

**ESTUDO REFERENCIAL DE UM PROTOCOLO QUIMIOTERÁPICO PARA  
LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA INFANTIL***REFERENTIAL STUDY OF A CHEMOTHERAPY PROTOCOL FOR ACUTE  
LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN CHILDHOOD*Marcelino Oliveira Cazé<sup>1</sup>, Denise Bueno<sup>2</sup>, Maria Elisa Ferreira dos Santos<sup>3</sup>**RESUMO**

O objetivo deste estudo foi o de avaliar o protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância (GBTLI-99), um dos protocolos para leucemia linfocítica aguda (LLA) utilizados atualmente no Hospital de Clínicas de Porto Alegre fazendo sua comparação com a bibliografia existente, procurando também encontrar indicações sobre uma ordem específica de administração de medicamentos. A metodologia empregada foi a de revisão bibliográfica sobre o tema "Protocolo de Leucemia Linfocítica Aguda Infantil" fundamentando-se em pesquisas na base de dados PubMed, Science Direct, Literatura Latino Americana e do Caribe (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), através das seguintes palavras chaves: leucemia linfocítica aguda, protocolos quimioterápicos, ordem de infusão de antineoplásicos, acute lymphoblastic leukemia, acute lymphocytic leukemia, oncology, drug scheduling. Além dos dados bibliográficos houve a comparação ao protocolo atual utilizado. Na revisão realizada não foram encontradas instruções específicas quanto à ordem ou horário para infusão dos medicamentos. No protocolo avaliado, as mesmas instruções não foram identificadas havendo apenas um cronograma dos antineoplásicos administrados a cada dia. Podemos concluir que através da comparação do protocolo GBTLI-99 com a literatura científica atual, foi possível verificar que os medicamentos utilizados e as fases da terapia são similares aos recomendados por outros protocolos terapêuticos, obtendo taxas adequadas de remissões. Quanto à ordem preferencial de administração de medicamentos, não foram encontrados estudos que mostrem evidências de uma terapêutica otimizada.

**Palavras-chave:** *Leucemia linfocítica aguda; antineoplásicos; quimioterapia; protocolo terapêutico; oncologia*

**ABSTRACT**

The aim of this study was to evaluate the protocol of the Brazilian Treatment Group for Leukemias in Childhood (GBTLI-99), one of the protocols for acute lymphoblastic leukemia (ALL) currently used in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre making its comparison with the existing literature, searching also for information about a specific order of drug administration. The methodology was to review the literature on the topic "Protocol of Childhood Acute Lymphocytic Leukemia" based on research in PubMed, Science Direct, Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS) and Scientific Electronic Library Online (SciELO) by the following key words: acute lymphocytic leukemia, chemotherapy protocols, order of infusion of anticancer drugs, acute lymphoblastic leukemia, oncology, drug scheduling. In addition to bibliographic data, we made a comparison with the current protocol used. In the review conducted there were no specific instructions regarding the order or schedule infusion of drugs. In the evaluated protocol the same instructions were not identified, with only a timeline of antineoplasics administered every day. We can conclude that protocol GBTLI-99 compares to current scientific literature, regarding the drugs used and the stages of therapy, obtaining adequate rates of remissions. As for the preferred order of administration of medications, there are no studies that show evidence of an optimized scheme.

**Keywords:** *acute lymphocytic leukemia; anticancer drugs; chemotherapy; therapeutic protocol; oncology*

*Rev HCPA 2010;30(1):5-12*

A leucemia linfocítica aguda (LLA) é uma neoplasia maligna originada por sucessivos defeitos genéticos em células sanguíneas progenitoras da linhagem linfóide, fazendo com que essas células precursoras se multipliquem profusamente, sem qualquer tipo de controle de autorrenovação ou de diferenciação, originando células leucêmicas chamadas de linfoblastos (1,2). A LLA origina-se de uma única célula progenitora "danificada"; isso é evidenciado por estudos que mostram as mesmas anormalidades cromossômicas em grupos discretos de populações de células leucêmicas (1). A consequência da proliferação indiscriminada é a supressão da hematopoiese normal, devido ao acúmulo de linfo-

blastos que substituem as células normais do sangue. Geralmente há comprometimento extenso da medula óssea e do sangue periférico, e não raro há infiltração de tecidos extramedulares, especialmente testículos e o sistema nervoso central (3).

No Brasil, estima-se que surjam 375.420 novos casos de câncer em toda a população a cada ano, no biênio 2010-2011, excluindo-se os tumores de pele não-melanomas (4). Partindo desta aproximação, o número de novos casos em crianças e adolescentes de até 18 anos para o mesmo período deve ser de 9386 ocorrências (4), uma vez que o câncer infanto-juvenil (até 19 anos de idade) é raro, sendo responsável por 2

1. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

2. Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Faculdade de Farmácia, UFRGS.

3. Serviço de Farmácia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Contato:** Denise Bueno. E-mail: denise.bueno@ufrgs.br (Porto Alegre, RS, Brasil)

a 3% dos tumores malignos (5). No Brasil, as leucemias são as neoplasias mais frequentes em crianças e adolescentes, respondendo por 29% dos tumores (5). Em 2005, as mortes por câncer nesta faixa etária responderam por 8% de todos os óbitos, sendo a segunda causa de morte neste grupo etário (5). A LLA é o câncer mais comum em crianças (6). Representa 75% de todas as leucemias agudas infantis, e seu pico de prevalência é de crianças entre 2 a 5 anos de idade (1,7,8). Oitenta e cinco por cento dos casos pertencem ao subtipo de células-B precursoras, 1 a 2% são do subtipo células-B maduras e o restante é do tipo LLA de células-T, que apresenta maior resistência ao tratamento padrão (6). Ocorre com frequência discretamente maior em meninos e crianças de raça branca (7). É uma doença primária, sendo raros os casos onde ocorre como neoplasia secundária (7,9).

Os avanços na remissão e sobrevida dos pacientes infantis estão associados a constantes aperfeiçoamentos nos protocolos terapêuticos utilizados mundialmente e representam um dos grandes marcos da moderna onco-hematologia pediátrica (10). O progresso no desenvolvimento de novos medicamentos e protocolos terapêuticos levou a uma taxa de sobrevida de cerca de 80% (1). Parte deste sucesso deve-se à estratificação dos pacientes em diferentes grupos de risco, com consequente adequação do tratamento. Em virtude do estreito índice terapêutico dos medicamentos antineoplásicos utilizados, a farmacodinâmica e a farmacocinética foram áreas essenciais para o melhoramento da farmacoterapia da LLA, pois fornecem dados essenciais para avaliar a necessidade de modificações nos protocolos a serem feitas antes ou durante sua aplicação, evitando toxicidade excessiva e aumentando a eficácia do tratamento (11).

A necessidade de utilizar uma quantidade elevada de medicamentos adicionados durante as diversas etapas do tratamento torna necessário avaliar-se as interações potenciais diretas entre os medicamentos ou os possíveis efeitos sinérgicos e/ou antagonísticos ligados à sua administração. Por exemplo, estudos pré-clínicos demonstram diferença ordem-dependente na interação entre os antineoplásicos paclitaxel e cisplatina. Quando o paclitaxel é administrado antes, há uma interação aditiva, sinérgica. De maneira inversa, a administração de paclitaxel após a cisplatina sinaliza uma relação antagonística (11). Outro exemplo destacado é a administração sequencial de fludarabina e citarabina, utilizada no tratamento de pacientes recidivantes de leucemia mielóide aguda (LMA). A administração inicial de fludarabina promove um efeito sinérgico por aumentar a concentração do metabólito ativo da citarabina, que é infundida posteriormente, no interior das células (12).

O protocolo recomendado pelo Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia na Infância (GBTLI-99) para crianças portadoras de Leucemia Linfocítica Aguda, na sua atualização de dezembro/2001, tem sido um dos protocolos utilizados pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) para tratar pacientes acometidos por esta neoplasia. Este protocolo utiliza uma classificação de pacientes baseada no risco de recidiva da doença, de acordo com parâmetros hematológicos e fatores genéticos, e o tratamento é diferenciado para cada grupo de risco (13).

Este estudo objetivou fazer uma breve revisão da atual terapia da LLA, citando os medicamentos utilizados no protocolo GBTLI-99 e relacionando-os com achados na literatura científica atual para avaliar se o protocolo está atualizado em relação aos medicamentos utilizados e da forma como os mesmos estão sendo administrados. Além disso, o trabalho buscou indicações de uma ordem preferencial de administração dos medicamentos quimioterápicos quando estes são aditivados de forma simultânea.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A revisão bibliográfica sobre o tema "Protocolo de Leucemia Linfocítica Aguda Infantil" fundamentou-se em pesquisas na base de dados PubMed, Science Direct, LILACS e SciELO, através das seguintes palavras chaves: leucemia linfocítica aguda, protocolos quimioterápicos, ordem de infusão de antineoplásicos, acute lymphoblastic leukemia, acute lymphocytic leukemia, oncology, drug scheduling.

Foram utilizados os seguintes critérios para escolha de artigos de revisão da LLA: abrangência de 10 anos (1999-2009), priorizando-se artigos que discutissem pontualmente aspectos ligados à patofisiologia e características clínicas da doença, como fatores genéticos, parâmetros para diagnóstico, fatores de estratificação de risco, dentre outros. Foram excluídos dos resultados artigos que discutissem outras doenças secundárias à leucemia.

Foram feitos também cruzamentos dos nomes dos medicamentos com palavras-chaves, utilizando-se o operador booleano "AND" nas pesquisas, para restringir a amplitude dos resultados. Os termos empregados foram drug interactions, anticancer drug, drug metabolism, antineoplastic agent, toxicity, pharmacokinetic interactions, pharmacodynamic interactions. Para a pesquisa destes artigos, foi utilizada uma abrangência de 10 anos (1999-2009), aumentando-se este prazo em mais 3 anos, quando os resultados não foram considerados satisfatórios. Foi dada preferência a artigos atualizados de revisão

são das propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos medicamentos utilizados no protocolo e sua utilização na LLA e artigos com relatos de ensaios clínicos multicêntricos randomizados ou metanálises sobre a utilização destes medicamentos, quando possível. Excluíram-se os artigos que tratassem exclusivamente sobre o mecanismo de ação dos medicamentos, sem uma aplicação na leucemia, bem como estudos detalhados de interações com receptores e similares, estudos *in vitro* ou com culturas de células.

### PROTOCOLO GBTLI-99

Foi realizado um levantamento de dados dos antineoplásicos utilizados no protocolo GBTLI-99, no que se refere a suas características farmacológicas, ordem de aditivação dos medicamentos e a atualizações relatadas na literatura científica quando da utilização de mais de um medicamento simultaneamente.

O protocolo utilizado pelo HCPA é o definido pelo Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância – GBTLI-LLA99, atualizado em 12 de dezembro de 2001. Neste protocolo, os pacientes são distribuídos em dois grupos de risco, de acordo com achados diagnósticos e fatores de prognóstico, citados anteriormente. Os grupos são assim divididos:

**Grupo de baixo risco:** idade maior ou igual a 1 ano e menor que 9 anos; leucometria menor que 50000/mm<sup>3</sup> ao diagnóstico e menor que 5000/mm<sup>3</sup> no dia 7 de tratamento; ausência de blastos periféricos e baixo comprometimento medular no dia 14 de tratamento, com medula

M1 (medula com baixa contagem de células leucêmicas) no dia 28 da indução; se houver presença de comprometimento do sistema nervoso central (SNC) ao diagnóstico, deve haver ausência de blastos no exame de líquido cefalorraquidiano do dia 14 de tratamento.

**Grupo de alto risco:** idade menor que 1 ano e maior ou igual a 9 anos; leucometria maior que 50000/mm<sup>3</sup> ao diagnóstico; respondedores lentos ao tratamento (contagem de leucócitos maior ou igual a 5000/mm<sup>3</sup> no dia 7; presença de blastos leucêmicos no sangue periférico no dia 14 ou comprometimento medular extenso no dia 14; evidência de acometimento leucêmico extramedular ao final da indução.

Pacientes de baixo risco que durante o tratamento tenham requisitos para inclusão no grupo de alto risco devem ser mudados de grupo. O esquema de medicamentos e doses para o grupo de baixo e alto risco estão representados nos quadros 1 e 2. As doses dos componentes da quimioterapia intratecal estão apresentadas na tabela 1.

**Tabela 1** – Doses dos componentes da combinação MADIT ajustadas à idade dos pacientes.

	Idades			
	< 1 ano	1-3 anos	3-8 anos	> 9 anos
Metotrexato (mg)	8	10	12	15
Citarabina (mg)	16	20	24	30
Dexametasona	2 mg/m <sup>2</sup> com máximo de 2 mg			

MADIT = metotrexato, citarabina e dexametasona administrados intratecalmente

**Quadro 1** - Medicamentos e doses especificadas no protocolo GBTLI-99 para o tratamento de pacientes de LLA com baixo risco de recaída.

ETAPA (DURAÇÃO)	MEDICAMENTOS (DOSES)	
Indução da remissão (4 semanas)	Prednisona (40 mg/m <sup>2</sup> /dia) Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /sem) L-asparaginase (5000 UI/m <sup>2</sup> /dia) Daunorubicina (25 mg/m <sup>2</sup> /semana) MADIT	
Consolidação da remissão (2 semanas)	Ciclofosfamida (1 g/m <sup>2</sup> /dose) Citarabina (75 mg/m <sup>2</sup> /dose) 6-Mercaptopurina (50 mg/m <sup>2</sup> /dia) MADIT	
Intensificação (8 semanas)	Metotrexato (2 g/m <sup>2</sup> /dose) 6-Mercaptopurina (50 mg/m <sup>2</sup> /dia) MADIT	
Consolidação tardia (8 semanas)	Dexametasona (6 mg/m <sup>2</sup> /dia) Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dose) Doxorrubicina (30 mg/m <sup>2</sup> /dose) L-asparaginase (5000 UI/m <sup>2</sup> /dose) Ciclofosfamida (1 g/m <sup>2</sup> /dose) Tioguanina (60 mg/m <sup>2</sup> /dia) MADIT	
Manutenção (1 ano e meio - pacientes são aleatoriamente colocados em um dos grupos)	GRUPO 1 6-Mercaptopurina (50 mg/m <sup>2</sup> /dia) + metotrexato (25 mg/m <sup>2</sup> /dose) contínuos  Pulsos de vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia) + dexametasona (4mg/m <sup>2</sup> /dia) MADIT	GRUPO 2 6-Mercaptopurina (100 mg/m <sup>2</sup> /dia) + metotrexato (200 mg/m <sup>2</sup> ) intermitentes  Pulsos de vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia) + dexametasona (4mg/m <sup>2</sup> /dia) MADIT

GBTLI = Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância;

MADIT = combinação de metotrexato, citarabina e dexametasona administrada intratecalmente

**Quadro 2** - Medicamentos e doses especificadas no protocolo GBTLI-99 para o tratamento de pacientes de LLA com alto risco de recaída.

ETAPA (DURAÇÃO)	MEDICAMENTOS (DOSES)	
Indução da remissão (4 semanas – pacientes são aleatoriamente colocados em um dos grupos)	GRUPO A Prednisona (40mg/m <sup>2</sup> /dia) Vincristina (1,5mg/m <sup>2</sup> /sem) L-asparaginase (5000 UI/m <sup>2</sup> /dia) Daunorrubicina (25 mg/m <sup>2</sup> /dose) MADIT	GRUPO B Prednisona (40 mg/m <sup>2</sup> /dia) Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /sem) L-asparaginase (5000 UI/m <sup>2</sup> /dia) Daunorrubicina (35 mg/m <sup>2</sup> /dose) Metotrexato (1 g/m <sup>2</sup> /dose) MADIT
Consolidação – Bloco A (1 semana)	Metotrexato (2 g/m <sup>2</sup> /dose) Tioguanina (100 mg/m <sup>2</sup> /dia) Citarabina (2 g/m <sup>2</sup> /dose) Ciclofosfamida (200 mg/m <sup>2</sup> ) MADIT	
Consolidação – Bloco B (1 semana)	Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dose) Metotrexato (2 g/m <sup>2</sup> /dose) 6-Mercaptopurina (150 mg/m <sup>2</sup> /dia) Citarabina (2 g/m <sup>2</sup> /dose) MADIT	
Intensificação (8 semanas)	Dexametasona (6 mg/m <sup>2</sup> /dia) Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dose) Doxorrubicina (30 mg/m <sup>2</sup> /dose) L-asparaginase (5000 UI/m <sup>2</sup> /dose) Ciclofosfamida (1 g/m <sup>2</sup> /dose) Citarabina (75 mg/m <sup>2</sup> /dose) Tioguanina (60 mg/m <sup>2</sup> /dia) MADIT	
Consolidação – Bloco C (1 semana)	Metotrexato (2 g/m <sup>2</sup> /dose) 6-Mercaptopurina (150 mg/m <sup>2</sup> /dia) Etopósido (150 mg/m <sup>2</sup> /dia) Citarabina (2 g/m <sup>2</sup> /dose)	
Consolidação – Bloco D (1 semana)	Ifosfamida (1,8 g/m <sup>2</sup> /dia) Etopósido (150 mg/m <sup>2</sup> /dia) MADIT	
Consolidação tardia (8 semanas)	Dexametasona (6 mg/m <sup>2</sup> /dia) Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dose) Doxorrubicina (30 mg/m <sup>2</sup> /dose) L-asparaginase (5000 UI/m <sup>2</sup> /dose) Ciclofosfamida (1 g/m <sup>2</sup> /dose) Citarabina (75 mg/m <sup>2</sup> /dose) Tioguanina (60 mg/m <sup>2</sup> /dia) MADIT	
Manutenção (1 ano e meio)	6-Mercaptopurina (50 mg/m <sup>2</sup> /dia) + metotrexato (25 mg/m <sup>2</sup> /dose) contínuos  Pulsos de vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /sem) + dexametasona (4 mg/m <sup>2</sup> /dia)  MADIT	

GBTLI = Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância

MADIT = combinação de metotrexato, citarabina e dexametasona administrada intratecalmente

No Brasil, na década de 80, Brandalise et al. deram início ao primeiro protocolo brasileiro para o tratamento da LLA infantil, formando-se assim o Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda na Infância (GBTLI-LLA80). Desde então, três estudos multicêntricos foram realizados e concluídos (GBTLI-82, 85 e 93), e um está em andamento (GBTLI-LLA99), observando-se uma crescente probabilidade de cura para a criança portadora de LLA no Brasil, com curvas de sobrevida livre de eventos para todos os grupos de risco que saíram de 50% no GBTLI-LLA80 para índices de 70% no GBTLI-LLA93 (13). Resultados analisa-

dos recentemente mostram que o uso do protocolo GBTLI-LLA-99 produziu uma taxa de remissão de 95,3%, uma taxa de sobrevida geral de 88,1% e uma sobrevida livre de eventos em cinco anos de 80,2% (14).

O regime de tratamento GBTLI-LLA99 também possui o objetivo de estudar algumas situações específicas que possam contribuir para a melhora das chances de cura dos pacientes. Uma delas é a comparação entre a administração de MTX de forma intermitente ou contínua durante a fase de manutenção. Mostrou-se que pacientes que recebem o medicamento de forma intermitente possuem uma melhor sobre-

vida livre de eventos e apresentam menor toxicidade hepática, hematológica ou de SNC (14).

No protocolo não existem instruções específicas quanto à ordem ou horário para infusão dos medicamentos, quando estes são administrados simultaneamente, apenas um cronograma dos antineoplásicos administrados diariamente.

### COMPARAÇÃO COM OUTROS PROTOCOLOS

A terapia de indução da remissão, tanto no protocolo para o grupo de baixo risco de recaída quanto para o grupo de alto risco utiliza uma combinação de prednisona, vincristina, L-asparaginase, daunorrubicina e a infusão intratecal combinada de metotrexato, citarabina e dexametasona. O grupo holandês Dutch Child Oncology Group (DCOG), que utiliza em seu protocolo dexametasona ao invés de outros corticosteróides, mostrou a ocorrência de uma alta taxa de sobrevida livre de eventos em pacientes de baixo risco e um aumento significativo da mesma para pacientes de alto risco em comparação com protocolos anteriores (15). Isto foi atribuído às características farmacológicas da dexametasona, como maior fração livre no plasma e melhor penetração na barreira hematoencefálica. Porém foi observada uma elevação de mortes relacionadas ao tratamento, geralmente por infecções e complicações decorrentes da terapia com dexametasona (15), limitando sua utilização.

A utilização de prednisona em combinação com L-asparaginase também tem sido relacionada com aumento no caso de eventos trombóticos em crianças com LLA. Em crianças com fatores de risco protrombóticos, essa combinação foi relacionada com um possível aumento do risco de trombose (16). Uma explicação para esse risco pode estar no fato de que ao diagnóstico, crianças com leucemia têm produção de trombina elevada, e que a asparaginase e os corticosteróides induzem um "estado hipercoagulável", suprimindo a produção de anticoagulantes naturais, como antitrombina e plasminogênio (17). O fato de que os eventos trombóticos se desenvolvem durante o tratamento e não estão presentes ao diagnóstico sugerem que a quimioterapia tem papel significativo na promoção desses eventos. Supõe-se que a administração dos dois medicamentos em separado pode diminuir o risco e que este é menor quando o corticosteróide utilizado é a dexametasona (16).

A L-asparaginase está presente em diversos protocolos espalhados pelo mundo e é presença comum na fase de indução da terapia. Possui a vantagem de ter baixo efeito mielossupressor e de distúrbios gastrintestinais em comparação com outros agentes utilizados na LLA. Sua inclusão no tratamento aumentou imensa-

mente o número de pacientes que entraram em remissão (18). Entretanto, sua alergenicidade é motivo de preocupação e modificações que diminuam seu perfil de hipersensibilidade têm sido exploradas, como a pegasparaginase. Esta última mostra um melhor perfil de imunogenicidade, alta eficiência e menor número de administrações (uma a cada duas semanas, ao contrário de duas a três vezes por semana para a asparaginase tradicional) (19), embora seu custo maior dificulte a popularização de sua implantação nos protocolos. A via intramuscular é a mais indicada para sua administração, por possuir menor risco de reações alérgicas, de acordo com dados levantados durante consulta ao Centro de Informações sobre Medicamentos do HCPA (20). Relatos de toxicidade, como por exemplo, uma possível interação contribuindo para eventos trombóticos quando em combinação com prednisona (como já discutido anteriormente), distúrbios da coagulação, inibição de síntese protéica no fígado e pancreatite também têm sido documentados (19).

A vincristina está presente em quase todos os protocolos de LLA infantil. Seu grande limitante de utilização é a neurotoxicidade baseada na dose, desencadeando episódios de polineuropatia. Estudos recentes mostram que a vincristina pode atuar diminuindo a cardiotoxicidade da doxorubicina, de acordo com estudos em modelos experimentais (21).

A daunorrubicina está relacionada a um elevado índice de cardiotoxicidade, tanto aguda quanto crônica, exigindo grandes cuidados preventivos quando da sua administração, como limitação da dose cumulativa e o tempo de duração da infusão (22); não há um consenso quanto a esta duração, mas estudos recentes sugerem que a citotoxicidade é a mesma para infusões de daunorrubicina com duração de 1 ou 24 horas, permitindo a mesma eficácia com menor risco de toxicidade quando da infusão mais prolongada (23); além disso, uma metanálise com estudos randomizados indicou que a infusão durante 6 horas ou mais de duração minimiza a chance de insuficiência cardíaca e dano cardíaco subclínico (24). O uso de antraciclinas nos protocolos tem sido colocado em cheque, visto que as mortes resultantes dos efeitos adversos acabariam por compensar a maior sobrevida livre de eventos e seu potencial de promover menor recidiva na medula óssea (25) e sugerem que apenas uma classe selecionada de pacientes deve usar antraciclinas (6,25).

O uso da combinação MADIT (metotrexato, citarabina e dexametasona intratecal) é recomendado para a profilaxia e tratamento da leucemia no SNC e está presente em quase todas as etapas do protocolo estudado. A administração pela via intratecal permite que esta combinação atinja o líquido cérebro-espinhal (FCE). Atualmente admite-se que a administração de

quimioterapia intratecal tripla pode substituir a radioterapia cranial (6), mesmo em crianças com alto risco (26). Esta via de administração requer cuidados mais específicos. Citarabina e metotrexato possuem longos tempos de meia-vida no FCE e devem ter suas doses ajustadas quando o paciente também fizer uso destes mesmos medicamentos sistemicamente, evitando assim eventos ligados à toxicidade destes agentes. Além disso, há relatos de neurotoxicidade relacionados à administração de quimioterapia intratecal, como lesões na coluna espinhal, convulsões e encefalopatia. Estas complicações são mais comuns em pacientes recebendo metotrexato e citarabina combinadamente (27).

A adoção de uma fase de consolidação durante o tratamento, com o uso de medicamentos como citarabina, ciclofosfamida e etopósido mostrou melhorar as chances de sucesso da terapia de crianças com LLA (28). Para a citarabina a concentração ideal no plasma deve ficar em torno de 15 a 20  $\mu$ M, o que maximiza a produção do metabólito ativo intracelular (29). Quanto a ciclofosfamida, alguns estudos sugerem que pacientes com alto risco de recaída utilizem a ciclofosfamida preferencialmente, enquanto outros defendem o seu uso em todos os pacientes independentemente do risco. A ifosfamida, um isômero estrutural da ciclofosfamida, tem sido usada em alguns protocolos. A utilização de um regime de administração fracionado, com doses a cada 12 horas, pode evitar saturação enzimática e tornar-se mais vantajoso. Estudos mais aprofundados no sentido de encontrar um regime de administração ideal devem ser realizados (29). Já para o etopósido, sugere-se que a infusão seja feita por pelo menos 30 minutos, para evitar hipotensão e bradicardia (30). Raros são os estudos que tratam da otimização deste medicamento no tratamento da LLA, sendo necessário obter maiores informações nesse sentido. Além disso, sabe-se que crianças que recebem etopósido durante o tratamento correm o risco de desenvolver leucemia secundária (29,30)

A introdução do metotrexato nos protocolos fez a taxa de sobrevivência de 1 ano aumentar consideravelmente, permanecendo desde então como um agente fundamental no tratamento da LLA. Atua sinergicamente com a 6-mercaptopurina, sendo esta combinação o tratamento padrão para a etapa de manutenção da LLA. Um estudo recente demonstrou que a combinação metotrexato/6-mercaptopurina é superior a um regime multimedamentoso e pode aumentar a taxa de cura de pacientes de alto risco (31). Por razões ainda não identificadas, a administração de 6-mercaptopurina à noite parece ser mais eficaz do que pela manhã. (6). A dose e duração do tratamento combinado

desses dois medicamentos podem influenciar no aparecimento de novas neoplasias (32).

No protocolo estudado, pulsos de dexametasona e vincristina são feitos durante a etapa de manutenção. Uma metanálise com participação de 5659 crianças mostrou que a realização de pulsos de vincristina mais prednisona ou prednisolona melhorou a taxa de sobrevivência livre de eventos, enquanto o uso da vincristina associada à dexametasona não mostrou diferença significativa. A revisão ressalta, entretanto, que nenhum dos dois procedimentos pareceu alterar a sobrevivência geral de maneira clara (33). Outro estudo, multicêntrico randomizado, com 3109 crianças mostrou que para pacientes com risco intermediário de recidiva, este procedimento não causou nenhuma diferença no tempo de sobrevivência em longo prazo, quando comparado com o grupo controle. O estudo sugere que pacientes que não são de alto risco não devem receber estes pulsos, e este deve ser reservado para pacientes de alto risco ou protocolos que não possuem uma fase de reindução (34).

Em relação à ordem preferencial de infusão, existe uma rotina de enfermagem do hospital em questão para administrar os medicamentos da fase de indução do protocolo estudado: a asparaginase é injetada primeiro, para que se possa avaliar a ocorrência de reação de hipersensibilidade. Em seguida é feita a infusão de vincristina, e por último administra-se a daunorubicina. É observado um intervalo de 2 horas entre a administração dos dois primeiros medicamentos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da comparação do protocolo GBTLI-99 com a literatura científica atual, foi possível verificar que os medicamentos utilizados e as fases da terapia são similares aos recomendados por outros protocolos terapêuticos, obtendo taxas adequadas de remissões. Quanto à ordem preferencial de administração de medicamentos, não foram encontrados estudos que mostrem evidências de uma ordem sequencial. Uma vez que não há evidências na literatura científica que apoiem a ordem de infusão empregada pelo setor de enfermagem, estudos futuros poderão dar continuidade ao já realizado no intuito de proposição para uma rotina otimizada para esta equipe.

## REFERÊNCIAS

1. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Lancet*. 2008;371:1030-43.
2. Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins & Cotran – Fundamentos de Patologia: Bases Patológicas das Doenças. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.

3. Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. Fundamentos em Hematologia. Tradução da 5ª edição. Porto Alegre: Artmed; 2008.
4. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Gráfica Flama, 2009.
5. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica. Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Rio de Janeiro: Gráfica Esdeva, 2008.
6. Pieters R, Carrol WL. Biology and Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin N Am*. 2008;55:1-20.
7. Onciu M. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2009;23:655-74.
8. Chan KW. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Probl Pediatr*. 2002;32:40-9.
9. Hijiya N, Ness KK, Ribeiro RC, Hudson MM. Acute Leukemia as a Secondary Malignancy in Children and Adolescents. *Cancer*. 2009;115:23-35.
10. Burke GAA, Estlin EJ, Lowis SP. The role of pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in the planning of protocols for the treatment of childhood cancer. *Cancer Treat Rev*. 1999;25:13-27.
11. Shah MA, Schwartz GK. The relevance of drug sequence in combination chemotherapy. *Drug Resist Updat*. 2000;3:335-56.
12. Vidarsson B, Abonour R, Williams EC, Woodson RD, Turman NJ, Kim K et al. Fludarabine and cytarabine as a sequential infusion regimen for treatment of adults with recurrent, refractory or poor prognosis acute leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2001;41:321-31.
13. Portal Oncopediatria [Online]. [2009?] [citado em 26 Set 2009]. Disponível em: [URL:http://www.oncopediatria.org.br/portal/artigos/profissionais/protocolos/lla99.jsp](http://www.oncopediatria.org.br/portal/artigos/profissionais/protocolos/lla99.jsp)
14. Brandalise, SR. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. *J Clin Oncol*. 2007;(25):9512, No. 18S.
15. Veerman AJ, Kamps WA, van den Berg H, van den Berg E, Bökkerink JPM, Bruin MCA et al. Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997-2004). *Lancet Oncol*. 2009;10:957-66.
16. Athale UH, Chan AKC. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Part II. Pathogenesis of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: effects of the disease and therapy. *Thromb Res*. 2003;111:199-212.
17. Nowak-Göttl U, Kenet G, Mitchell LG. Thrombosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: epidemiology, aetiology, diagnosis, prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;22:103-14.
18. Piatkowska-Jakubas B, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, Adamczyk-Cioch M, Czyz A, Lech-Maranda E. et al. Use of L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the Polish Adult Leukemia Group. *Pol Arch Med Wewn*. 2008;118:664-9.
19. Narta UK, Kanwar SS, Azmi W. Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;61:208-21.
20. Centro de informações sobre medicamentos – Hospital de Clínicas de Porto Alegre [resposta em 09 de abril de 2010]. Disponível em: [URL:http://www.hcpa.ufrgs.br/content/view/16/38/](http://www.hcpa.ufrgs.br/content/view/16/38/)
21. Chatterjee K, Zhang J, Tao R, Honbo N, Karliner JS. Vincristine attenuates doxorubicin cardiotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;373:555-60.
22. Simunek T, Sterba M, Popelova O, Adamcova M, Hrdina R, Gersl V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Rep*. 2009;61:154-71.
23. Escherich G, Göbel U, Jorch N, Spaar HJ, Janka-Schaub GE. Daunorubicin-induced cell kill with 1-hour versus 24-hour infusions: a randomized comparison in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Klin Paediatr*. 2007;219:134-8.
24. Van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD005008.
25. Yetgin S, Obek NY, Masera G, Valsecchi MG, Dacou-Voutetakis, Loening L et al. Beneficial and harmful effects of anthracyclines in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Hematol*. 2009;145:376-88.
26. Lin WY, Liu HC, Yeh TC, Wang LY, Liang DC. Triple Intrathecal Therapy Without Cranial Irradiation for Central Nervous System Preventive Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:523-7.
27. Kwong YL, Yeung DYM, Chan JCW. Intrathecal chemotherapy for hematologic malignances: drugs and toxicities. *Ann Hematol*. 2009;88:193-201.
28. Chessels JM, Bailey C, Richards SM. Intensification of treatment and survival in all children with lymphoblastic leukaemia: results of UK Medical Research Council trial UKALL X. Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *Lancet*. 1995;345:143-8.
29. Estlin EJ, Yule SM, Lowis SP. Consolidation therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: clinical and cellular pharmacology of cytosine arabinoside, epipodophyllotoxins and cyclofosfamide. *Cancer Treat Rev*. 2001;27:339-50.

30. Brunton LL, Parker KL, Blumenthal DK, Buxton ILO, editores. Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. 1 ed. McGraw-Hill Professional, 2007.
31. Schieglow K, Heyman M, Kristinsson J, Mogensen UB, Rosthøj S, Vettenranta K et al. Oral Methotrexate/6-mercaptopurine may be Superior to a Multidrug LSA2L2 Maintenance Therapy for Higher Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Results From the NOPHO ALL-92 Study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31:385-92.
32. Schmieglow K, Al-Modhwahi I, Andersen MK, Behrendtz M, Forestier E, Hasle H et al. Methotrexate/6-mercaptopurine maintenance therapy influences the risk of a second malignant neoplasm after childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the NOPHO ALL-92 study. *Blood.* 2009;113:6077-84.
33. Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia Collaborative Group (CALLCG). Systematic review of the addition of vincristine plus steroid pulses in maintenance treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia - an individual patient data meta-analysis involving 5659 children. *Br J Haematol.* 2010;[Epub ahead of print].
34. Conter V, Valsecchi MG, Silvestri D, Campbell M, Dibar E, Magyarosy E et al. Pulses of vincristine and dexamethasone in addition to intensive chemotherapy for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a multicentre randomized trial. *Lancet.* 2007;369:123-31.

*Recebido: 15/12/09*

*Aceito: 18/03/10*