

# **MURILO CHERMONT AZEVEDO**

Avaliação retrospectiva dos pacientes portadores de leucemia mielóide aguda tratados no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre 1978 e 2007

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Distúrbios do Crescimento Celular, Hemodinâmicos e da Hemostasia

Orientador: Prof. Dr. Pedro Enrique Dorlhiac Llacer

**São Paulo**

**2009**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Azevedo, Murilo Chermont

Avaliação retrospectiva dos pacientes portadores de leucemia mielóide aguda tratados no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre 1978 e 2007 / Murilo Chermont Azevedo. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Distúrbios do Crescimento Celular, Hemodinâmicos e da Hemostasia.

Orientador: Pedro Enrique Dorlhiac Llacer.

Descritores: 1.Leucemia mielóide aguda 2.Prognóstico 3.Análise citogenética  
4.Citarabina/uso terapêutico 5.Análise de sobrevida

USP/FM/SBD-503/09

# DEDICATÓRIA

---

Ao meu pai; o maior incentivador e exemplo, que através de mim vivencia as poucas realizações que a vida não lhe permitiu.

À minha mãe; pelo maior amor possível de se ter.

À Patrícia Ishak; pelo amor incondicional, cumplicidade e compreensão nos momentos em que estive ausente.

# AGRADECIMENTOS

---

Ao Dr. Pedro Enrique Dorlhiac Llacer, Orientador no sentido mais amplo do termo, pela confiança de que sozinho eu pudesse concluir um projeto desta magnitude. Esta tese representa a continuação natural de sua Livre-Docência, defendida em 1995.

Ao Dr. Dalton de Alencar Fischer Chamone, pelo incentivo para a realização deste estudo e pelos valiosos conselhos.

À Silmara e Terezinha, pela amizade, gentileza e auxílio durante estes 4 anos.

À Angélica e Rose, sempre solícitas.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico do HCFMUSP, principalmente Clarice, Sandra e Tomé, pela agilidade e colaboração durante a consulta dos mais de 600 prontuários.

Aos amigos do Laboratório de Imunopatologia, Graciela, Carla, Adriano, Dona Lucila, Dra. Juliana Pereira e Dra. Gracia Martinez, pelo apoio e interesse nos meses em que estive conciliando a tese com o aprendizado da Imunofenotipagem.

À Patrícia Ferreira, do Laboratório de Citogenética, pela grande ajuda com os cariótipos.

Ao Dr. Israel Bendit, Dra. Monika Conchon e mais uma vez Dra. Gracia Martinez, pelas considerações feitas e que em muito contribuíram para o resultado final.

A todos os Médicos Assistentes da Hematologia, que desempenharam papel fundamental na minha formação.

A todos que de alguma maneira participaram e que porventura eu tenha esquecido de mencionar aqui.

# EPÍGRAFE

---

*"Somente a consciência individual do agente dá testemunho dos atos sem testemunha, e não há ato mais desprovido de testemunha externa do que o ato de conhecer."*

*(Olavo de Carvalho)*

### **Normatização Adotada**

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento da confecção desta tese:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. de Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

# SUMÁRIO

---

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA .....	1
1.1	Introdução .....	2
1.2	Histórico e Considerações Gerais .....	3
1.3	Aspectos Epidemiológicos .....	6
1.4	Etiologia .....	8
1.4.1	Compostos Químicos e Drogas .....	9
1.4.2	Tabagismo .....	10
1.4.3	Radiação Ionizante .....	11
1.4.4	Fatores Genéticos e Cromossômicos .....	11
1.4.5	Vírus .....	12
1.5	Classificação das Leucemias Mielóides Agudas .....	12
1.6	Preditores de Resposta e Fatores Prognósticos .....	20
1.6.1	Aspectos Clínicos .....	20
1.6.2	Aspectos Citogenéticos e Moleculares .....	22
1.7	Manifestações Clínicas .....	32
1.8	Diagnóstico Laboratorial .....	35
1.8.1	Morfologia .....	35
1.8.2	Imunofenotipagem .....	36
1.8.3	Citogenética e Biologia Molecular .....	37
1.9	Tratamento das Leucemias Mielóides Agudas .....	38
1.9.1	Leucemias Mielóides Agudas Não Promielocíticas .....	38
1.9.2	Leucemias Mielóides Agudas em Idosos .....	43
1.9.3	Leucemias Promielocíticas Agudas .....	46
2	OBJETIVOS .....	49
3	MÉTODOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	51
4	RESULTADOS .....	60
4.1	Características Clínicas e Demográficas dos Pacientes .....	61
4.2	Índices .....	65
4.2.1	Remissão Completa .....	65
4.2.2	Óbito nos Primeiros 30 Dias da Quimioterapia .....	67
4.2.3	Recidiva da Doença .....	69
4.2.4	Refratariedade Primária .....	69
4.3	Análise Univariada de Sobrevida .....	70
4.3.1	Todos os Pacientes .....	70
4.3.2	Leucemias Mielóides Agudas Não Promielocíticas .....	74
4.3.3	Leucemias Mielóides Agudas Promielocíticas .....	78

4.3.4	Idade.....	82
4.3.5	Positividade dos Blastos para Peroxidase.....	86
4.3.6	Prognóstico Citogenético.....	90
4.3.7	Protocolo de Tratamento, todas as Leucemias Mielóides Agudas.....	94
4.3.8	Protocolo de Tratamento, Leucemias Mielóides Agudas Não Promielocíticas.....	100
4.3.9	Protocolo de Tratamento, Leucemias Promielocíticas Agudas, de acordo com o uso de ATRA.....	106
4.3.10	Classificação FAB.....	110
4.3.11	Consolidação com Altas Doses de Citarabina.....	116
4.3.12	Origem da Leucemia.....	122
4.4	Análise Multivariada de Sobrevida.....	126
4.4.1	Sobrevida Global.....	126
4.4.2	Sobrevida Livre de Doença.....	126
4.4.3	Sobrevida Livre de Eventos.....	127
5	DISCUSSÃO.....	128
5.1	Características Clínicas e Demográficas dos Pacientes.....	129
5.2	Índices.....	131
5.2.1	Remissão Completa.....	131
5.2.2	Óbito nos Primeiros 30 Dias da Quimioterapia.....	134
5.2.3	Recidiva da Doença.....	135
5.2.4	Refratariedade Primária.....	135
5.3	Análise Univariada de Sobrevida.....	135
5.3.1	Aspectos Gerais.....	135
5.3.2	Idade.....	136
5.3.3	Positividade dos Blastos para Peroxidase.....	137
5.3.4	Prognóstico Citogenético.....	138
5.3.5	Protocolo de Tratamento.....	138
5.3.6	Protocolo de Tratamento, Leucemias Promielocíticas Agudas, de acordo com o uso de ATRA.....	139
5.3.7	Classificação FAB.....	141
5.3.8	Consolidação com Altas Doses de Citarabina.....	141
5.3.9	Origem da Leucemia.....	143
5.4	Análise Multivariada de Sobrevida.....	144
5.4.1	Sobrevida Global.....	144
5.4.2	Sobrevida Livre de Doença.....	145
5.4.3	Sobrevida Livre de Eventos.....	146
6	CONCLUSÕES.....	147
7	REFERÊNCIAS.....	149



## LISTA DE TABELAS

---

Tabela 1 - Classificação FAB das Leucemias Mielóides Agudas .....	15
Tabela 2 - Classificação WHO das Leucemias Mielóides Agudas ...	19
Tabela 3 - Correlações entre Subtipos Morfológicos de LMA e Translocações Cromossômicas Recorrentes .....	23
Tabela 4 - Fatores Prognósticos em Leucemias Mielóides Agudas .....	31
Tabela 5 - Achados cariotípicos em pacientes do HCFMUSP com o diagnóstico de LMA, entre 1996 e 2007 .....	62
Tabela 6 - Características Clínicas e Demográficas dos Pacientes .....	64
Tabela 7 - Remissão Completa, por Protocolo .....	65
Tabela 8 - Distribuição da idade, positividade para peroxidase, prognóstico citogenético, protocolo de tratamento, uso de ATRA, classificação FAB e origem dos pacientes, segundo a remissão completa .....	66
Tabela 9 - Óbito nos Primeiros 30 Dias da QT, por Protocolo .....	67
Tabela 10 - Distribuição da idade, positividade para peroxidase, prognóstico citogenético, protocolo de tratamento, uso de ATRA, FAB e origem dos pacientes, segundo óbito nos primeiros 30 dias da QT .....	68
Tabela 11 - Dados de Sobrevida de Todos os Pacientes .....	70
Tabela 12 - Sobrevida dos Pacientes com Leucemias Mielóides Agudas Não Promielocíticas .....	74
Tabela 13 - Sobrevida dos Pacientes com Leucemias Promielocíticas Agudas .....	78

Tabela 14 - Sobrevida, de Acordo com a Idade.....	82
Tabela 15 - Sobrevida, de Acordo com a Positividade dos Blastos para Peroxidase .....	86
Tabela 16 - Sobrevida, de Acordo com o Prognóstico Citogenético .....	90
Tabela 17 - Sobrevida Global, de Acordo com o Protocolo de Tratamento.....	94
Tabela 18 - Sobrevida Livre de Doença, de Acordo com o Protocolo de Tratamento.....	95
Tabela 19 - Sobrevida Livre de Eventos, de Acordo com o Protocolo de Tratamento.....	96
Tabela 20 - Sobrevida Global das LMA Não Promielocíticas, de Acordo com o Protocolo de Tratamento .....	100
Tabela 21 - Sobrevida Livre de Doença das LMA Não Promielocíticas, de Acordo com o Protocolo de Tratamento.....	101
Tabela 22 - Sobrevida Livre de Eventos das LMA Não Promielocíticas, de Acordo com o Protocolo de Tratamento.....	102
Tabela 23 - Sobrevida das Leucemias Promielocíticas Agudas, de Acordo com o uso de ATRA.....	106
Tabela 24 - Sobrevida Global, de Acordo com a Classificação FAB .....	110
Tabela 25 - Sobrevida Livre de Doença de Acordo com a Classificação FAB.....	111
Tabela 26 - Sobrevida Livre de Eventos de Acordo com a Classificação FAB.....	112
Tabela 27 - Sobrevida, de Acordo com a Consolidação com Altas Doses de Citarabina.....	117
Tabela 28 - Sobrevida, de Acordo com a Origem da Leucemia Mielóide Aguda .....	122

## Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

