a cultura da lavagem broncoalveolar serão indicadas se houver suspeita de infecção respiratória fúngica. Os testes séricos específicos para *Aspergillus* também estão sendo desenvolvidos, mas não estão disponíveis rotineiramente. É necessário realizar um tratamento com anfotericina-B (lipossomal), voriconazol ou caspofungina. O agente definitivo deve ser decidido com base nos resultados da cultura. Se for necessário usar antifúngicos com dose de tratamento, os antifúngicos profiláticos deverão ser interrompidos, mas o tratamento para infecção deve ser continuado.

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **noretisterona**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» A criopreservação do sêmen deve ser oferecida aos homens na pós-puberdade. As opções para pacientes do sexo feminino são limitadas e merecem ser discutidas com o centro de fertilidade. A biópsia em cunha do ovário é um procedimento cirúrgico e há riscos de reintrodução do tumor na reimplantação.[78] Normalmente, não haverá tempo suficiente para estimular a produção de oócitos e permitir a criopreservação do oócito ou do embrião (caso haja um parceiro disponível).

» A noretisterona ou um produto similar devem ser fornecidos a mulheres em idade menstrual

Agudo

para suprimir a menstruação durante o período de trombocitopenia intensa.

» Além disso, a leucaférese é indicada em casos com leucostase sintomática, antes do início da terapia.

mais antimicrobianos profiláticos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ofloxacino**: 400 mg por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» **levofloxacino**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **ciprofloxacino**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **pentamidina**: 300 mg por nebulização a cada 3-4 semanas

-ou-

» **dapsona**: 100 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **atovaquona**: 1500 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **fluconazol**: 400 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia; iniciar antes do início previsto da neutropenia e continuar por 7 dias após a contagem de neutrófilos estar na faixa desejada

-ou-

» **itraconazol**: 5 mg/kg por via oral (solução oral) duas vezes ao dia; iniciar antes do transplante ou da quimioterapia e continuar até que haja recuperação da contagem de neutrófilos

-ou-

» **posaconazol**: 200 mg por via oral (suspensão) três vezes ao dia; iniciar antes do transplante ou da quimioterapia e continuar até que haja recuperação da contagem de neutrófilos

--E--

» **aciclovir**: 200-400 mg por via oral quatro vezes ao dia

Agudo

» A antibioticoterapia profilática deve ser interrompida durante a antibioticoterapia em dose de tratamento para febre neutropênica e reiniciada quando o ciclo da terapia for concluído. Os agentes antimicrobianos que abrangem todas as infecções possíveis (bactérias Gram negativas e Gram positivas, *Pneumocystis jirovecii*, infecções fúngicas invasivas ou infecções virais) precisam ser fornecidos. A seleção dos agentes varia com base nos protocolos das unidades individuais e necessidades individuais do paciente.

» As quinolonas demonstraram eficácia na prevenção de infecções bacterianas Gram negativas.[74] Sulfametoxazol/trimetoprima (cotrimoxazol) ou pentamidina reduzem a incidência de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. A dapsona ou atovaquona podem ser usadas como agentes de terceira ou quarta linha.

» A profilaxia antifúngica (por exemplo, com fluconazol, itraconazol ou posaconazol) é fornecida em associação com a profilaxia antiviral (por exemplo, aciclovir) para o vírus do herpes simples (HSV) e o vírus da varicela-zóster (VZV).[75] Há interações medicamentosas entre antifúngicos azólicos e alcaloides da vinca, como a vincristina, que devem ser levadas em consideração.

adjunto

fator de crescimento hematopoiético profilático

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **filgrastim**: siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem

OU

» **pegfilgrastim**: siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem

OU

» **lenograstim**: siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem

OU

» **sargramostim**: siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem

Agudo

» O uso profilático de fatores estimulantes de colônias é indicado em pacientes com alto risco (20%) de desenvolver neutropenia febril.^[124] Esses fatores de risco incluem quimioterapia intensa, lesão grave da mucosa gastrointestinal, disfunção das células-tronco hematopoiéticas, tratamento com radiação e a presença de comorbidades clínicas.

» Os fatores estimulantes de colônias não devem ser fornecidos 24 horas antes e depois da administração de quimioterapia e são contraindicados em pacientes com hipersensibilidade conhecida às proteínas derivadas da *Escherichia coli*. Além disso, uma síndrome com dificuldade respiratória, hipóxia, rubor, hipotensão, síncope e/ou taquicardia pode ocorrer após o recebimento da dose inicial de fatores estimulantes de colônias.

adjunto transfusões de plaquetas e eritrócitos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A transfusão profilática de plaquetas reduz o número de episódios de sangramento em comparação a transfusões terapêuticas de plaquetas; no entanto, não há diferenças significativas quanto aos episódios de sangramento com risco de vida.^[72] As transfusões de plaquetas devem ser administradas, quando indicado, a pacientes com sangramento ativo ou com contagens plaquetárias inferiores a $10 \times 10^9/L$. Além disso, os pacientes febris e os com tendência a sangramento devem receber transfusão de plaquetas em contagens plaquetárias inferiores a $20 \times 10^9/L$.^[18] A quantidade recomendada é de 1 unidade/10 kg de peso corporal. A infusão de 6 unidades em um adulto de tamanho médio aumentará a contagem plaquetária em cerca de $30 \times 10^9/L$.

» A contagem plaquetária deve ser verificada antes e 24 horas após a transfusão. Um incremento de 1 hora deverá ser realizado se houver suspeita de refratariedade às plaquetas.

» Complicações associadas à transfusão de plaquetas incluem febre, que é menos comumente observada com o uso de plaquetas desleucocitadas, infecções, anafilaxia e hipotensão.

Em curso

remissão completa

Em curso

■ sem alto risco de recidiva

1a

consolidação + quimioterapia de manutenção**Opções primárias**

» teniposídeo

-ou-

» etoposídeo

-ou-

» ansacrina

-ou-

» mitoxantrona

-ou-

» idarrubicina

-ou-

» citarabina

-ou-

» metotrexato

--E--» **mercaptopurina**: para manutenção, uma dose oral diária é fornecida**-e-**» **metotrexato**: para manutenção, uma dose oral semanal é fornecida

» A segunda fase do tratamento é conhecida como terapia de consolidação. Ela é obtida por meio do uso de alta dose de quimioterapia, vários agentes novos ou readministração dos esquemas de indução. A função dessa fase de tratamento é eliminar a leucemia residual não detectável clinicamente, evitando, assim, a recidiva e o desenvolvimento de células resistentes a medicamentos. Essa fase de tratamento é conhecida por prolongar a sobrevida sem leucemia.

» A terapia de consolidação é baseada em citarabina associada a antraciclinas, epipodofilotoxinas ou antimetabólitos. Os agentes quimioterápicos usados incluem teniposídeo, etoposídeo, ansacrina, mitoxantrona, idarrubicina, alta dose de citarabina ou alta dose ou dose intermediária de metotrexato. Blocos de reindução são comumente usados, que incluem vincristina, daunorubicina, corticosteroides e L-asparaginase (asparaginase no Reino Unido).

» A meta da terapia de manutenção é eliminar a doença residual mínima (DRM), mas o esquema de medicamentos ideal para isso não é conhecido. A terapia de manutenção padrão é baseada em uma associação de mercaptopurina oral diária e metotrexato oral semanal. Em muitos protocolos, impulsos de vincristina e

Em curso

corticosteroides são comumente adicionados, bem como o metotrexato intratecal. O fenótipo da tiopurina metiltransferase (TPMT) deve ser avaliado no diagnóstico para permitir a dosagem individualizada de mercaptopurina. Atualmente, a terapia de manutenção é recomendada para pacientes com subtipos de LLA que não sejam a LLA-B madura. Inibidores de tirosina quinase são usados em pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA) com cromossomo Filadélfia positivo (Ph[+]).[18] [39] Deve-se testar para doença residual mínima (DRM) após quimioterapia de indução e, caso o resultado seja positivo, pode-se indicar a indução potencializada e possivelmente encaminhamento para transplante alogênico de células-tronco.

» Há uma quantidade crescente de dados que favorece o aloenxerto em pacientes com risco padrão (RP) e alto risco (AR).[104] Observou-se que o aloenxerto é superior ao autoenxerto e à quimioterapia para adultos na primeira remissão completa (CR1). Uma maior vantagem foi observada para risco padrão que para alto risco. Um estudo de análise de decisão dá suporte ao aloenxerto em CR1 para todos com doadores irmãos.[126]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens e esquemas específicos.

mais

antimicrobianos profiláticos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ofloxacino**: 400 mg por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» **levofloxacino**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **ciprofloxacino**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **pentamidina**: 300 mg por nebulização a cada 3-4 semanas

-ou-

» **dapsona**: 100 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

Em curso

» **atovaquona**: 1500 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **fluconazol**: 400 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia; iniciar antes do início previsto da neutropenia e continuar por 7 dias após a contagem de neutrófilos estar na faixa desejada

-ou-

» **itraconazol**: 5 mg/kg por via oral (solução oral) duas vezes ao dia; iniciar antes do transplante ou da quimioterapia e continuar até que haja recuperação da contagem de neutrófilos

-ou-

» **posaconazol**: 200 mg por via oral (suspensão) três vezes ao dia; iniciar antes do transplante ou da quimioterapia e continuar até que haja recuperação da contagem de neutrófilos

--E--

» **aciclovir**: 200-400 mg por via oral quatro vezes ao dia

» Os pacientes com neutropenia, linfopenia de CD4, deficiência de anticorpos e/ou imunossupressões múltiplas decorrentes de transplante apresentam maior risco de infecção. A maioria dessas infecções é causada por micro-organismos Gram negativos, bactérias Gram positivas (principalmente estafilococos), *Pneumocystis jirovecii* e, menos comumente, infecções fúngicas invasivas ou infecções virais. Os agentes antimicrobianos que cobrem todas as possíveis infecções necessitam ser administrados. A seleção dos agentes varia com base nos protocolos das unidades individuais e necessidades individuais do paciente.

» As quinolonas demonstraram eficácia na prevenção de infecções bacterianas Gram negativas.[74] Sulfametoxazol/trimetoprima (cotrimoxazol) ou pentamidina reduzem a incidência de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. A dapsona ou atovaquona podem ser usadas como agentes de terceira ou quarta linha.

» A profilaxia antifúngica (por exemplo, com fluconazol, itraconazol ou posaconazol) é fornecida em associação com a profilaxia antiviral (por exemplo, aciclovir) para o vírus do herpes simples (HSV) e o vírus da varicela-zóster (VZV).[75] Há interações medicamentosas entre antifúngicos azólicos

Em curso

mais

e alcaloides da vinca, como a vincristina, que devem ser levadas em consideração.

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **noretisterona**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens

» A noretisterona ou um produto similar devem ser fornecidos a mulheres em idade menstrual para suprimir a menstruação durante o período de trombocitopenia intensa.

adjunto

transfusões de plaquetas e eritrócitos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A transfusão profilática de plaquetas reduz o número de episódios de sangramento em comparação a transfusões terapêuticas de plaquetas; no entanto, não há diferenças significativas quanto aos episódios de sangramento com risco de vida.^[72] As transfusões de plaquetas devem ser administradas, quando indicado, a pacientes com sangramento ativo ou com contagens plaquetárias inferiores a $10 \times 10^9/L$. Além disso, os pacientes febris e os com tendência a sangramento devem receber transfusão de plaquetas em contagens plaquetárias inferiores a $20 \times 10^9/L$.^[18] A quantidade recomendada é de 1 unidade/10 kg de peso corporal. A infusão de 6 unidades em um adulto de tamanho médio aumentará a contagem plaquetária em cerca de $30 \times 10^9/L$.

» A contagem plaquetária deve ser verificada antes e 24 horas após a transfusão. Um incremento de 1 hora deverá ser realizado se houver suspeita de refratariedade às plaquetas.

» Complicações associadas à transfusão de plaquetas incluem febre, que é menos comumente observada com o uso de plaquetas desleucocitadas, infecções, anafilaxia e hipotensão.

■ alto risco de recidiva

1a

quimioterapia de consolidação + transplante de células-tronco**Opções primárias**

» **teniposídeo**
-ou-

Em curso

» etoposídeo
-ou-
 » ansacrina
-ou-
 » mitoxantrona
-ou-
 » idarrubicina
-ou-
 » citarabina
-ou-
 » metotrexato
-ou-
 » vincristina
-ou-
 » daunorrubicina
-ou-
 » dexametasona
-ou-
 » asparaginase

--E--

» transplante de células-tronco

Esquema condicionante fornecido antes do TCT.

» A segunda fase do tratamento é conhecida como terapia de consolidação. Ela é obtida por meio do uso de alta dose de quimioterapia, vários agentes novos ou readministração dos esquemas de indução. A função dessa fase de tratamento é eliminar a leucemia residual não detectável clinicamente, evitando, assim, a recidiva e o desenvolvimento de células resistentes a medicamentos. Essa fase de tratamento é conhecida por prolongar a sobrevida sem leucemia. A terapia de consolidação é baseada em citarabina associada a antraciclinas, epipodofilotoxinas ou antimetabólitos. Os agentes quimioterápicos usados incluem teniposídeo, etoposídeo, ansacrina, mitoxantrona, idarrubicina, alta dose de citarabina ou alta dose ou dose intermediária de metotrexato. Blocos de reindução são comumente usados, que incluem vincristina, daunorrubicina, corticosteroides e L-asparaginase (asparaginase no Reino Unido).

» O transplante alogênico de células-tronco (TCT) de irmãos ou doadores sem parentesco ou o TCT autólogo é a abordagem preferencial para a terapia de pós-indução intensiva em pacientes de alto risco. As células-tronco do doador são obtidas da medula óssea ou do sangue periférico. O transplante alogênico de células-tronco realizado com células de irmãos doadores apresenta uma taxa de sobrevida livre de leucemia de 45%.^{[65] [69] [105]} Tanto os protocolos ablativos como os

Em curso

não mieloablativos são usados e parecem ter resultados gerais similares.[37] [127] Os esquemas de condicionamento ablativos incluem o etoposídeo e a irradiação corporal total (ICT), bem como a ciclofosfamida e ICT. Os esquemas de condicionamento de intensidade reduzida incluem FluCy, FluMel Campath e FluBu Campath.

» O sangue do cordão umbilical surgiu como uma fonte alternativa de células-tronco.[111] [112] Uma metanálise constatou que a incidência de falha de enxerto e mortalidade relacionada ao transplante foi maior entre receptores de transplante de sangue de cordão umbilical (TSCU) que de transplante de medula óssea (TMO) com doador sem parentesco.[112] As taxas da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda e crônica no grupo de TSCU foram significativamente menores que no grupo de TMO com doador sem parentesco.[112] A taxa de recidiva foi similar entre os grupos de transplante de sangue de cordão umbilical (TSCU) e transplante de medula óssea (TMO) com doador sem parentesco, inclusive o subgrupo de pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA).

» Complicações do TCT incluem doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), complicações pulmonares de rejeição do enxerto (manifestando-se como febre, infiltrados pulmonares, hipóxia, síndrome do desconforto respiratório em adultos) e doença veno-oclusiva. Um ensaio clínico randomizado e controlado multicêntrico revelou que pacientes que receberam globulina antitumoral como parte do esquema de condicionamento tiveram menor incidência associada de doença do enxerto contra o hospedeiro crônica.[113]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens e esquemas específicos.

mais

antimicrobianos profiláticos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

- » ofloxacino: 400 mg por via oral duas vezes ao dia
- ou-
- » levofloxacino: 500 mg por via oral uma vez ao dia
- ou-

Em curso

» **ciprofloxacino**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **pentamidina**: 300 mg por nebulização a cada 3-4 semanas

-ou-

» **dapsona**: 100 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **atovaquona**: 1500 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **fluconazol**: 400 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia; iniciar antes do início previsto da neutropenia e continuar por 7 dias após a contagem de neutrófilos estar na faixa desejada

-ou-

» **itraconazol**: 5 mg/kg por via oral (solução oral) duas vezes ao dia; iniciar antes do transplante ou da quimioterapia e continuar até que haja recuperação da contagem de neutrófilos

-ou-

» **posaconazol**: 200 mg por via oral (suspensão) três vezes ao dia; iniciar antes do transplante ou da quimioterapia e continuar até que haja recuperação da contagem de neutrófilos

--E--

» **aciclovir**: 200-400 mg por via oral quatro vezes ao dia

» Os pacientes com neutropenia, linfopenia de CD4, deficiência de anticorpos e/ou imunossupressões múltiplas decorrentes de transplante apresentam maior risco de infecção. A maioria dessas infecções é causada por micro-organismos Gram negativos, bactérias Gram positivas (principalmente estafilococos), *Pneumocystis jirovecii* e, menos comumente, infecções fúngicas invasivas ou infecções virais. Os agentes antimicrobianos que cobrem todas as possíveis infecções necessitam ser administrados. A seleção dos agentes varia com base nos protocolos das unidades individuais e necessidades individuais do paciente.

» As quinolonas demonstraram eficácia na prevenção de infecções bacterianas Gram negativas.[74] Sulfametoxazol/trimetoprima (cotrimoxazol) ou pentamidina reduzem a incidência de pneumonia por *Pneumocystis*

Em curso

jirovecii. A dapsona ou atovaquona podem ser usadas como agentes de terceira ou quarta linha.

» A profilaxia antifúngica (por exemplo, com fluconazol, itraconazol ou posaconazol) é fornecida em associação com a profilaxia antiviral (por exemplo, aciclovir) para o vírus do herpes simples (HSV) e o vírus da varicela-zóster (VZV).[75] Há interações medicamentosas entre antifúngicos azólicos e alcaloides da vinca, como a vincristina, que devem ser levadas em consideração.

mais cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **noretisterona**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens

» A noretisterona ou um produto similar devem ser fornecidos a mulheres em idade menstrual para suprimir a menstruação durante o período de trombocitopenia intensa.

adjunto transfusões de plaquetas e eritrócitos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A transfusão profilática de plaquetas reduz o número de episódios de sangramento em comparação a transfusões terapêuticas de plaquetas; no entanto, não há diferenças significativas quanto aos episódios de sangramento com risco de vida.[72] As transfusões de plaquetas devem ser administradas, quando indicado, a pacientes com sangramento ativo ou com contagens plaquetárias inferiores a $10 \times 10^9/L$. Além disso, os pacientes febris e os com tendência a sangramento devem receber transfusão de plaquetas em contagens plaquetárias inferiores a $20 \times 10^9/L$. [18] A quantidade recomendada é de 1 unidade/10 kg de peso corporal. A infusão de 6 unidades em um adulto de tamanho médio aumentará a contagem plaquetária em cerca de $30 \times 10^9/L$.

» A contagem plaquetária deve ser verificada antes e 24 horas após a transfusão. Um incremento de 1 hora deverá ser realizado se houver suspeita de refratariedade às plaquetas.

Em curso

» Complicações associadas à transfusão de plaquetas incluem febre, que é menos comumente observada com o uso de plaquetas desleucocitadas, infecções, anafilaxia e hipotensão.

doença recidivante, refratária ou residual

1a **quimioterapia de resgate ou imunoterapia ± transplante de células-tronco****Opções primárias**

» [blinatumomabe](#)

OU

» [inotuzumabe ozogamicina](#)

OU

» [tisagenlecleucel](#)

» Os pacientes que não apresentam resposta clínica ou aqueles com recidiva devem ser considerados para terapia de resgate. Não há uma abordagem de tratamento aceita universalmente para a terapia de resgate. Assim, o tratamento deve ser individualizado com base na capacidade funcional, comorbidades, citogenética, opções de transplante e duração da primeira resposta. Os pacientes devem ser encorajados a participar em um ensaio clínico.^{[115] [128]}

» A terapia de resgate com quimioterapia convencional pode ser considerada para doença refratária ou recidiva, mas a resposta costuma ser ruim.^{[114] [115] [116] [117]} A imunoterapia é uma alternativa; ensaios clínicos demonstraram uma taxa superior de sobrevida geral e remissão completa com a imunoterapia, comparada à quimioterapia em pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA) de células B refratária ou recidiva. As seguintes imunoterapias agora são aprovadas para uso nestes pacientes: blinatumomabe, inotuzumabe ozogamicina e tisagenlecleucel.

» O blinatumomabe está associado à síndrome de liberação de citocina e à toxicidade neurológica.^[118]

» A inotuzumabe ozogamicina está associada à hepatotoxicidade grave (inclusive doença hepática veno-oclusiva).^[120]

Em curso

» O tisagenlecleucel está associado à síndrome de liberação de citocina (tocilizumabe pode ser usado no tratamento dessa complicação).[121] [122] [123] Nos EUA, ela é aprovada pela Food and Drug Administration para pacientes com até 25 anos com leucemia linfocítica aguda (LLA) de células B refratária ou que está na segunda recidiva ou mais, mas só está disponível por meio do programa de avaliação de risco e estratégia de mitigação. Na Europa, ela recebeu uma opinião positiva do Comitê de Produtos Médicos para Uso Humano da European Medicines Agency para uso em pacientes com até 25 anos com leucemia linfocítica aguda (LLA) de células B refratária, em recidiva pós-transplante ou na segunda recidiva ou mais.

» O transplante de células-tronco é o principal tratamento para adultos com leucemia linfocítica aguda (LLA) e doença residual.[65] [69] [105]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens e esquemas específicos.

mais

fluidoterapia + alopurinol ou rasburicase

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **solução de Ringer com lactato**: administrar a uma taxa de 100-300 mL/hora para manter o débito urinário >100 mL/hora
A solução de Ringer com lactato tem osmolalidade de 274 mOsm/L e contém 130 mEq/L de Na, 109 mEq/L de Cl e 28 mEq/L de lactato.

-ou-

» **soro fisiológico**: administrar a uma taxa de 100-300 mL/hora para manter o débito urinário >100 mL/hora
O soro fisiológico tem osmolalidade de 308 mOsm/L e contém 154 mEq/L de Na e Cl.

--E--

» **alopurinol**: 300-600 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **rasburicase**: 0.2 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por até 5-7 dias

» Deve haver entrada de fluido suficiente para garantir um débito urinário de 100 mL/hora, evitando desidratação, anormalidades eletrolíticas e nefropatia por urato durante a terapia de indução. Além disso, os pacientes devem receber alopurinol para reduzir a

Em curso

formação de ácido úrico ou rasburicase para catalisar a quebra do ácido úrico prevenindo, portanto, a síndrome da lise tumoral.[68] [69] [70] Essa síndrome consiste em hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia e insuficiência renal. O sangue deve ser verificado frequentemente nos pacientes após o início da terapia.

» O tratamento com alopurinol deve ser iniciado, no mínimo, 12 horas antes do início da terapia antitumoral e mantido até que a remissão seja obtida. A dose de mercaptopurina deve ser diminuída em pacientes que a tomam juntamente com o alopurinol. A dose de alopurinol pode ser aumentada em pacientes com contagens de leucócitos muito altas ou organomegalia.

» O tratamento com rasburicase deve-se iniciar no dia em que a quimioterapia é iniciada ou, preferencialmente, 1 dia antes. O alopurinol e a rasburicase não devem ser usados simultaneamente, pois são antagonistas. A rasburicase deve ser iniciada em pacientes com alto risco de síndrome da lise tumoral, e substituída por alopurinol, quando apropriado.

» Bicarbonato não é recomendado quando a hiperuricemia for resolvida, por causa da exacerbação da calcificação metastática.

mais

antimicrobianos profiláticos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» ofloxacino: 400 mg por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» levofloxacino: 500 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» ciprofloxacino: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» sulfametoxazol/trimetoprima: 800/160 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» pentamidina: 300 mg por nebulização a cada 3-4 semanas

-ou-

» dapsona: 100 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

Em curso

» **atovaquona**: 1500 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **fluconazol**: 400 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia; iniciar antes do início previsto da neutropenia e continuar por 7 dias após a contagem de neutrófilos estar na faixa desejada

-ou-

» **itraconazol**: 5 mg/kg por via oral (solução oral) duas vezes ao dia; iniciar antes do transplante ou da quimioterapia e continuar até que haja recuperação da contagem de neutrófilos

-ou-

» **posaconazol**: 200 mg por via oral (suspensão) três vezes ao dia; iniciar antes do transplante ou da quimioterapia e continuar até que haja recuperação da contagem de neutrófilos

--E--

» **aciclovir**: 200-400 mg por via oral quatro vezes ao dia

» Os pacientes com neutropenia, linfopenia de CD4, deficiência de anticorpos e/ou imunossupressões múltiplas decorrentes de transplante apresentam maior risco de infecção. A maioria dessas infecções é causada por micro-organismos Gram negativos, bactérias Gram positivas (principalmente estafilococos), *Pneumocystis jirovecii* e, menos comumente, infecções fúngicas invasivas ou infecções virais. Os agentes antimicrobianos que cobrem todas as possíveis infecções necessitam ser administrados. A seleção dos agentes varia com base nos protocolos das unidades individuais e necessidades individuais do paciente.

» As quinolonas demonstraram eficácia na prevenção de infecções bacterianas Gram negativas.[74] Sulfametoxazol/trimetoprima (cotrimoxazol) ou pentamidina reduzem a incidência de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. A dapsona ou atovaquona podem ser usadas como agentes de terceira ou quarta linha.

» A profilaxia antifúngica (por exemplo, com fluconazol, itraconazol ou posaconazol) é fornecida em associação com a profilaxia antiviral (por exemplo, aciclovir) para o vírus do herpes-zóster e o vírus da varicela-zóster.[75] Há interações medicamentosas entre antifúngicos azólicos e alcaloides da vinca,

Em curso

mais

como a vincristina, que devem ser levadas em consideração.

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **noretisterona**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» A noretisterona ou um produto similar devem ser fornecidos a mulheres em idade menstrual para suprimir a menstruação durante o período de trombocitopenia intensa.

adjunto

transfusões de plaquetas e eritrócitos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A transfusão profilática de plaquetas reduz o número de episódios de sangramento em comparação a transfusões terapêuticas de plaquetas; no entanto, não há diferenças significativas quanto aos episódios de sangramento com risco de vida.^[72] As transfusões de plaquetas devem ser administradas, quando indicado, a pacientes com sangramento ativo ou com contagens plaquetárias inferiores a $10 \times 10^9/L$. Além disso, os pacientes febris e os com tendência a sangramento devem receber transfusão de plaquetas em contagens plaquetárias inferiores a $20 \times 10^9/L$.^[18] A quantidade recomendada é de 1 unidade/10 kg de peso corporal. A infusão de 6 unidades em um adulto de tamanho médio aumentará a contagem plaquetária em cerca de $30 \times 10^9/L$.

» A contagem plaquetária deve ser verificada antes e 24 horas após a transfusão. Um incremento de 1 hora deverá ser realizado se houver suspeita de refratariedade às plaquetas.

» Complicações associadas à transfusão de plaquetas incluem febre, que é menos comumente observada com o uso de plaquetas desleucocitadas, infecções, anafilaxia e hipotensão.

2a

ensaio clínico de nova terapia

» Se o TCT não for uma opção ou se houver recidiva após o TCT, o paciente poderá participar em um ensaio clínico de uma nova terapia.

Novidades

Citocinas

Poucos estudos mostraram algum sucesso limitado na indução de remissões nas leucemia linfocítica aguda (LLA) tratadas com interferona. Outros dados preliminares mostraram que a interleucina (IL)-2 é eficaz no tratamento de recidivas da leucemia mieloide aguda, mas não na LLA. Mais estudos são necessários para avaliar o possível papel da interferona e da IL-2 no tratamento da LLA.[70] [77]

Anticorpos monoclonais

Epratuzumabe, um anticorpo monoclonal anti-CD22, está em fase de investigação para uso em pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA) recidiva.[129] [130] Blinatumomabe recebeu uma aprovação mais rápida da Food and Drug Administration dos EUA para uso em pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA) de células B em remissão hematológica completa com doença residual mínima.[131] Blinatumomabe já está aprovado para leucemia linfocítica aguda (LLA) de células B recidiva ou refratária.

Pegaspargase (L-asparaginase peguilada)

A L-asparaginase é um componente universal no tratamento de LLA na infância e, em geral, é administrada por via intramuscular. A pegaspargase (L-asparaginase peguilada derivada da *Escherichia coli*) possui uma meia-vida mais longa e é potencialmente menos imunogênica que a L-asparaginase nativa da *E coli*, e pode ser administrada por via intravenosa. A pegaspargase demonstrou não ser mais tóxica, ser igualmente eficaz, e associada à diminuição da ansiedade em comparação com L-asparaginase nativa da *E coli* por via intramuscular em crianças recém-diagnosticadas com leucemia linfocítica aguda (LLA).[132]

Outros novos tratamentos

Os alvos moleculares importantes que estão sendo estudados incluem a via do receptor FLT-3 de quinases, as quinases da via apoptótica JAK-STAT, MEK, SRC, ABL, PDGFR, KIT, telomerase e proteossomos.[65] [133] Clofarabina,[134] [135] [136] forodesina e nelarabina[137] estão sob investigação juntamente com a terapia convencional.[138] A vincristina lipossomal encapsulada, daunorrubicina e citarabina estão disponíveis nas tentativas de reduzir os efeitos adversos citotóxicos,[139] assim como os inibidores de gama secretase para LLA-T com mutação em NOTCH1 e os inibidores FLT-3 para LLA-B com MLL rearranjado com mutação em FLT-3.[140] [141] A inibição de proteossomo usando bortezomibe também foi identificada como um alvo potencial para a terapia da LLA.[142] [143]

Recomendações

Monitoramento

Quimioterapia pós-transplante:

Os pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA) devem passar por monitoração rigorosa em relação à recorrência da doença e ao desenvolvimento de complicações. Internações hospitalares frequentes podem ser necessárias para lidar com tais complicações, especialmente na febre neutropênica. Durante a doença aguda e a quimioterapia, todos os pacientes devem receber profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis carinii* com sulfametoxazol/trimetoprima ou um medicamento alternativo. A profilaxia fúngica inclui o uso de fluconazol, itraconazol ou posaconazol.[75] Os azóis necessitarão ser substituídos por anfotericina B lipossomal ou omitidos durante a administração simultânea de vincristina, devido a possíveis interações. Manter a higiene apropriada do corpo e da boca é fundamental. Isso pode incluir o uso de enxaguatórios bucais antibacterianos, como a clorexidina.[65] [68] [146] Os detalhes dos efeitos tardios do tratamento contra o câncer podem ser consultados online: [\[Children's oncology group: long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers\]](#)

Monitoramento da recidiva:

Após a terapia inicial, os pacientes são acompanhados em intervalos de rotina para monitorar quanto a complicações relacionadas ao tratamento e doença recidivante. Nessas visitas, a história, os exames físicos e os exames de sangue são avaliados. A aspiração e biópsia da medula óssea são realizadas em intervalos predeterminados dependendo do esquema usado.

Avaliação da suspeita de recidiva:

Pacientes com suspeita de recidiva da doença geralmente se apresentariam com envolvimento da medula óssea, embora isso possa ser irregular e não ser percebido. No entanto, até um terço dos pacientes pode ter envolvimento concomitante de locais extramedulares, como o sistema nervoso central, os testículos, a pele ou a pleura.[114] A avaliação deve incluir uma investigação diagnóstica semelhante à da primeira apresentação.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser aconselhados a manter a higiene apropriada do corpo e da boca. Sugere-se o uso de enxaguatórios bucais antibacterianos, como a clorexidina.[65] [68] [146] A dieta deve ser modificada para reduzir o risco de infecção (por exemplo, proibir o consumo de leite ou queijo não pasteurizados, consumir alimentos adequadamente cozidos, frutas e vegetais adequadamente lavados).

Os pacientes deverão procurar assistência médica imediatamente se desenvolverem qualquer sinal de infecção ou febre.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
pancitopenia	curto prazo	alta
<p>A pancitopenia é inicialmente causada por infiltração da medula óssea por linfoblastos e, posteriormente, pelos efeitos mielossupressores do tratamento. Como profilaxia, deve ocorrer transfusão de plaquetas caso a contagem plaquetária seja inferior a $10 \times 10^9/L$ ($10 \times 10^3/\text{microlitro}$). A transfusão de eritrócitos concentrados é recomendada para manter o hematócrito acima de 25%. Foi demonstrado que os fatores de crescimento diminuem a duração da neutropenia.^{[1] [69]}</p> <p>Durante o período de neutropenia grave, devem ser administrados antimicrobianos profiláticos. As quinolonas mostraram ser eficazes na prevenção de infecções bacterianas, e o cotrimoxazol reduz a incidência de pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>, que pode afetar 20% dos pacientes da leucemia linfocítica aguda sem profilaxia.</p>		
neutropenia febril	curto prazo	alta
<p>Uma anamnese detalhada, um exame físico completo e procedimentos diagnósticos abrangentes são necessários para a avaliação da neutropenia febril. As panculturas são obrigatórias. A neutropenia febril pode ser reduzida ao se manter uma boa higiene corporal, consumir alimentos com contaminação reduzida e usar isolamento reverso ou filtração HEPA.</p> <p>O tratamento bem-sucedido da neutropenia febril requer o início imediato de antibioticoterapia empírica de amplo espectro.^{[69] [70] [74]} A maioria dessas infecções é causada por micro-organismos Gram-negativos, bactérias Gram-positivas (principalmente estafilococos) e, mais raramente, por infecções fúngicas invasivas. A cobertura viral e fúngica deve ser considerada em pacientes persistentemente febris.</p>		
síndrome da lise tumoral	curto prazo	alta
<p>O tratamento com quimioterapia resulta na destruição rápida das células tumorais, resultando, assim, em hipercalemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia. Esta condição deve ser tratada com hidratação agressiva com fluidoterapia intravenosa (IV) \pm bicarbonato de sódio, alopurinol ou rasburicase e monitoramento atento.</p>		
toxicidade gastrointestinal relacionada à quimioterapia	curto prazo	alta
<p>Náuseas, mucosite, diarreia, constipação e dor abdominal podem ser consequências da quimioterapia e irão variar em intensidade entre os pacientes. Antieméticos preventivos e inibidores da bomba de prótons são necessários.</p>		
alopécia relacionada ao tratamento	curto prazo	alta
<p>A maioria dos pacientes desenvolverá alopecia absoluta decorrente do esquema citotóxico utilizado ou pela radioterapia. O cabelo irá crescer novamente no final do tratamento quimioterápico, embora possa estar mais fino após a irradiação corporal total ou craniana.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
coagulopatia relacionada à L-asparaginase (asparaginase)	curto prazo	baixa
A L-asparaginase (crisantaspase no Reino Unido) está associada a hepatotoxicidade, toxicidade do sistema nervoso central, pancreatite, hiperglicemia, anafilaxia e trombose decorrente da depleção de AT3 e fibrinogênio.[152] Há uma hipótese de que a reposição direcionada de fatores de coagulação pode reduzir o risco de eventos trombóticos e é justificada em pacientes de alto risco,[153] [154] [155] mas isso não é a prática clínica de rotina.		
leucostase	curto prazo	baixa
Ocorre com contagens de leucócitos superiores a $100 \times 10^9/L$ (100,000/microlitro), impedindo, assim, a circulação e resultando na disfunção dos órgãos: por exemplo, infiltrados pulmonares, coma, convulsões e hemorragias retinianas. Isso pode ser tratado por leucaférese.		
envolvimento ocular	curto prazo	baixa
A infiltração leucêmica dos olhos pode resultar em cegueira. A irradiação local mostrou ser útil nessa condição.[18] [42] Os corticosteroides e a irradiação corporal total podem causar o desenvolvimento de catarata.		
toxicidade do SNC relacionada à quimioterapia	curto prazo	baixa
O metotrexato em dose alta e o metotrexato intratecal estão associados à encefalopatia por metotrexato e podem refletir as diferenças na homeostase do folato intracraniano.[159] [160] [161] A L-asparaginase (asparaginase no Reino Unido) também está associada ao desenvolvimento de trombozes venosas do seio sagital.		
infertilidade	longo prazo	alta
A criopreservação do sêmen deve ser oferecida aos homens na pós-puberdade. As opções para pacientes do sexo feminino são limitadas e merecem ser discutidas com o centro de fertilidade. A biópsia em cunha do ovário é um procedimento cirúrgico e há riscos de reintrodução do tumor na reimplantação.[78] Normalmente, não haverá tempo suficiente para estimular a produção de oócitos e permitir a criopreservação do oócito ou do embrião (caso haja um parceiro disponível).		
necrose avascular	longo prazo	média
A necrose avascular normalmente afeta as cabeças femorais e umerais e está associada aos esquemas de esteroides de alta intensidade em adolescentes. A incidência acumulativa nas pessoas com menos de 20 é de 17%, e de 3% nas pessoas acima de 20 anos de idade.[156] A ressonância nuclear magnética (RNM) é a modalidade de escolha para investigação diagnóstica e o tratamento é a artroplastia.[157]		
cardiotoxicidade relacionada às antraciclinas	longo prazo	baixa
O uso das antraciclinas aumenta o risco em longo prazo de problemas cardíacos, principalmente se a dose total exceder uma dose isotóxica de doxorrubicina de 450 mg/m^2 ou se estiver combinada com irradiação cardíaca.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
toxicidade cardiovascular e hepatotoxicidade relacionadas a ponatinibe	variável	alta
<p>Ponatinibe está associado à oclusão arterial, ao tromboembolismo venoso, à insuficiência cardíaca e à hepatotoxicidade.</p> <p>O tratamento deve ser interrompido se houver toxicidade ou hepatotoxicidade cardiovascular; a decisão do reinício deve ser orientada por uma avaliação de risco-benefício.</p>		
neuropatia relacionada à vincristina	variável	média
<p>A vincristina está associada à neuropatia sensorial indolor, bem como à motilidade gastrointestinal reduzida (constipação) e dor na mandíbula. A toxicidade é aumentada em indivíduos predispostos ou se usada juntamente com antifúngicos azólicos.^[158] Espera-se alguma recuperação que pode ser lenta e incompleta.</p>		
efeitos adversos relacionados à imunoterapia	variável	média
<p>O blinatumomabe está associado à síndrome de liberação de citocina e à toxicidade neurológica.^[118]</p> <p>A inotuzumabe ozogamicina está associada à hepatotoxicidade grave (inclusive doença hepática veno-oclusiva).^[120]</p> <p>O tisagenlecleucel está associado à síndrome de liberação de citocina (tocilizumabe pode ser usado no tratamento dessa complicação).^{[121] [122] [123]}</p>		
síndrome de encefalopatia posterior reversível relacionada ao ponatinibe	variável	baixa
<p>Foram relatados casos de síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) com o ponatinibe.^[162] Os sinais e sintomas apresentados desse distúrbio neurológico podem incluir convulsões, cefaleia, rebaixamento do nível de consciência, funcionamento mental alterado, perda da visão e outros distúrbios visuais e neurológicos.</p> <p>O tratamento deve ser interrompido se houver confirmação da SEPR; a decisão do reinício deve ser orientada por uma avaliação de risco-benefício.</p>		

Prognóstico

Com as modalidades de tratamento atuais, o desfecho é altamente dependente da idade na leucemia linfocítica aguda (LLA) em adultos. Nas faixas etárias inferiores a 30 anos de idade, 30-60 anos de idade e acima de 60 anos, de idade, as taxas de remissão completa são de 90%, 81% e 52%, e a sobrevida global a 3 anos é de 58%, 38% e 12%, respectivamente.^[144]

Fatores de prognóstico

As características de prognóstico desfavorável incluem idade avançada, contagem de leucócitos elevada na apresentação acima de $100 \times 10^9/L$ (100,000/microlitro), falha em alcançar a remissão completa em 4 semanas de tratamento, anormalidades citogenéticas adversas (t(9;22), rearranjos de 11q23, t(1;19), t(8;14),

t(12;21) e banda de cromossomo 14q11-13). Pacientes mais jovens com leucócitos inferiores a $30 \times 10^9/L$ ($30,000/\text{microlitro}$) que respondem ao tratamento em 4 semanas têm melhor prognóstico.[1] [69] [145] [146] [147] [148]

O risco individual depende de diversos fatores clínicos e biológicos, incluindo:

- Idade: não há um corte nítido em relação à idade. Crianças com menos de 1 ano e mais de 10 anos de idade são consideradas de alto risco. Adultos com mais de 35 anos de idade são considerados de alto risco, embora o impacto da idade seja uma variável contínua.[56] [57]
- Nível de leucócitos na apresentação: a contagem leucocitária é uma variável contínua, mas os cortes arbitrários de $>30 \times 10^9/L$ para leucemia linfocítica aguda (LLA) de células B e $>100 \times 10^9/L$ para LLA de células T são considerados de alto risco.
- O perfil citogenético é o preditor mais forte do desfecho e tem sido extensamente estudado.
 - Os seguintes perfis citogenéticos estão associados a um desfecho adverso:[58]
 - t(9;22)
 - translocação t(4;11) MLL
 - t(8;14)
 - Cariótipos complexos: 5 ou mais anormalidades cromossômicas
 - Baixo hipodiploide (30-39 cromossomos) ou quase triploide (60-78 cromossomos).
 - Del (9q) e hiperdiploidia alta (51-65 cromossomos) estão associados a um desfecho mais favorável em comparação aos mencionados acima.
 - A anormalidade citogenética mais comum na LLA em adultos é t(9;22)(q34;q11), o cromossomo Filadélfia. Normalmente, esses pacientes apresentam doença agressiva, resistente às quimioterapias padrão.[25] [26] A mutação T315I em pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA) positivos para cromossomo Filadélfia está associada à doença altamente agressiva,[25] [26] e oferece resistência às quimioterapias padrão, bem como a inibidores de tirosina quinase de primeira e segunda geração.
- Presença de doença extramedular: envolvimento do sistema nervoso central no diagnóstico não parece afetar o desfecho geral em termos de taxa de remissão completa (RC), sobrevida livre de doença ou sobrevida geral.
- Velocidade de resposta (ou seja, tempo até alcançar a RC)
- Presença de doença residual mínima: um marcador de desfecho adverso.[59] [60]

Doença recidivante/refratária

Geralmente o prognóstico é desfavorável na doença refratária ou recidivante. A sobrevida mediana é inferior a um ano e menos de um quarto dos pacientes sobrevive em longo prazo. A sobrevida em longo prazo depende da obtenção de remissão completa com transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (HCT) subsequente.

O risco de um indivíduo depende de diversos fatores clínicos e biológicos, incluindo:

- Idade: pacientes jovens têm maior probabilidade de alcançar uma RC e ter melhor sobrevida; as taxas de SG de 5 anos foram de 12% versus 3% para indivíduos com menos de 20 anos de idade ou mais de 50 anos[149]
- Longa duração da primeira RC: a sobrevida foi melhor para indivíduos cuja duração da primeira remissão foi superior ou inferior a 2 anos[150]
- Local da recidiva: se houver envolvimento de locais adicionais

- Status da doença no HCT: indivíduos submetidos a HCT na RC após o resgate tiveram melhor resultado que aqueles que não estavam em RC no momento do HCT.[151]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Suspected cancer: recognition and referral

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Acute lymphoblastic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2016

América do Norte

NCCN practice guidelines in oncology: acute lymphoblastic leukemia

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

Diretrizes de tratamento

Europa

Acute lymphoblastic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2016

Long term follow up care of survivors of childhood cancer

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2013

América do Norte

NCCN practice guidelines in oncology: acute lymphoblastic leukemia

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

NCCN practice guidelines in oncology: myeloid growth factors

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

NCCN practice guidelines in oncology: prevention and treatment of cancer-related infections

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

América do Norte

Stem cell transplantation in the treatment of acute lymphoblastic leukemia: recommendations

Publicado por: Cancer Care Ontario

Última publicação em:
2016

Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer

Publicado por: Infectious Diseases Society of America

Última publicação em:
2011

Recursos online

1. [Children's oncology group: long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers \(external link\)](#)
-

Artigos principais

- Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2011 Feb 10;29(5):532-43. [Resumo](#)
- Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al; Children's Oncology Group. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. Leukemia. 2014 Jul;28(7):1467-71. [Resumo](#)
- Richards S, Pui CH, Gayon P, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2013 Feb;60(2):185-95. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Ram R, Gaftan-Gvili A, Vidal L, et al. Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis. Cancer. 2010 Jul 15;116(14):3447-57. [Resumo](#)
- Gupta V, Richards S, Rowe J, et al. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient data meta-analysis. Blood. 2013 Jan 10;121(2):339-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Holtick U, Albrecht M, Chemnitz JM, et al. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 20;(4):CD010189. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. Cancer. 2013 Aug 1;119(15):2728-36. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2013 Apr 18;368(16):1509-18. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, et al. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. J Clin Oncol. 2011 Feb 10;29(5):551-65. [Resumo](#)
- Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2010 Aug;150(4):389-405. [Resumo](#)

Referências

1. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2004 Apr 8;350(15):1535-48. [Resumo](#)
2. Hoelzer D, Gökbuget N, Ottmann O, et al. Acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2002 Jan;(1):162-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)

3. Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia. Mayo Clin Proc. 2005 Nov;80(11):1517-27. [Resumo](#)
4. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukaemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia. 1995 Oct;9(10):1783-6. [Resumo](#)
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016 May 19;127(20):2391-405. [Resumo](#)
6. Haferlach T, Bacher U, Kern W, et al. Diagnostic pathways in acute leukemias: a proposal for a multimodal approach. Ann Hematol. 2007 May;86(5):311-27. [Resumo](#)
7. Grigoropoulos NF, Petter R, Van 't Veer MB, et al. Leukaemia update. Part 1: diagnosis and management. BMJ. 2013 Mar 28;346:f1660. [Resumo](#)
8. Hernandez JA, Land KJ, McKenna RW. Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms. Cancer. 1995;75(suppl 1):381-94. [Resumo](#)
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018 Jan;68(1):7-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: leukemia - acute lymphocytic leukemia (ALL). 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
11. De Keersmaecker K, Marynen P, Cools J. Genetic insights in the pathogenesis of T-cell acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2005 Aug;90(8):1116-27. [Resumo](#)
12. Machatschek JN, Schrauder A, Helm F, et al. Acute lymphoblastic leukemia and Klinefelter syndrome in children: two cases and review of the literature. Pediatr Hematol Oncol. 2004 Oct-Nov;21(7):621-6. [Resumo](#)
13. Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, et al. Leukemia in twins: lessons in natural history. Blood. 2003 Oct 1;102(7):2321-33. [Resumo](#)
14. Snyder DS, Stein AS, O'Donnell MR, et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia secondary to chemoradiotherapy for Ewing sarcoma. Report of two cases and concise review of the literature. Am J Hematol. 2005 Jan;78(1):74-8. [Resumo](#)
15. Koppen IJ, Hermans FJ, Kaspers GJ. Folate related gene polymorphisms and susceptibility to develop childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2010 Jan;148(1):3-14. [Resumo](#)
16. Cox CV, Blair A. A primitive cell origin for B-cell precursor ALL? Stem Cell Rev. 2005;1(3):189-96. [Resumo](#)
17. Randolph TR. Advances in acute lymphoblastic leukemia. Clin Lab Sci. 2004 Fall;17(4):235-45. [Resumo](#)

18. Hoffman R, Shattil SJ, Furie B, et al. Hematology: basic principles and practice. Vol 1. 4th ed. Orlando, FL: Churchill Livingstone / W. B. Saunders; 2005.
19. D'Achille P, Seymour JF, Campbell LJ. Translocation (14;18)(q32;q21) in acute lymphoblastic leukemia: a study of 12 cases and review of the literature. Cancer Genet Cytogenet. 2006 Nov;171(1):52-6. [Resumo](#)
20. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2003 Oct 1;98(7):1337-54. [Resumo](#)
21. Secker-Walker LM, Prentice HG, Durrant J, et al. Cytogenetics adds independent prognostic information in adults with acute lymphoblastic leukaemia on MRC trial UKALL XA. MRC Adult Leukaemia Working Party. Br J Haematol. 1997 Mar;96(3):601-10. [Resumo](#)
22. Groupe Français de Cytogénétique Hematologique. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings outcome. A Collaborative Study of the Groupe Français de Cytogénétique Hematologique. Blood. 1996 Apr 15;87(8):3135-42. [Resumo](#)
23. Wetzler M, Dodge RK, Mrozek K, et al. Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: the cancer and leukemia Group B experience. Blood. 1999 Jun 1;93(11):3983-93. [Resumo](#)
24. Wetzler M, Dodge RK, Mrozek K, et al. Additional cytogenetic abnormalities in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a study of the Cancer and Leukaemia Group B. Br J Haematol. 2004 Feb;124(3):275-88. [Resumo](#)
25. Stock W. Current treatment options for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma. 2010 Feb;51(2):188-98. [Resumo](#)
26. Watanabe K, Minami Y, Ozawa Y, et al. T315I mutation in Ph-positive acute lymphoblastic leukemia is associated with a highly aggressive disease phenotype: three case reports. Anticancer Res. 2012 May;32(5):1779-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Randolph TR. Advances in acute lymphoblastic leukemia. Clin Lab Sci. 2004;17:235-245. [Resumo](#)
28. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2014 Sep 11;371(11):1005-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Boer JM, Koenders JE, van der Holt B, et al. Expression profiling of adult acute lymphoblastic leukemia identifies a BCR-ABL1-like subgroup characterized by high non-response and relapse rates. Haematologica. 2015 Jul;100(7):e261-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Yokota T, Kanakura Y. Genetic abnormalities associated with acute lymphoblastic leukemia. Cancer Sci. 2016 Jun;107(6):721-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Kox C, Zimmermann M, Stanulla M, et al. The favorable effect of activating NOTCH1 receptor mutations on long-term outcome in T-ALL patients treated on the ALL-BFM 2000 protocol can be separated from FBXW7 loss of function. Leukemia. 2010 Dec;24(12):2005-13. [Resumo](#)

32. Mullighan CG, Zhang J, Kasper LH, et al. CREBBP mutations in relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*. 2011 Mar 10;471(7337):235-9. [Resumo](#)
33. Iacobucci I, Lonetti A, Paoloni F, et al. The PAX5 gene is frequently rearranged in BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia but is not associated with outcome. A report on behalf of the GIMEMA Acute Leukemia Working Party. *Haematologica*. 2010 Oct;95(10):1683-90. [Resumo](#)
34. Coyaud E, Struski S, Prade N, et al. Wide diversity of PAX5 alterations in B-ALL: a Groupe Francophone de Cytogenetique Hematologique study. *Blood*. 2010 Apr 15;115(15):3089-97. [Resumo](#)
35. Kuiper RP, Waanders E, van der Velden VH, et al. IKZF1 deletions predict relapse in uniformly treated pediatric precursor B-ALL. *Leukemia*. 2010 Jul;24(7):1258-64. [Resumo](#)
36. Van Vlierberghe P, Palomero T, Khiabanian H, et al. PHF6 mutations in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2010 Apr;42(4):338-42. [Resumo](#)
37. Marks DI, Wang T, Pérez WS, et al. The outcome of full-intensity and reduced-intensity conditioning matched sibling or unrelated donor transplantation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission. *Blood*. 2010 Jul 22;116(3):366-74. [Resumo](#)
38. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: Volume 2. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.
39. Abeloff MD, Armitage J, Niederhuber JE, et al. Clinical oncology. 3rd ed. Vol 1. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2004:3232.
40. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: acute lymphoblastic leukemia [internet publication]. [Texto completo](#)
41. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v69-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Pui CH. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006 Jan;(1):142-6. [Resumo](#)
43. Lavi R, Yarnitsky D, Rowe JM, et al. Standard vs atraumatic Whitacre needle for diagnostic lumbar puncture: a randomized trial. *Neurology*. 2006 Oct 24;67(8):1492-4. [Resumo](#)
44. Arendt K, Demaerschalk BM, Wingerchuk DM, Camann W. Atraumatic lumbar puncture needles: after all these years, are we still missing the point? *Neurologist*. 2009 Jan;15(1):17-20. [Resumo](#)
45. Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, et al. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018 Mar 24;391(10126):1197-1204. [Resumo](#)
46. Rochwerf B, Almenawer SA, Siemieniuk RAC, et al. Atraumatic (pencil-point) versus conventional needles for lumbar puncture: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2018 May 22;361:k1920. [Texto completo](#) [Resumo](#)

47. Ahmed SV, Jayawarna C, Jude E. Post lumbar puncture headache: diagnosis and management. *Postgrad Med J*. 2006 Nov;82(973):713-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Arevalo-Rodriguez I, Ciapponi A, Roqué i Figuls M, et al. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 7;(3):CD009199. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Sancho JM, Ribera JM, Oriol A, et al. Central nervous system recurrence in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: frequency and prognosis in 467 patients without cranial irradiation for prophylaxis. *Cancer*. 2006 Jun 15;106(12):2540-6. [Resumo](#)
50. Bürger B, Zimmermann M, Mann G, et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 15;21(2):184-8. [Resumo](#)
51. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 10;29(5):532-43. [Resumo](#)
52. Inaba H, Pui CH. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2010 Nov;11(11):1096-106. [Resumo](#)
53. Ramanujachar R, Richards S, Hann I, et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: emerging from the shadow of paediatric and adult treatment protocols. *Ped Blood Cancer*. 2006 Nov;47(6):748-56. [Resumo](#)
54. Stock W. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010 Dec;(1):21-9. [Resumo](#)
55. Pui CH, Pei D, Campana D, et al. Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 1;29(4):386-91. [Resumo](#)
56. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2005 Dec 1;106(12):3760-7. [Resumo](#)
57. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood*. 2008 Feb 15;111(4):1827-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al; Adult Leukaemia Working Party, Medical Research Council/ National Cancer Research Institute. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 Trial. *Blood*. 2007 Apr 15;109(8):3189-97. [Texto completo](#) [Resumo](#)

59. Bassen R, Spinelli O, Oldani E, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood*. 2009 Apr 30;113(18):4153-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010 Dec;(1):7-12. [Resumo](#)
61. Patel B, Rai L, Buck G, et al. Minimal residual disease is a significant predictor of treatment failure in non T-lineage adult acute lymphoblastic leukaemia: final results of the international trial UKALL XII/ECOG2993. *Br J Haematol*. 2010 Jan;148(1):80-9. [Resumo](#)
62. Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *Br J Haematol*. 2008 Jun;142(2):227-37. [Resumo](#)
63. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006 Feb 1;107(3):1116-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Beldjord K, Chevret S, Asnafi V, et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014 Jun 12;123(24):3739-49. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Gokbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006 Jan;(1):133-41. [Resumo](#)
66. Dhédin N, Huynh A, Maury S, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015 Apr 16;125(16):2486-96. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Different molecular levels of post-induction minimal residual disease may predict hematopoietic stem cell transplantation outcome in adult Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J*. 2014 Jul 11;4:e225. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. Larson RA. Management of acute lymphoblastic leukemia in older patients. *Semin Hematol*. 2006 Apr;43(2):126-33. [Resumo](#)
69. Pui CH, Evans WH. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006 Jan 12;354(2):166-78. [Resumo](#)
70. Lamanna N, Weiss M. Treatment options for newly diagnosed patients with adult acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Rep*. 2004 Jan;3(1):40-6. [Resumo](#)
71. Cheson BD, Dutcher BS. Managing malignancy-associated hyperuricemia with rasburicase. *J Support Oncol*. 2005 Mar-Apr;3(2):117-24. [Resumo](#)
72. Crichton GL, Estcourt LJ, Wood EM, et al. A therapeutic-only versus prophylactic platelet transfusion strategy for preventing bleeding in patients with haematological disorders after myelosuppressive

- chemotherapy or stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 30;(9):CD010981. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al; TOPPS Investigators. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. N Engl J Med. 2013 May 9;368(19):1771-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
74. Segal BH, Freifeld AG. Antibacterial prophylaxis in patients with neutropenia. J Natl Compr Canc Netw. 2007 Feb;5(2):235-42. [Resumo](#)
75. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol. 2007 Dec 1;25(34):5471-89. [Resumo](#)
76. Kager L, Evans WE. Pharmacogenomics of acute lymphoblastic leukemia. Curr Opin Hematol. 2006 Jul;13(4):260-5. [Resumo](#)
77. Ravandi F. Role of cytokines in the treatment of acute leukemias: a review. Leukemia. 2006 Apr;20(4):563-71. [Resumo](#)
78. Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P, et al. Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. Blood. 2010 Oct 21;116(16):2908-14. [Resumo](#)
79. Asselin BL, Devidas M, Chen L, et al. Cardioprotection and safety of dexrazoxane in patients treated for newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia or advanced-stage lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma: a report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404. J Clin Oncol. 2016 Mar 10;34(8):854-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
80. Rytting ME, Thomas DA, O'Brien SM, et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Münster therapy in adolescents and young adults (AYAs) with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Cancer. 2014 Dec 1;120(23):3660-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. Ribera JM, Ribera J, Genescà E. Treatment of adolescent and young adults with acute lymphoblastic leukemia. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2014 Jul 2;6(1):e2014052. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Ram R, Wolach O, Vidal L, et al. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: systematic review and meta-analysis. Am J Hematol. 2012 May;87(5):472-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Gökbüget N, Beck J, Brandt K, et al. Significant improvement of outcome in adolescents and young adults (AYAs) aged 15-35 years with acute lymphoblastic leukemia (ALL) with a pediatric derived adult ALL protocol; results Of 1529 AYAs in 2 consecutive trials of the German Multicenter Study Group For Adult ALL (GMALL). Blood. Nov 2013;122(21):839. [Texto completo](#)
84. Burke PW, Douer D. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. Acta Haematol. 2014;132(3-4):264-73. [Resumo](#)
85. Rea D, Legros L, Raffoux E, et al; Intergroupe Français des Leucémies Myéloïdes Chronique; Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. High-dose imatinib mesylate combined

- p>with vincristine and dexamethasone (DIV regimen) as induction therapy in patients with resistant Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia and lymphoid blast crisis of chronic myeloid leukemia.
- Leukemia*
- . 2006 Mar;20(3):400-3.
- [Texto completo](#)
- [Resumo](#)
-
86. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 1;27(31):5175-81. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-
87. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al; Children's Oncology Group. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia*. 2014 Jul;28(7):1467-71. [Resumo](#)
-
88. Foà R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011 Dec 15;118(25):6521-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-
89. Kim DY, Joo YD, Lim SN, et al. Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015 Aug 6;126(6):746-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-
90. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood*. 2004 Jun 15;103(12):4396-407. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-
91. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010 Sep 23;116(12):2070-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-
92. Benjamini O, Dumlao TL, Kantarjian H, et al. Phase II trial of hyperCVAD and dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or blast phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2014 Mar;89(3):282-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-
93. Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015 Nov;16(15):1547-55. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-
94. Sasaki K, Jabbour EJ, Ravandi F, et al. Hyper-CVAD plus ponatinib versus hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. *Cancer*. 2016 Dec 1;122(23):3650-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-
95. Rousselot P, Coudé MM, Gokbuget N, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood*. 2016 Aug 11;1208(6):774-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-
96. Maury S, Chevret S, Thomas X, et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Sep 15;375(11):1044-53. [Resumo](#)
-

97. Richards S, Pui CH, Gayon P, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Feb;60(2):185-95. [Texto completo](#) [Resumo](#)
98. Reman O, Pigneux A, Huguet F, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis and/or at first relapse: results from the GET-LALA group. *Leuk Res*. 2008 Nov;32(11):1741-50. [Resumo](#)
99. Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2006 Jul 15;108(2):465-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
100. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol*. 2004 Oct 15;22(20):4075-86. [Resumo](#)
101. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Head DR, et al. Comparison of the L10M consolidation regimen to an alternative regimen including escalating methotrexate/L-asparaginase for adult acute lymphoblastic leukemia: a Southwest Oncology Group Study. *Leukemia*. 2001 Feb;15(2):208-16. [Resumo](#)
102. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2000 Feb;18(3):547-61. [Resumo](#)
103. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 1988 Jan;71(1):123-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
104. Ram R, Gafter-Gvili A, Vidal L, et al. Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2010 Jul 15;116(14):3447-57. [Resumo](#)
105. Egerer G, Goldschmidt H, Zoz M, et al. Autologous bone marrow transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2003 Jan;44(1):9-14. [Resumo](#)
106. Mato AR, Luger SM. Autologous stem cell transplant in ALL: who should we be transplanting in first remission? *Bone Marrow Transplant*. 2006 Jun;37(11):989-95. [Resumo](#)
107. Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 15;22(14):2816-25. [Texto completo](#) [Resumo](#)
108. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis. *Cancer*. 2006 Jun 15;106(12):2657-63. [Texto completo](#) [Resumo](#)
109. Gupta V, Richards S, Rowe J, et al. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient data meta-analysis. *Blood*. 2013 Jan 10;121(2):339-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)

110. Holtick U, Albrecht M, Chemnitz JM, et al. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 20;(4):CD010189. [Texto completo](#) [Resumo](#)
111. Park M, Lee YH. Cord blood transplantation for the treatment of acute leukemia. *Chin Med J (Engl)*. 2013 Feb;126(4):761-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
112. Zhang H, Chen J, Que W. A meta-analysis of unrelated donor umbilical cord blood transplantation versus unrelated donor bone marrow transplantation in acute leukemia patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Aug;18(8):1164-73. [Resumo](#)
113. Kröger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte globulin for prevention of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7;374(1):43-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
114. Thomas DA, Kantarjian H, Smith TL, et al. Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy. *Cancer*. 1999 Oct 1;86(7):1216-30. [Resumo](#)
115. Kantarjian HM, Thomas D, Ravandi F, et al. Defining the course and prognosis of adults with acute lymphocytic leukemia in first salvage after induction failure or short first remission duration. *Cancer*. 2010 Dec 15;116(24):5568-74. [Resumo](#)
116. Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia*. 2007 Sep;21(9):1907-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica*. 2010 Apr;95(4):589-96. [Texto completo](#) [Resumo](#)
118. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2017 Mar 2;376(9):836-47. [Texto completo](#) [Resumo](#)
119. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2013 Aug 1;119(15):2728-36. [Texto completo](#) [Resumo](#)
120. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Advani AS, et al. Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: results from the open-label, randomised, phase 3 INO-VATE study. *Lancet Haematol*. 2017 Aug;4(8):e387-98. [Resumo](#)
121. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2013 Apr 18;368(16):1509-18. [Texto completo](#) [Resumo](#)
122. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Oct 16;371(16):1507-17. [Texto completo](#) [Resumo](#)

123. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Feb 1;378(5):439-48. [Resumo](#)
124. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 1;33(28):3199-212. [Texto completo](#) [Resumo](#)
125. Bhadri VA, Satharasinghe K, Sugo E, et al. Excellent response to dasatinib of childhood Philadelphia positive intracranial acute lymphoblastic leukaemia tumours. *Br J Haematol*. 2011;152:347-349. [Resumo](#)
126. Kako S, Morita S, Sakamaki H, et al. A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. *Leukemia*. 2011 Feb;25(2):259-65. [Resumo](#)
127. Mohty M, Labopin M, Volin L, et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2010 Nov 25;116(22):4439-43. [Resumo](#)
128. Duval M, Klein JP, He W, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 10;28(23):3730-8. [Resumo](#)
129. Raetz EA, Cairo MS, Borowitz MJ, et al; Children's Oncology Group Pilot Study. Chemoimmunotherapy reinduction with epratuzumab in children with acute lymphoblastic leukemia in marrow relapse: a Children's Oncology Group Pilot Study. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 1;26(22):3756-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
130. Raetz EA, Cairo MS, Borowitz MJ, et al. Re-induction chemoimmunotherapy with epratuzumab in relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL): phase II results from Children's Oncology Group (COG) study ADVL04P2. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Jul;62(7):1171-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
131. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018 Apr 5;131(14):1522-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
132. Place AE, Stevenson KE, Vrooman LM, et al. Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native *Escherichia coli* L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Dec;16(16):1677-90. [Resumo](#)
133. Chalandon Y, Schwaller J. Targeting mutated protein tyrosine kinases and their signaling pathways in hematologic malignancies. *Haematologica*. 2005 Jul;90(7):949-68. [Resumo](#)
134. Advani AS, Gundacker HM, Sala-Torra O, et al. Southwest Oncology Group Study S0530: a phase 2 trial of clofarabine and cytarabine for relapsed or refractory acute lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2010 Dec;151(5):430-4. [Resumo](#)

135. Ghanem H, Jabbour E, Faderl S, et al. Clofarabine in leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2010 Feb;3(1):15-22. [Resumo](#)
136. Grigoleit GU, Kapp M, Tan SM, et al. Clofarabine-based salvage chemotherapy for relapsed or refractory acute leukemia before allogeneic stem cell transplantation: results from a case series. *Leuk Lymphoma*. 2009 Dec;50(12):2071-4. [Resumo](#)
137. Sigalas P, Tourvas AD, Moulakakis A, et al. Nelarabine induced complete remission in an adult with refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia: A case report and review of the literature. *Leuk Res*. 2009 Jul;33(7):e61-3. [Resumo](#)
138. Buie L, Epstein SS, Lindley CM. Nelarabine: a novel purine antimetabolite antineoplastic agent. *Clin Therap*. 2007 Sep;29(9):1887-99. [Resumo](#)
139. Thomas DA, Kantarjian HM, Stock W, et al. Phase 1 multicenter study of vincristine sulfate liposomes injection and dexamethasone in adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2009 Dec 1;115(23):5490-8. [Resumo](#)
140. Ferrando A. The role of NOTCH1 signaling in T-ALL. *Hem Am Soc Hematol Educ Program*. 2009 Jan: (1);353-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
141. Weisberg E, Barret R, Liu Q, et al. FLT3 inhibition and mechanisms of drug resistance in mutant FLT3 positive AML. *Drug Resist Updat*. 2009 Jun;12(3):81-9. [Resumo](#)
142. Szczepanek J, Pogorzala M, Konatkowska B, et al. Differential ex vivo activity of bortezomib in newly diagnosed paediatric acute lymphoblastic and myeloblastic leukaemia. *Anticancer Res*. 2010 Jun;30(6):2119-24. [Resumo](#)
143. Messinger Y, Gaynon P, Raetz E, et al. Phase I study of bortezomib combined with chemotherapy in children with relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): a report from the therapeutic advances in childhood leukemia (TACL) consortium. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Aug;55(2):254-9. [Resumo](#)
144. Larson RA. Acute lymphoblastic leukemia: older patients and newer drugs. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:131-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
145. Thomas X, Le QH. Current therapeutic strategies in acute lymphoblastic leukemia in the adult. *Bull Cancer*. 2003 Oct;90(10):833-50. [Resumo](#)
146. Thomas X, Le QH. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*. 2003 Aug;8(4):233-42. [Resumo](#)
147. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, et al. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 10;29(5):551-65. [Resumo](#)
148. Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2010 Aug;150(4):389-405. [Resumo](#)

149. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 1998 Aug 27;339(9):605-15. [Resumo](#)
150. Teachey DT, Hunger SP. Predicting relapse risk in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2013 Sep;162(5):606-20. [Resumo](#)
151. Kebriaei P, Poon LM. The role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of patients with acute lymphoblastic leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2012 Jun;7(2):144-52. [Resumo](#)
152. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, et al. Venous thrombotic complications in adults undergoing induction treatment for acute lymphoblastic leukaemia: results from a meta-analysis. J Thromb Haemost. 2007 Mar;5(3):621-3. [Resumo](#)
153. Abbott LS, Deevska M, Fernandez CV, et al. The impact of prophylactic fresh-frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase. Blood. 2009 Dec 10;114(25):5146-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
154. Grace RF, Dahlberg SE, Neuberg D, et al. The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. Br J Haematol. 2011 Feb;152(4):452-9. [Resumo](#)
155. Qureshi A, Mitchell C, Richards S, et al. Asparaginase-related venous thrombosis in UKALL 2003 - re-exposure to asparaginase is feasible and safe. Br J Haematol. 2010 May;149(3):410-3. [Resumo](#)
156. Patel B, Richards SM, Rowe JM, et al. High incidence of avascular necrosis in adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: a UKALL XII analysis. Leukaemia. 2008 Feb;22(2):308-12. [Resumo](#)
157. Elmantaser M, Stewart G, Young D, et al. Skeletal morbidity in children receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. Arch Dis Child. 2010 Oct;95(10):805-9. [Resumo](#)
158. Egbelakin A, Ferguson MJ, MacGill EA, et al. Increased risk of vincristine neurotoxicity associated with low CYP3A5 expression genotype in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2011 Mar;56(3):361-7. [Resumo](#)
159. Inaba H, Khan RB, Laningham FH, et al. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. Ann Oncol. 2008 Jan;19(1):178-84. [Resumo](#)
160. Panis B, Vlaar AM, van Well GT, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in paediatric leukaemia. Eur J Paediatr Neurol. 2010 Nov;14(6):539-45. [Resumo](#)
161. Vagace JM, Caceres-Marzal C, Jimenez M, et al. Methotrexate-induced subacute neurotoxicity in a child with acute lymphoblastic leukemia carrying genetic polymorphisms related to folate homeostasis. Am J Hematol. 2011 Jan;86(1):98-101. [Resumo](#)
162. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Ponatinib (Iclusig®): reports of posterior reversible encephalopathy syndrome. 11 October 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)

163. El-Shitany NA, Tolba OA, El-Shanshory MR, et al. Protective effect of carvedilol on adriamycin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. J Card Fail. 2012 Aug;18(8):607-13. [Resumo](#)
164. Chow EJ, Asselin BL, Schwartz CL, et al. Late mortality after dexrazoxane treatment: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2015 Aug 20;33(24):2639-45. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Nov 28, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Melissa Ooi, MB BCh, BAO, MRCP(I), FRCPath, PhD

Consultant

Department of Haematology-Oncology, National University Cancer Institute, Singapore

DIVULGAÇÕES: MO declares that she has no competing interests.

Michelle Poon, MBBS, MRCP, FRCPath

Senior Consultant

Department of Haematology-Oncology, National University Cancer Institute, Singapore

DIVULGAÇÕES: None declared.

Esther Chan, MD

Consultant

Department of Haematology-Oncology, National University Cancer Institute, Singapore

DIVULGAÇÕES: EC declares that she has no competing interests.

Chin Hin Ng, MD, MRCP, FRCPath

Consultant

Department of Haematology-Oncology, National University Cancer Institute, Singapore

DIVULGAÇÕES: CHN declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Melissa Ooi, Dr Michelle Poon, Dr Esther Chan, and Dr Chin Hin Ng would like to gratefully acknowledge Dr Arati V. Rao, Dr Matthew Smith, Dr Samer Bleibel, and Dr Robert Leonard, previous contributors to this monograph. AVR, MS, SB, and RL declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Olga Kozyreva, MD

Staff Physician

Department of Hematology and Oncology, New England Medical Center, Tufts University, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: OK declares that she has no competing interests.

Shankaranarayanan Paneesha, MD, MRCP, FRCPath

Consultant Haematologist

Department of Haematology and Stem Cell Transplantation, Heartlands Hospital, Birmingham, UK

DIVULGAÇÕES: SP declares that he has no competing interests.