



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE – *CAMPUS* CUITÉ
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA**

FRANCISCO ANDERSON SILVA DE OLIVEIRA

**ANÁLISE DA ALTERAÇÃO DE ÍNCIDES DE HEMOGRAMAS DE
PACIENTES COM LEUCEMIA LINFÓIDE CRÔNICA: UMA
REVISÃO**

CUITÉ – PB

2018

FRANCISCO ANDERSON SILVA DE OLIVEIRA

**ANÁLISE DA ALTERAÇÃO DE ÍNDICES DE HEMOGRAMA DE
PACIENTES COM LEUCEMIA LINFÓIDE CRÔNICA: UMA
REVISÃO**

- Monografia apresentado ao Curso Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande – CES, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon.

CUITÉ – PB

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes CRB 15 256

O48a Oliveira, Francisco Anderson Silva de.

Análise da alteração de índices de hemogramas de pacientes com leucemia linfóide crônica: uma revisão. / Francisco Anderson Silva de Oliveira. Cuité: CES, 2018.

40 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2018.

Orientador: Carlos Márcio Moura Ponce de Leon.

1. Hemograma. 2. Alterações. 3. Leucócitos. 4. Linfócitos.
I. Título.

Biblioteca do CES UFCG

CDU 616.15

“Nunca ande pelo caminho traçado, pois ele só conduz até onde os outros já foram.”

(Alexandre Graham Bell)

FRANCISCO ANDERSON SILVA DE OLIVEIRA

**ANÁLISE DA ALTERAÇÃO DE ÍNDICES DE HEMOGRAMAS DE
PACIENTES COM LEUCEMIA LINFÓIDE CRÔNICA: UMA
REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso Bacharelado em Farmácia, da universidade Federal de Campina Grande, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 13/03/2018

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon - Orientador

Prof. Dr. Egberto Santos Carmo - Examinador
(Suplente: Wylly Araújo de Oliveira)

Profa. Dra. Maria Emília da Silva Menezes - Examinadora
(Suplente: Francinalva Dantas Medeiros)

Cuité – PB

2018

Dedico:

*Para Nivaldo Batista de Oliveira e Maria do Socorro Silva de Oliveira,
por todo o amor e sentido dado à minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por até aqui nesta jornada ter me abençoado e iluminado em todas as ações e caminhos trilhados, sem a proteção dele, certamente nenhum êxito seria possível em minha vida.

Sou grato ao meu orientador professor Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon por toda ajuda não só neste projeto, mas em minha formação profissional e valores pessoais, com toda sua trajetória, conhecimento e experiências. Além de um grande professor, amigo, conselheiro. A professora Dra. Maria Emília da Silva Menezes e ao professor Dr. Egberto Santos Carmo, por aceitarem participar deste capítulo final em minha jornada como aluno do curso Bacharelado em Farmácia, uma exímia profissional, um incontestável profissional, e acima de tudo, grandíssimos amigos que quero levar para o resto da vida.

Agradeço a todos os professores do Curso Bacharelado em Farmácia do CES – UFCG, por todos os ensinamentos e valores profissionais e pessoais, levarei para a vida inteira tudo o que foi repassado.

Aos meus pais, Nivaldo Batista de Oliveira e Maria do Socorro Silva de Oliveira, por todo os ensinamentos desde criança até adulto, por todas as palavras ditas, valores, amor e criação. Sem dúvidas eu não teria chegado até aqui em minha jornada se não fossem as presenças e a força destes dois seres iluminados em minha vida. Agradeço aos meus irmãos Antonio Neto e Analyanne Oliveira por toda confiança e segurança transmitida ao longo do curso e da vida.

Agradeço aos meus amigos de convivência diária, Jorge Paulo, Moisés Vagner, Dijaci Santos, Jackson Santos, Natália Oliveira, Jonas Medeiros, Mateus Santana, Thaislanio Alves, César Máximo, por sempre acompanharem de perto a minha luta e nunca me deixarem desanimar, sempre incentivando e mostrando que a simplicidade é maior do que qualquer outro valor.

Agradeço a todos os funcionários do CES, por demonstrarem sempre alegria e disposição em desenvolverem suas funções, isso é sem dúvidas marcante, impressionante e inspirador, ver pessoas trabalhando para trazer um lindo ambiente e bem-estar aos estudantes.

RESUMO

A leucemia linfóide crônica (LLC) acontece por conta de estímulos no processo de hematopoese, que irão fazer com que ocorra a produção desordenada e descontrolada de linfócitos, causando acúmulo desta célula no sangue do paciente, gerando problemas secundários como anemia, trombocitopenia, redução da imunidade, a partir da redução de outros índices. O hemograma é importante para o diagnóstico e acompanhamento do paciente ao longo do tratamento, por ser utilizado para avaliar a evolução do paciente. Levando em consideração esta situação, houve o objetivo de pesquisar, mostrar alterações nos resultados de hemogramas de pacientes portadores de LLC e expor a importância que tem este exame. Para realizar esta revisão literária sistemática, foram feitas pesquisas de artigos, manuais, periódicos, teses que abordam sobre o tema em questão, entre 2003 e 2017 utilizando sites de referência (Scielo, Lilacs, Pubmed), no qual foram encontrados 44 artigos de relevância, 15 que abordam o tema especificamente e 4 com rotinas completas de pacientes portadores de LLC. Depois de comparar estudos, rotinas de pacientes antes e após o término do tratamento, foi visto que em resposta ao tratamento quimioterápico, os pacientes sofreram reduções na quantidade de leucócitos, linfócitos e alterações de outros índices importantes como: hemácias, hemoglobina e plaquetas, resultando em casos de anemia e trombocitopenia em estudos abordados. Foi possível concluir que os pacientes portadores de LLC citados tiveram frequentes alterações em seus índices, e foi comprovada a importância da realização de hemogramas periodicamente, por causa da constante análise da evolução do quadro clínico e efetividade do tratamento no paciente, através do comparativo entre as rotinas.

Palavras-chave: LLC, hemograma, alterações, índices, leucócitos, linfócitos.

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia (LLC) occurs due to stimuli in the process of hematopoiesis, which will cause uncontrolled and uncontrolled production of lymphocytes, causing accumulation of this cell in the patient's blood, generating secondary problems such as anemia, thrombocytopenia, immunity, from the reduction of other indices. The hemogram is important for the diagnosis and follow-up of the patient throughout the treatment, because it is used to evaluate the evolution of the patient. Taking into account this situation, there was the objective of researching, showing changes in the results of hemograms of patients with LLC and explaining the importance of this test. In order to carry out this systematic literary review, articles, manuals, periodicals, theses that deal with the subject in question were carried out between 2003 and 2017 using reference sites (SciELO, Lilacs, Pubmed), in which 44 articles of relevance were found, 15 that address the topic specifically and 4 with complete routines of patients with LLC. After comparing studies, patient routines before and after the end of treatment, it was observed that in response to chemotherapy, patients experienced reductions in leukocytes, lymphocytes and changes in other important indices such as red blood cells, hemoglobin and platelets, resulting in cases of anemia and thrombocytopenia in the studies studied. It was possible to conclude that patients with LLC had frequent changes in their indexes, and it was confirmed the importance of performing hemograms periodically, because of the constant analysis of the evolution of the clinical picture and effectiveness of the treatment in the patient, through the comparison between the routines.

Key words: LLC, blood count, changes, index, leukocytes, lymphocytes

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Etapas do ciclo celular.....	16
FIGURA 2: Crescimento de um tumor maligno.....	17
FIGURA 3: Processo de hematopoese.....	18

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Valores normais: série leucocitária em adultos.....	21
TABELA 2: Valores de referência do hemograma em adultos.....	22
TABELA 3: Valores críticos do hemograma.....	23
TABELA 4: Critérios da pesquisa.....	25
TABELA 5: Variação de leucócitos.....	26
TABELA 6: Redução de linfócitos.....	27
TABELA 7: Valores de hemácias.....	28
TABELA 8: Notificação de plaquetas.....	30
TABELA 9: Comparativo: antes do tratamento Vs depois do tratamento..	31

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1: Comparativo entre hemoglobina.....30

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CES – Centro de Educação e Saúde

CHCM – Concentração de hemoglobina corpuscular média

DNA – Ácido desoxirribonucleico

FA – Fase Acelerada

HB – Hemoglobina

HCM – Hemoglobina corpuscular média

IBMTR – International Bone Marrow Transplant Registry

INCA – Instituto Nacional do Câncer

LLC – Leucemia Linfóide Crônica

MDACC – MD Anderson Cancer Center

MS – Ministério da Saúde

NK – Natural Killer

OMS – Organização Mundial da Saúde

RDW – Red cell distribution width (Amplitude de Distribuição dos eritrócitos)

UFCG – Universidade Federal de Campina Grande

VCM – Volume Corpuscular Médio

SBAC – Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVOS.....	15
2.1. Objetivo geral.....	15
2.2. Objetivos específicos.....	15
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
3.1. Fisiopatologia do câncer.....	16
3.2. Leucemias.....	19
3.2.1. Leucemia Linfóide Crônica.....	19
3.3. Exames laboratoriais realizados.....	19
3.4. Epidemiologia.....	20
3.5. Principais tipos de tratamentos.....	20
3.5.1. Quimioterapia.....	20
3.5.2. Radioterapia.....	21
3.6. Análise dos índices de hemograma.....	21
3.7. Alterações dos índices de hemograma.....	23
4. METODOLOGIA.....	25
4.1. Desenho do estudo.....	25
4.2. População do estudo.....	25
4.3. Etapas da pesquisa.....	25
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	26
6. CONCLUSÃO.....	34
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	

1. INTRODUÇÃO

A leucemia linfóide crônica (LLC) é uma doença idiossincrática, que está diretamente ligada com a hematopoese, sendo caracterizada pela multiplicação descontrolada da quantidade de leucócitos no sangue, gerando a partir disso o aumento e acúmulo na quantidade de linfócitos. O seu curso clínico é heterogêneo, podendo o paciente sobreviver de meses até anos, sendo que cerca de 70% dos pacientes apresentam-se assintomáticos ao diagnóstico (VASCONCELOS, 2005; RIBEIRO, 2010).

A LLC é uma doença que acomete mais a população idosa, tendo isso em vista, existem alternativas de tratamento, dentre elas as mais comuns são: quimioterapia e radioterapia. Para que estes tipos de tratamentos possam ser realizados, sempre é necessário que o paciente tenha uma regularidade em sua rotina de exames, como hemogramas e exames bioquímicos, para que através da análise dos resultados destes exames o profissional tenha conhecimento da evolução do paciente e da viabilidade do indivíduo ser submetido a novas seções do tratamento (VENDRAMINI et al., 2010; GOZZO et al., 2011; BRASIL, 2016).

O hemograma é requerido para estes pacientes tendo em conta o contexto clínico em que ocorre desde o momento do diagnóstico até o tratamento do paciente. Este exame possui ampla importância no tratamento e acompanhamento, mesmo depois de diagnosticada a patologia. A partir do hemograma será possível analisar como está a evolução do paciente mediante o tratamento que seja realizado, através da análise dos índices do paciente em comparação aos valores de referência (GONÇALVES et al., 2009; BENTO et al., 2012; ZHANG et al., 2017).

Os resultados do hemograma de pacientes com LLC comumente podem vir atestando quadros como: anemia, que se trata da redução da concentração de hemácias e hemoglobina no sangue do paciente, tornando-o incapaz de ser submetido a todos os procedimentos; leucocitose, a qual é caracterizada pelo aumento da quantidade de leucócitos circulantes, tornando o paciente propenso a infecções; plaquetopenia, na qual ocorre diminuição da quantidade de plaquetas gerando problemas como dificuldade de coagulação e conseqüentemente possíveis casos de hemorragia (JUNIOR, 2008; ÁVILA; SOARES; SILVA, 2013; TOBIAS et al., 2016).

A característica principal nas rotinas de hemogramas dos pacientes portadores de LLC é o aumento do número de leucócitos, especialmente linfócitos. Por se tratar de uma doença de curso heterogêneo, há casos constatados nos quais, o paciente pode vir a

óbito não necessariamente por causa da doença, mas de complicações secundárias que se instauram, como por exemplo anemia (RIBEIRO, 2010; BRITO et al., 2012).

O presente trabalho trata-se de uma revisão literária, feito através de pesquisas bibliográficas, buscando-se fichas de acompanhamento e resultados de hemogramas de pacientes portadores de LLC, com o objetivo de comparar achados entre autores, analisando e comparando a evolução das variáveis dos pacientes em questão.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Pesquisar alterações nos resultados dos hemogramas de pacientes portadores de LLC.

2.2. Objetivos específicos

Mostrar alterações que possam acontecer nos índices dos hemogramas de pacientes portadores de LLC.

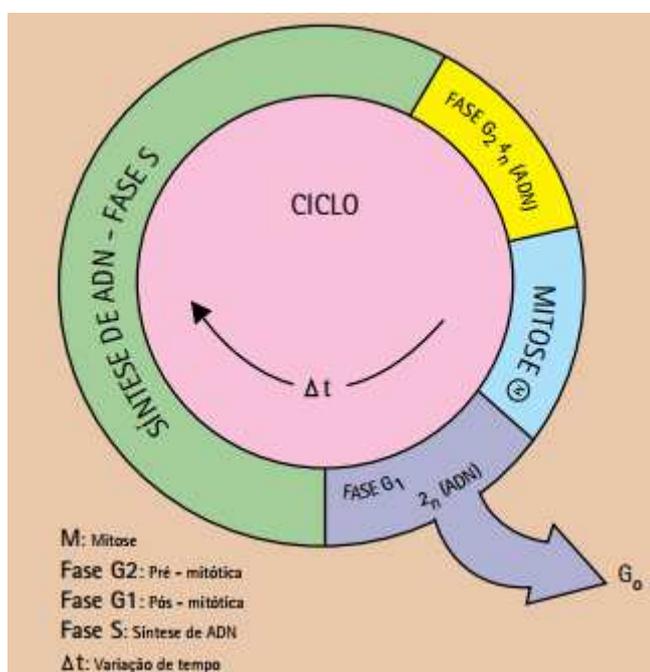
Expor a importância que possui o hemograma para a submissão do paciente às alternativas de tratamento da LLC.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Fisiopatologia do câncer

O processo de divisão celular (FIGURA 1) possui cinco fases: G1, S, G2, M, G0. A fase g1 (ou pré-sintética), há a síntese de DNA por mobilização das bases púricas e pirimídicas, fosfatos e riboses, para a síntese de nucleotídeos e de aminoácidos, para a síntese de proteínas, inclusive de enzimas. Na fase S, uma proteína desencadeante é produzida para fazer a interação entre o DNA e a enzima duplicase de DNA ocorrendo duplicação deste. Na fase G2 (ou pré-mitótica), a síntese de DNA está completa e os cromossomos, em número dobrado, serão rearranjados, na fase M (correspondente à mitose). Os cromossomos irão se movimentar e ocorrerá a clivagem da célula em duas células-filhas. Dependendo das suas funções, estas células podem morrer, entrar novamente no ciclo celular (Fase G1) ou passar para a fase G0. Durante a fase G0, as células apresentam menor atividade metabólica, considerado período de repouso (BRASIL, 2008; ABBAS et al., 2010; MONTENEGRO; BACCHI; BRITO, 2010; KUMAR et al., 2013).

FIGURA 1: Etapas do ciclo celular.

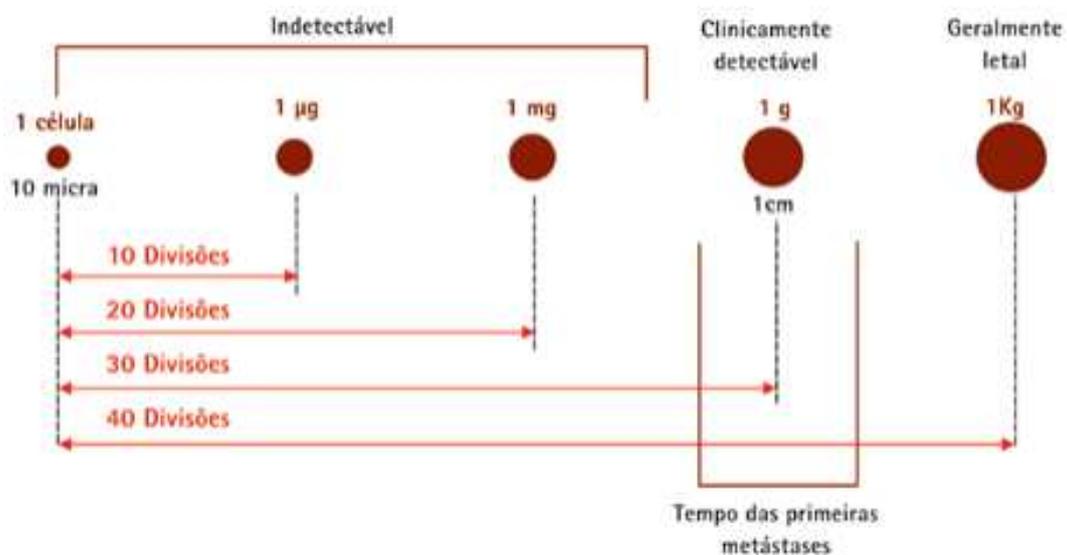


Fonte: BRASIL, 2008.

As células malignas possuem a propriedade de se proliferarem em tecidos normais, formando tumores secundários que podem causar problemas nos tecidos afetados. Estes problemas geralmente se manifestam em proporção ao tempo de crescimento do tumor no tecido afetado. Este processo de deslocamento de células cancerígenas de um determinado local para outro, implicando na formação de um novo tumor neste local é conhecido como metástase (SOARES et al., 2009; PIACENTINI; MENEZES, 2012).

As células defeituosas passam pelo processo de divisão celular de forma descontrolada, gerando assim um aumento da massa e tamanho do tecido que foi afetado (caracterizando o nome Tumor). Geralmente demoram anos para que sejam descobertos e quando isso acontece, pode ser mediante algum problema de saúde que poderá desencadear os primeiros sintomas gerando a suspeita de anormalidade, necessitando de exames específicos para a detecção do tumor. (FIGURA 2) O tumor demora a crescer a ponto de se tornar detectável, dificultando o seu diagnóstico (MONTENEGRO; BACCHI; BRITO, 2010; BENTO et al., 2012; CARDARELLI et al., 2016).

FIGURA 2: Crescimento de um tumor maligno.



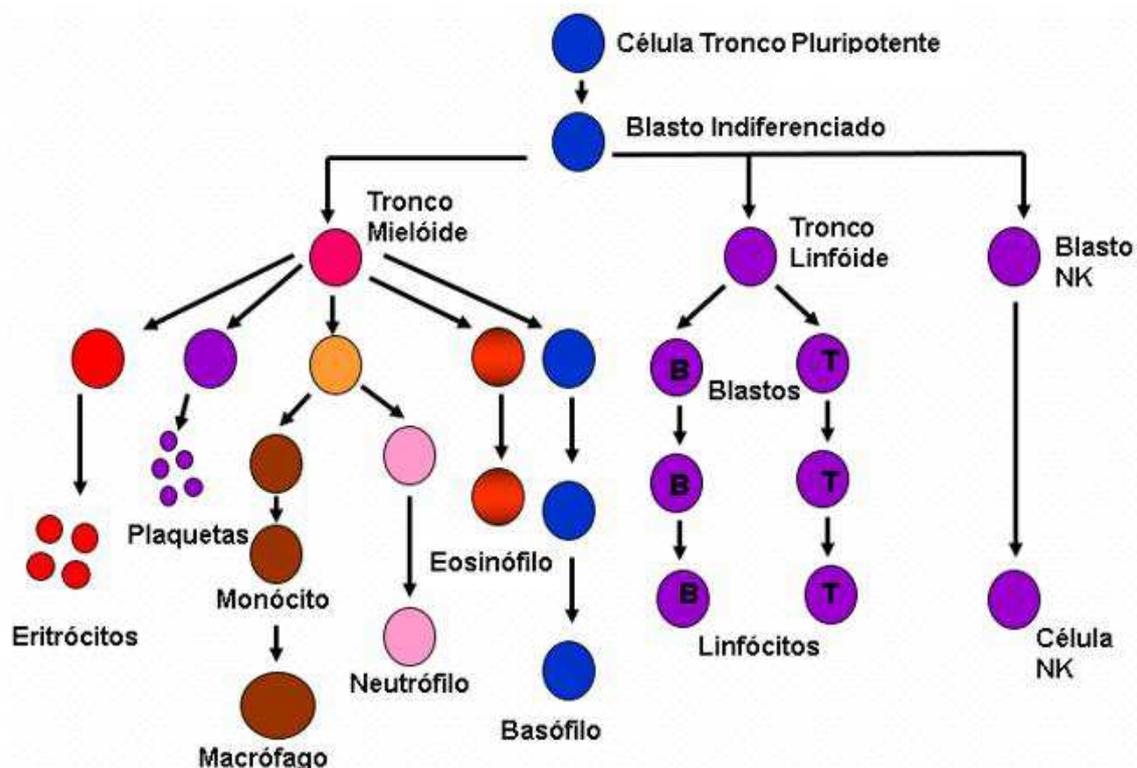
Fonte: BRASIL, 2008.

Os tumores malignos apresentam duas propriedades: invasão dos tecidos circunvizinhos e comprometimento a distância conhecido por metástase. Metástase é

o comprometimento por parte de um tumor que se dissemina, invadindo e infiltrando os tecidos próximos com suas células tumorais, ao longe deste processo, fatores mecânicos e imunológicos devem ser superados para que as células se instalem em novos órgãos e tenham crescimento autônomo em relação ao seu local de origem (BRASIL, 2008; BENTO et al., 2012; COMIN et al., 2017).

O processo de hematopoese (FIGURA 3) inicia a partir de uma célula tronco pluripotente, que sofrerá estímulos de fatores e hormônios, e a partir destes estímulos irá se diferenciar em blasto indiferenciado, que também através de estímulos se diferencia em: tronco mielóide e tronco linfóide. A célula tronco mielóide passará por processos de divisão e maturação, gerando eritrócitos, plaquetas, monócito, neutrófilo, eosinófilo, basófilo; e a tronco linfóide irá se diferenciar em linfócitos B, linfócitos T e células NK (natural killer) (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

FIGURA 3: Processo de hematopoese.



Fonte: Hoffbrand; Moss, 2013.

3.2. Leucemias

Leucemia trata-se de um tipo de câncer, que afeta os leucócitos (célula da série branca do sangue), tem seu início na medula óssea, podendo se espalhar para todo o corpo. É caracterizada pelo aumento na quantidade de leucócitos do paciente, que acaba prejudicando ou impedindo a produção de hemácias, abrindo portas para outras complicações como anemia. Os leucócitos possuem vários subtipos de células: linfócitos, neutrófilos, eosinófilos, monócitos, basófilos. Estas células são mais comuns de se detectar em hemogramas, a partir disto, dependendo da célula atingida, haverá variação em cada tipo de leucemia (ABBAS et al., 2010; THOM et al., 2014; BURNATT et al., 2017; VALERO et al., 2017).

3.2.1. Leucemia linfóide crônica

A LLC é uma síndrome mieloproliferativa crônica, de etiologia pouco conhecida, que têm por característica o acúmulo de quantidade anormal de linfócitos que não possuem funcionalidade no sangue, inicialmente o paciente pode apresentar ausência de sintomas. A doença possui curso clínico variável e pode ser porta para novos problemas, por conta da possibilidade de acumular linfócitos em outras regiões do corpo, aumentando a possibilidade de desencadear desregulação em outros órgãos (CARVALHO et al., 2003; GONÇALVES et al., 2009; RIBEIRO, 2010; MARQUES et al., 2017).

3.3. Exames laboratoriais realizados

Hemograma é um dos exames mais solicitados, devido a ênfase no diagnóstico e na verificação dos índices: hemácias, leucócitos, linfócitos, plaquetas, hemoglobina, e análise microscópica dos elementos sanguíneos do paciente, para detectar possíveis casos de anisocitose, anemia, leucopenia, trombocitopenia, presença de células de linhagem jovem, ajudando a direcionar de forma melhor as alternativas de tratamento e intervenção do profissional com o paciente (BRASIL, 2008; BENTO et al., 2012).

Bioquímica (ureia, creatinina, potássio, AST e ALT, proteínas totais e frações, bilirrubina total e frações), para avaliar o desempenho de órgãos (fígado e rins) atingidos pelo tratamento (BENTO et al., 2012).

3.4. Epidemiologia

O número de casos novos de leucemia estimado para o Brasil no ano de 2016 é de 5.540 casos em homens e 4.530 em mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, a leucemia em homens é a sexta mais frequente causa na região norte; nas regiões Nordeste e Sudeste ocupam a nona posição. Para as mulheres é a sétima mais frequente na região Norte e a oitava na região Sul (BRASIL, 2016).

3.5. Principais tipos de tratamento

3.5.1. Quimioterapia

A quimioterapia é, dentre as modalidades de tratamento, a que possui maior índice de cura para muitos tumores, incluindo os mais avançados, além de ser a forma de tratamento que mais aumenta a sobrevida dos portadores de câncer. Quase todos os quimioterápicos exercem toxicidade sobre a formação de tecidos hematopoiéticos, sendo classificados como mielossupressores ou mielotóxicos, e é esta toxicidade mais importante relacionada ao uso destas drogas. A sua consequência imediata é a incapacidade que a medula óssea tenha, para repor os elementos figurados do sangue circulante, aparecendo assim a leucopenia, a trombocitopenia e a anemia (SCHEINBERG, 2011; ÁVILA; SOARES; SILVA, 2013; TOBIAS et al., 2016).

Embora esses agentes sejam projetados para localizar e eliminar as células neoplásicas, seus efeitos citotóxicos, frequentemente, afetam as células normais, resultado em eventos adversos indesejados. Mesmo os medicamentos mais recentes e as novas variações de combinações apresentam propriedades adversas, seja em maior ou menor grau (GOZZO et al., 2011).

Em casos de LLC, é possível que sejam utilizados medicamentos muito potentes para combater a doença, a administração dos medicamentos é feita em ciclos (período de tratamento e período de descanso). Os medicamentos utilizados, geralmente são: ciclofosfamida, clorambucila, vincristina e voxorrubicina. A partir disto, o paciente também sofrerá reações secundárias: enjojo, diarreia, alteração no paladar, boca seca, fraqueza e tontura (BENTO et al., 2012).

3.5.2. Radioterapia

A radioterapia é um método de tratamento local, pode ser indicada de forma exclusiva ou associada aos outros métodos terapêuticos. Em combinação com o procedimento cirúrgico, tanto de forma pré, per ou pós-operatória. Também indicada antes, durante ou logo após a quimioterapia. A radioterapia pode ser radical ou curativa, quando se busca a cura total do tumor; remissiva, quando o objetivo é apenas redução tumoral; profilática, quando se busca a remissão de sintomas tais como a dor intensa, sangramento e compressão de órgãos (BRASIL, 2008; POLATO et al., 2013).

Os efeitos adversos relacionados ao tratamento radioterápico podem ser: mucosite, radiodermite, trismo, xerostomia e osteorradionecrose. Estes sinais e sintomas que afetam as necessidades humanas básicas do paciente. Na inflamação da mucosa oral, edema em mucosa oral, eritema da mucosa oral, dor na mucosa oral, ulceração em mucosa oral e hemorragia na mucosa oral radiodermite verificam-se três indicadores: inflamação da derme, eritema da pele e risco de dermatite. Na xerostomia evidencia-se o total de quatro indicadores empíricos: cavidade oral seca, dificuldade de mastigação, dificuldade de deglutição e comprometimento da articulação (JR et al., 2007; LEITE et al, 2013; DA SILVA, 2016).

3.6. Análise dos índices de hemograma

A RBAC (Revista Brasileira de Análises Clínicas) expõe como valores de normais e referência para hemogramas (TABELA 1 e TABELA 2) na série leucocitária, que será afetada pela LLC; e nos demais índices:

TABELA 1: Valores normais: Série leucocitária em adultos.

Neutrófilos	Linfócitos	Monócitos	Eosinófilos	Basófilos
1.800 - 4.400/ μ L (58%)	0.900 - 2.500/ μ L (34%)	0.1 - 0.3/ μ L (4%)	0.0 - 0.2/ μ L (3%)	0.0 - 0.1/ μ L (1%)

Fonte: Revista Brasileira de Análises Clínicas, 2015.

TABELA 2: Valores de referência do hemograma em adultos.

PARÂMETRO:	ESCALA DE CONCENTRAÇÃO:	HOMEM:	MULHER:
HEMATÓCRITO	(%)	42 – 50	36 – 45
HEMÁCIAS	$\times 10^6/\mu\text{L}$	4,52 – 5,90	4,10 – 5,10
HEMOGLOBINA	g/dL	14,0 – 17,5	12,3 – 15,3
LEUCÓCITOS	$\times 10^3/\mu\text{L}$	4,5 – 11,0	
VCM	fL (fentilitro)	80,0 – 96,1	
HCM	pg (picograma)	27,5 – 33,2	
CHCM	g/dL	33,4 – 35,5	
PLAQUETAS	$\times 10^3/\mu\text{L}$	172 – 450	
RDW	Coefficiente de variação (%)	11,5 – 14,5	

VCM: Volume corpuscular médio; HCM: Hemoglobina corpuscular média; CHCM: Concentração de hemoglobina corpuscular média; RDW: Red cell distribution width (Amplitude de Distribuição dos eritrócitos).

Fonte: Revista Brasileira de Análises Clínicas, 2015.

Em contrapartida, o profissional deve também ter o conhecimento dos valores críticos (TABELA 3), para poder detectar anormalidades, alterações nos resultados dos exames do paciente, possibilitando o diagnóstico da LLC e outras doenças.

TABELA 3: Valores críticos do hemograma.

PARÂMETRO	VALOR
HEMOGLOBINA	< 6,6 g/dL > 19,9 g/dL
LEUCÓCITOS	< 2.000μL > 50.000μL
HEMATÓCRITO	< 18 vol.% > 60 vol.%
HEMÁCIAS	< 2,50 x10⁶/μL
PLAQUETAS	< 20.000 > 600.000/μL

Fonte: Revista Brasileira de Análises Clínicas, 2015.

3.7. Alterações dos índices de hemograma

Alterações nos índices de hemogramas de pacientes oncológicos são frequentemente observadas, isso se dá tanto pela complexidade da doença, quanto a agressividade, exposição ou duração das alternativas de tratamentos (tendo em vista que há uso de substâncias com potencial citotóxico), por isso a necessidade de sempre realizar exames de rotina com alta frequência, para ter o intuito de detectar possíveis alterações, que devem ser analisadas e corretamente notificadas, para que sejam tomadas as medidas corretas em busca da normalização dos índices do paciente (ABBAS et al., 2010; BENTO et al., 2012).

Os índices de hemograma da LLC podem variar de forma repentina, colocando o paciente sob riscos. Devido a se tratar de uma patologia que afeta especificamente o processo de hematopoese, os leucócitos irão se encontrar em elevados níveis séricos, suprimindo as demais células. A partir disto, é comum observar no hemograma de um paciente com leucemia linfóide crônica várias alterações, dentre as principais, leucocitose, redução na quantidade de hemácias, plaquetas, hemoglobina, até mesmo nas demais células da série leucocitária (SOARES et al., 2009; LOPES et al., 2011; ÁVILA; SOARES; SILVA, 2013; BOAVENTURA, et al., 2015).

A toxicidade hematológica possui grande repercussão para a qualidade de vida do paciente. Isso acontece por conta da direta interação do tratamento quimioterápico com o processo de hematopoese (devido a agressividade do tratamento, que causará morte celular), acelerando o processo de proliferação celular, o que irá produzir células jovens, o que contribui também para a alteração dos índices de hemogramas (BENTO et al., 2012; ÁVILA; SOARES; SILVA, 2013).

A fase acelerada (FA) é definida como a alta demanda do organismo por novas células, isso faz com que tenha o surgimento de muitas células imaturas, que são visualizadas na contagem diferencial, a partir desta situação parâmetros de normalidade são estabelecidos por estes três institutos: MDACC (MD Anderson Cancer Center), IBMTR (International Bone Marrow Transplant Registry) e OMS (Organização Mundial da Saúde) que são referências no combate ao câncer. Para estas classificações existem critérios objetivos como: a quantidade de células encontradas e classificações subjetivas como: surgimento de leucocitose e anemia, que são sintomas frequentes em quase todos os pacientes portadores de leucemia linfóide crônica (BOLLMANN; GIGLIO, 2011; SILVA; ARAÚJO; FRIZZO, 2015;).

A hemoglobina (HB) é um índice analisado com muita frequência, tendo em vista que é um dos principais marcadores para anemia, doença comum em pacientes que são submetidos aos tratamentos quimioterápico e radioterápico. A anemia é causada pela redução da concentração de hemoglobina e hemácias, sendo a mais tardia das manifestações clínicas no paciente, podendo chegar a casos severos, sendo necessário ações como transfusão sanguínea (TARTARI; BUSNELLO; NUNES, 2010; AGUIAR et al., 2013).

A deficiência na imunidade trata-se da diminuição dos demais leucócitos circulantes (monócitos, neutrófilos, eosinófilos e basófilos), sendo a manifestação mais grave, responsável por tornar o paciente mais susceptível a infecções, por conta da não funcionalidade dos linfócitos. E a trombocitopenia é a diminuição do número de plaquetas no sangue, complicando casos que há necessidade de coagulação, levando a quadros de hemorragia (TARTARI; BUSNELLO; NUNES, 2010; ÁVILA; SOARES; SILVA, 2013; KAMEO et al., 2015).

Geralmente, o paciente portador de câncer também sofre com problemas nutricionais, tanto pela dificuldade de se alimentar, devido à perda de apetite, quanto

aos efeitos causados pela quimioterapia (náuseas, vômitos), com isso ocorrerá a diminuição do ferro sérico, que é um fenômeno comum no paciente em tratamento e que irá contribuir na redução da produção ou má formação de hemácias, podendo aparecer quadros como anisocitose e anemia (BRITO et al., 2012).

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho do estudo

Foi realizada uma revisão literária sistemática, através de pesquisa bibliográfica por artigos, manuais, periódicos, teses que abordam sobre o tema em questão.

4.2. População do estudo

Este estudo foi feito através do acesso a artigos disponíveis em sites referenciados e renomados (Scielo, Lilacs, Pubmed), além do uso da literatura disponível tanto via internet, quanto na Biblioteca do Centro de Educação e Saúde – *Campus Cuité*, da Universidade Federal de Campina Grande (CES – UFCG).

4.3. Etapas da pesquisa

Foi realizada uma revisão literária sistemática (TABELA 4), na qual foram encontrados materiais publicados entre 2003 e 2017, que abordam os temas: LLC, hemograma em pacientes com LLC, resultados de exames de pacientes com LLC, alterações de índices, efeitos de tratamento quimioterápico e radioterápico.

- Esta pesquisa incluiu artigos originais, revisões, monografias, publicações, manuais, publicados nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Foram selecionados temas de maior relevância e importância sobre o estudo.
- Os critérios de exclusão foram: artigos desatualizados, assuntos que não se enquadram no tema em estudo, artigos de sites não referenciados.

TABELA 4: Critérios da pesquisa.

Total pesquisado: 68	Temas de relevância: 44	Específico sobre LLC: 15	Hemograma de pacientes com LLC: 5	Alterações de índices: 4	Efeitos de tratamento quimioterápico e radioterápico: 25
Scielo	24	9	4	3	14
Lilacs	11	4	1	1	6
Pubmed	9	2	0	0	5

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram observadas variações nos valores de leucócitos em hemogramas de pacientes com LLC. Resultados de hemogramas da primeira rotina, última rotina e variação em porcentagem dos índices de hemogramas, alguns já submetidos a tratamento. Este tipo de segmento em coletas de primeira e última rotina, foram encontrados nos autores Carvalho et al., 2003; Ribeiro, 2010; Valero et al., 2017, Thom et al. (2014).

Os valores da primeira rotina variaram de 19.200/ μ L a 111.000/ μ L; e os da última rotina (após o término do tratamento quimioterápico), foram observados índices desde 8590/ μ L a 48.000/ μ L. Quem sofreu menor alteração em quantidade e porcentagem nos valores leucocitários foi o paciente estudado por Thom et al. (2014), o paciente teve redução de 55,3%, em relação a quantidade inicial de leucócitos do paciente. Os pacientes estudados por Valero et al. (2017), Carvalho et al. (2003), Ribeiro (2010), tiveram maiores porcentagens de redução leucócitos (TABELA 5).

Outros estudos com pacientes portadores de LLC sem o segmento em coletas de primeira e última rotina, como, Moraes et al. (2017), relata um paciente submetido ao tratamento quimioterápico durante seis meses, com redução e controle nos valores de leucócitos do paciente ao término do tratamento; e Junior; Ivo; Pontes (2013), realizaram um trabalho abordando a sobrevida e evolução de leucemias, e constataram que 3 pacientes portadores de LLC tiveram a normalização na contagem de leucócitos e linfócitos após o término do tratamento.

TABELA 5: Variação de leucócitos

Autor	Sexo	1ª Rotina	Última Rotina	% de Redução
Valero et al.	M	111.000/μL	48.000/μL	56,8%
Thom et al.	M	19.200/μL	8590/μL	55,3%
Carvalho et al.	F	73.000/μL	19.700/μL	73,0%
Ribeiro	F	108.500/μL	9.390/μL	91,3%

Valores de referência: Leucócitos (4.500 – 11.000/ μ L).

Fonte: Valero et al., 2017; Thom et al., 2014; Carvalho et al., 2003; Ribeiro 2010.

O paciente estudado por Valero et al. (2017) fez uso de fludarabina, a quantidade de leucócitos reduziu 56,8%, em relação a quantidade inicial. O paciente estudado por Ribeiro (2010) foi submetido ao tratamento com uso de rituximabe, e teve a maior redução na quantidade de leucócitos notificada: reduziu em 91,3% do seu valor notificado inicialmente, sendo o tratamento mais efetivo dentre os autores analisados, e ao término do tratamento, o paciente teve sua quantidade de leucócitos dentro do que é estabelecido nos valores de referência; o rituximabe também foi utilizado e mostrou boa efetividade no estudo feito por Lorand-Metze (2005) na redução dos leucócitos e linfócitos para valores aceitáveis e seguros, antes mesmo que o tratamento chegasse ao fim.

Moraes et al. (2017) relata em estudo que um dos pacientes, estava sob tratamento à base de bendamustina, o tratamento foi efetivo, pois houve redução dos linfócitos e controle parcial da LLC, porém, dois anos após tratamento surgiram complicações no paciente, que precisou ser internado, foi constatado que a resposta do paciente ao tratamento não estava sendo satisfatória, surgindo problemas como anemia e hemorragia, que culminaram no óbito

Outros pacientes estudados por Thom et al. (2014), Junior; Ivo; Pontes (2013) e Carvalho et al. (2003), normalizaram e reduziram as quantidades de leucócitos ao término do tratamento, porém não expuseram quais os tratamentos realizados.

Em consequência da diminuição dos leucócitos, os linfócitos também diminuíram, mostrando resposta positiva ao tratamento quimioterápico que cada paciente acompanhado foi submetido.

O paciente acompanhado por: Valero et al. (2017) inicialmente possuía 104.000/ μ L, apresentou redução significativa na quantidade de linfócitos após o término do tratamento; Thom et al. (2014) constatou que o paciente em estudo teve redução satisfatória, ficando com valores próximos a índices aceitáveis; Carvalho et al. (2003) em última rotina 13.790/ μ L, apontando o resultado final como redução considerável nos valores de linfócitos; e Ribeiro (2010) contabilizou a maior redução entre todos os trabalhos comparados (TABELA 6).

Com base nos valores da primeira e da última coleta, os pacientes estudados por: Thom et al. (2014), teve seus linfócitos reduzidos em 72,8% do valor inicial, Ribeiro (2010) que notificou a maior redução entre os estudos: 96,1%; e Carvalho et al. (2003): 68,5% foram os autores que tiveram maiores reduções notificadas em suas pesquisas, enquanto o valor notificado por Valero et al. (2017): 63,9%, apesar da diminuição

considerável, se mantiveram acima do valor de referência. Apesar de não notificarem em valores, Moraes et al. (2017), Junior; Ivo; Pontes (2013), Lorand-Metze (2005) citaram em seus respectivos trabalhos que assim como os leucócitos, também houve a redução da quantidade de linfócitos nos hemogramas de pacientes portadores de LLC.

TABELA 6: Redução de linfócitos

Autor	Sexo	1ª rotina	Última rotina	% de Redução
Valero et al.	M	104.000/μL	40.000/μL	63,9%
Thom et al.	M	13.958/μL	3.800/μL	72,8%
Carvalho et al.	F	43.800/μL	13.790/μL	68,5%
Ribeiro	F	100.360/μL	3.850/μL	96,1%

Valores de referência: Linfócitos (0.900 – 2.500/μL ou até 34% da quantidade de leucócitos).

Fonte: Carvalho et al., 2003; Ribeiro, 2010; Thom et al., 2014; Valero et al., 2017.

Os valores de linfócitos são diretamente proporcionais aos de leucócitos, e irão diminuir em consequência à diminuição da quantidade de leucócitos, a partir disto, as reduções vistas nos linfócitos, desta forma, com base na redução da quantidade de leucócitos dos pacientes estudados por Ribeiro (2010), Thom et al. (2014) tiveram em seu último hemograma realizado, após o término do tratamento, valores de linfócitos próximos à normalidade indicada pelos valores de referência.

Enquanto, os pacientes estudados por Carvalho et al. (2003), Valero et al. (2017), apesar da grande redução constatada, os linfócitos permaneceram em grande quantidade, tendo como alternativa e indicação que o paciente fosse submetido a um novo tipo de tratamento, com o objetivo de buscar redução e controle na quantidade de linfócitos. Gonçalves et al. (2009) abordou em estudo o atendimento de pacientes com LLC, e viu que de 50 casos notificados, 6 pacientes estavam em fase de tratamento, porém, mostraram elevadas quantidades de leucócitos e linfócitos, gerando dúvidas a respeito da efetividade do tratamento, sugerindo que fossem revistos e se possível, substituídos por alternativas de tratamentos que possuíssem melhor efetividade no controle dos índices.

Quanto aos valores de hemácias (TABELA 7), Thom et al. (2014) notificou em seu estudo a quantidade de hemácias coletadas em seu paciente, o valor da primeira coleta foi $4,74 \times 10^6/\mu\text{L}$, enquanto a última coleta apresentou ligeira redução na quantidade de hemácias, porém, manteve-se dentro da normalidade dos valores de referência para homens; e Ribeiro (2010) constatou que seu paciente na última rotina da sua pesquisa apresentou $4,15 \times 10^6/\mu\text{L}$, também dentro da normalidade para mulheres. Valero et al. (2017) constatou em seu estudo, na primeira coleta realizada foi constatado $4,12 \times 10^6/\mu\text{L}$ e na última coleta foi notificado $3,89 \times 10^6/\mu\text{L}$, um indicativo de anemia, levando em consideração que o paciente se encontra com a quantidade de hemácias abaixo do valor mínimo indicado para homens.

O paciente analisado em estudo feito por Moraes et al. (2017), também apresentou quadro anêmico, devido a baixos valores de hemácias e hemoglobina. Sgarbieri et al. (2006) também relata em estudo sobre pacientes com LLC casos de anemias por déficit na quantidade de hemácias.

TABELA 7: Valores de Hemácias

Autor	Sexo	1ª Rotina	Última rotina	% de Redução
Thom et al.	M	$4,74 \times 10^6/\mu\text{L}$	$4,58 \times 10^6/\mu\text{L}$	3,3%
Ribeiro	F	$4,52 \times 10^6/\mu\text{L}$	$4,15 \times 10^6/\mu\text{L}$	8,2%
Valero et al.	M	$4,12 \times 10^6/\mu\text{L}$	$3,89 \times 10^6/\mu\text{L}$	5,6%

Valores de referência: Hemácias (Homem: $4,52 - 5,90 \times 10^6/\mu\text{L}$; Mulher: $4,10 - 5,10 \times 10^6/\mu\text{L}$);

Em vermelho: Índice abaixo dos valores de referência.

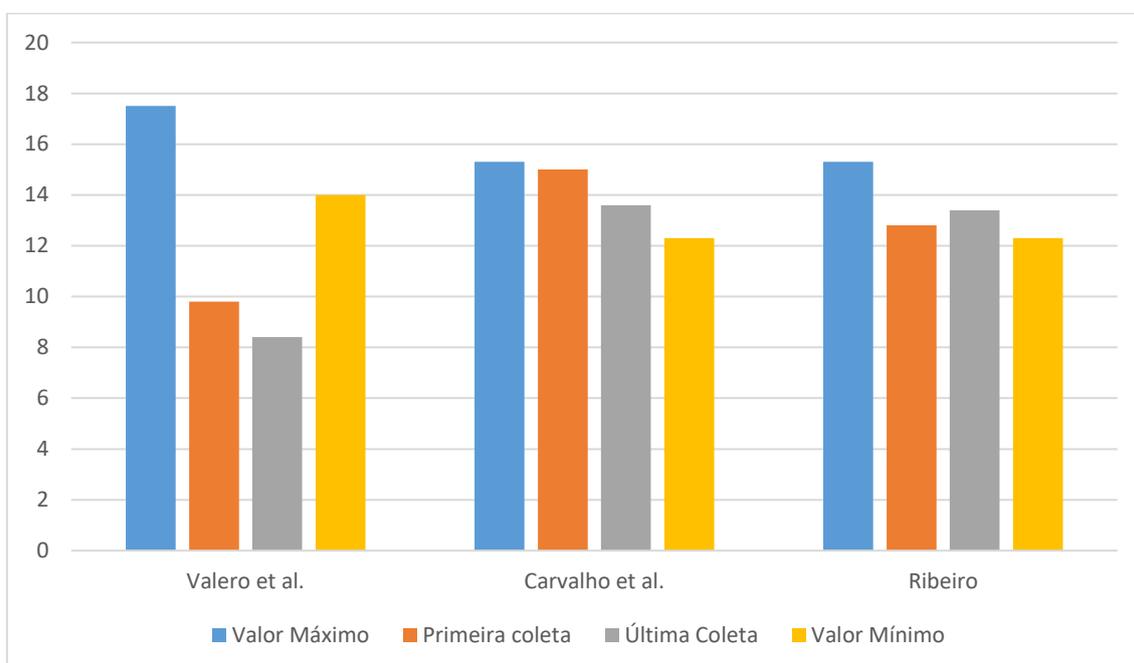
Fonte: Ribeiro, 2010; Thom et al., 2014; Valero et al., 2017.

As hemácias, são suprimidas por conta da alta quantidade de leucócitos, também são atingidas pelo potencial citotóxico do tratamento quimioterápico, por conta disso é comum observar a redução na quantidade de hemácias em pacientes portadores de LLC, sendo é necessário ter maior atenção a respeito deste índice, para evitar possíveis casos de anemias.

Também foi feita a análise da hemoglobina (HB), GRÁFICO 1. Em Valero et al. (2017) o paciente possuía inicialmente $9,8 \text{ g/dL}$ de HB; e na última rotina notificada

houve queda para 8,4 g/dL; Carvalho et al. (2003): inicialmente apresentou 15,0 g/dL e em última rotina 13,6 g/dL em seu paciente, do sexo feminino; E Ribeiro (2010): o paciente (sexo feminino) apresentou 12,8 g/dL na primeira coleta notificada; e 13,4 g/dL na última mantiveram-se dentro dos padrões de normalidade dos seus índices: Em homens: entre 14,0 – 17,5 g/dL e em mulheres: entre 12,3 – 15,3 g/dL. Nos estudos realizados por Garicochea (2005), Sgarbieri et al. (2005), Moraes et al. (2017) também abordaram sobre pacientes portadores de LLC apresentaram índices de hemoglobina abaixo dos valores de referência.

GRÁFICO 1: Comparativo entre hemoglobina



Valores de referência: Hemoglobina (Em homens: 14,0 – 17,5 g/dL; Em mulheres: 12,3 – 15,3 g/dL);

Em azul: Valor máximo para hemoglobina; Em laranja: Valor notificado na primeira coleta; Em cinza: Valor notificado na última coleta; Em amarelo: Valor mínimo para hemoglobina.

Fonte: Carvalho et al., 2003; Ribeiro, 2010; Valero et al., 2017.

Utilizando em conjunto os resultados obtidos das hemácias e hemoglobina, os pacientes estudados por Carvalho et al. (2003) e Ribeiro (2010) mantiveram-se dentro

dos valores indicados para hemoglobina. Em contrapartida, foi constatado que o paciente estudado por Valero et al. (2017) apresentou quadro anêmico, devido à redução das hemácias e hemoglobina, portanto o tratamento foi temporariamente suspenso, até que o paciente retornasse à normalidade dos seus índices para que fosse novamente submetido ao tratamento, sem que pudesse comprometer sua integridade.

Quanto aos índices plaquetários (TABELA 8), apenas os índices do paciente notificados por Valero et al. (2017), apresentando 120.000/ μ L na primeira coleta realizada, enquanto na última coleta houve redução que causou comprometimento do quadro clínico do paciente, assim como Ribeiro (2010), o paciente apresentou inicialmente 193.000/ μ L, e na última coleta notificada, apresentou quantidade de plaquetas abaixo do valor mínimo de referência (172.000/ μ L), ligando o quadro de alerta, inspirando cuidados para casos de trombocitopenia. Dobbin (2005), Ruiz et al. (2010), também citam em seus estudos casos de trombocitopenia nos pacientes com LLC que foram analisados.

Enquanto os valores notificados por Thom et al. (2014), ao final do tratamento, o paciente apresentou 215.000/ μ L, e Carvalho et al. (2003): 340.000/ μ L no último hemograma realizado, respectivamente se mantiveram dentro do intervalo dos valores de referência (172.000 – 450.000/ μ L), evitando tanto, casos de trombocitopenia, quanto casos de trombocitose. No estudo realizado por Moraes et al. (2017), o paciente apresentou trombocitopenia dentre as complicações no seu quadro clínico, resultando em hemorragia, que foi uma das causas de óbito do paciente.

TABELA 8: Notificação de plaquetas

Autor	Sexo	1ª coleta	Última coleta	% de Redução
Valero et al.	M	120.000/μL	108.000/μL	10%
Ribeiro	F	193.000/μL	105.000/μL	45,6%
Thom et al.	M	265.000/μL	215.000/μL	18,9%
Carvalho et al.	F	363.000/μL	340.000/μL	6,3%

Valores de referência: Plaquetas (172.000 – 450.000/ μ L);

Em vermelho: Índices abaixo dos valores de referência.

Fonte: Carvalho et al., 2003; Ribeiro, 2010; Thom et al., 2014; Valero et al., 2017.

Assim como as hemácias, as plaquetas também sofrem redução devido ao excesso de leucócitos e por conta do potencial citotóxico do tratamento, também citado em estudos feitos por Chiatone (2005), Souza (2005) como fatores que afetam o equilíbrio e integridade das demais células do sangue.

, a partir disto, é possível observar e concluir que os pacientes estudados por Valero et al. (2017) e Ribeiro (2010) ao término do tratamento, mostraram na última rotina realizada que os pacientes precisam ser cuidadosamente acompanhados, para evitar possíveis casos de hemorragia, sangramento nasal, ou sangramento de gengiva, como foi apresentado no paciente estudado por Moraes et al. (2017).

Com isso, é possível comparar os índices dos pacientes antes e após o término do tratamento (TABELA9).

TABELA 9: Comparativo: antes do tratamento Vs depois do tratamento.

Antes do tratamento						
Autor	Sexo	Leucócitos	Linfócitos	Hemácias	Hemoglobina	Plaquetas
Valero et al.	M	111.000/μL	104.000/μL	4,12x10⁶/μL	9,8 g/dL	120.000/μL
Thom et al.	M	19.200/μL	13.958/μL	4,74x10⁶/μL	Não notificado	265.000/μL
Carvalho et al.	F	73.000/μL	43.800/μL	Não notificado	15,0 g/dL	363.000/μL
Ribeiro	F	108.500/μL	100.360/μL	4,52x10⁶/μL	12,8 g/dL	193.000/μL
Após o término do tratamento						
Valero et al.	M	48.000/μL	40.000/μL	3,89x10⁶/μL	8,4 g/dL	108.000/μL
Thom et al.	M	8590/μL	3.800/μL	4,58x10⁶/μL	Não notificado	215.000/μL
Carvalho et al.	F	19.700/μL	13.790/μL	Não notificado	13,6 g/dL	340.000/μL
Ribeiro	F	9.390/μL	3.850/μL	4,15x10⁶/μL	13,4 g/dL	105.000/μL

Fonte: Carvalho et al., 2003; Ribeiro, 2010; Thom et al., 2014; Valero et al., 2017.

A partir disto, é possível afirmar que os índices destes pacientes estudados sofreram redução em comparação entre o início e o término do tratamento. Os pacientes que tiveram maior efetividade no tratamento foram estudados por: Thom et al. (2014), Ribeiro (2010), pois conseguiram normalizar seus índices de leucócitos e controlar a

quantidade de linfócitos, deixando em uma margem que não comprometerá a saúde do paciente.

Os pacientes estudados por Valero et al. (2017), Carvalho et al. (2003) mantiveram seus índices acima dos valores de referência, apesar das reduções na quantidade de leucócitos e linfócitos que aconteceram desde o início até o término do tratamento, sendo necessário que os pacientes sejam submetidos a novas alternativas de tratamento, buscando a normalidade de seus índices. Ruiz et al. (2010), apesar de não mostrar em valores, cita que através de comparações com rotinas iniciais, foram comprovadas alterações de índices do paciente acompanhado, desde o início até o término do tratamento da LLC.

6. CONCLUSÃO

Os pacientes portadores de LLC citados tiveram frequentes alterações em seus índices (leucócitos, linfócitos, hemácias, hemoglobina e plaquetas). Houve notificação de um paciente com anemia (que foi estudado por Valero et al., 2017).

Houve a redução de leucócitos e linfócitos, mostrando a efetividade do tratamento nos pacientes e foi comprovada a importância da realização de hemogramas periodicamente, visto que através destes hemogramas ocorrerão as comparações entre os índices deste paciente, observando sua evolução e se o tratamento é efetivo.

É importante que o profissional tenha conhecimento do tipo de câncer que acomete o paciente, para que ele possa ter melhor compreensão dos resultados e saiba quais parâmetros se basear em sua análise.

O hemograma possui importante papel na avaliação da evolução do paciente, principalmente em casos nos quais a patologia do paciente está diretamente envolvida com o sangue. Cada rotina realizada deve ser comparada com a anterior, com o intuito de observar se houve aumento ou diminuição dos índices que estão sendo analisados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, A. K. et al. Robbins e Cotran: Patologia - Bases patológicas das doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**. 2010.
- AGUIAR, F.J.B et al. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. **Revista Associação Médica Brasileira** [online]. vol. 59, n.1, pp.85-92. 2013.
- AVILA, F. F., SOARES, M. B. O., SILVA, S. R. Perfil hematológico e bioquímico sérico de pacientes submetidas à quimioterapia antineoplásica. **Revista de Enfermagem e Atenção à Saúde**. v.2, n. 02. 2013.
- BENTO, C. et al., Módulo 9 – Hematologia e Oncologia. **1º Curso de Formação Para Internos**. Coimbra, Portugal. 509 p. 2012.
- BOAVENTURA, A.P.; VEDOVATO, C.A.; DOS SANTOS, F.F. perfil dos pacientes oncológicos atendidos em uma unidade de emergência. **Ciencias y Enfermaria** [online]. vol.21, n.2, pp.51-62. 2015.
- BOLLMANN, P. W.; GIGLIO, A. del. Leucemia mieloide crônica: passado, presente, futuro. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 9, n. 2, p. 236-243, jun. 2011.
- BRITO, L. F. et al. Perfil nutricional de pacientes com câncer assistidos pela casa de acolhimento ao paciente oncológico do sudoeste da Bahia. **Revista Brasileira de Cancerologia**. vol. 58, n.2, p. 163-171. 2012.
- BURNATT, G. et al. Analysis of the presence of FLT3 gene mutation and association with prognostic factors in adult and pediatric acute leukemia patients. **Brazilian Journal Pharmaceutical Sciences** [online]. vol.53, n.2. 2017.
- CARDARELLI, F. et al. A leucemia mielóide aguda após transplante renal: um relato de caso e revisão da literatura. **Jornal Brasileiro de Nefrologia** [online]. vol.38, n.4. pp.455-461. 2016.

CARVALHO, P. V. B. et al. Expression of p190 BCR-ABL fusion gene in a patient with chronic myeloid leukemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** [online]. vol.25, n.3. pp.173-176. 2003.

COMIN, L. T. et al. Percepção de los pacientes oncológicos sobre la terminalidad de la vida. **Revista de Bioética**, Brasília, v. 25, n. 2, p. 392-401. 2017.

DA SILVA, L.A. S. R. Cirurgia oncológica: um grande desafio. **Revista Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. Rio de Janeiro: vol. 43, n.3, p. 139-140. 2016.

DOBBIN, J. A. Transformação da LLC-B: síndrome de Richter. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** São José do Rio Preto. v. 27, n. 4, p. 287-289, dez. 2005.

EMA, B.; MIR, G. Esquemas antineoplásicos. In: Bonassa EMA, Gato MIR. **Terapêutica Oncológica Para Enfermeiros e Farmacêuticos**. 4^a ed. São Paulo: Atheneu; p. 531-624. 2012.

GARICOCHEA, B. Patogênese da leucemia linfóide crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São José do Rio Preto, v. 27, n. 4, p. 241-246, dez. 2005.

GONCALVES, R. P. et al. Avaliação do perfil hematológico de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC-B) em um hemocentro estadual. **Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia** [online]. vol.31, n.4, pp.228-234. 2009.

GOZZO, T.O. et al. Ocorrência de neutropenia em mulheres com câncer de mama durante tratamento quimioterápico. **Acta Paulista de Enfermagem** [online], vol.24, n.6, pp.810-814. 2011.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P A. H. Fundamentos em hematologia. 6^a ed. Porto Alegre: *Artmed*. 2013.

JR, E. S. et al. Radioterapia e quimioterapia no tratamento do câncer durante a gestação – revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**. vol. 53, n.01 pp. 41-46. 2007.

JUNIOR, A. M. Coleta de células progenitoras hemotopoéticas de sangue periférico após administração de ciclofosfamida e fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF): uma análise de 207 pacientes. 2008 Tese (Doutorado em Processos Imunes e Infeciosos). **Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo**. São Paulo, 2008.

KAMEO, S. Y et al. Febrile neutropenia recurrence after chemotherapy in patients with breast cancer. **Revista de Enfermagem da UFPI**. Pernambuco; vol. 4, n.2, pp. 111-118. 2015.

KUMAR, V. et al. Robbins Patologia Básica. 9. ed. Rio de Janeiro: *Elsevier*. 928 p. 2013.

LEITE, F. M. C. et al. Diagnósticos de enfermagem relacionados aos efeitos adversos da radioterapia. **Revista Mineira de Enfermagem**. Minas Gerais. vol. 17, n.4, pp. 940-950. 2013.

LOPES, F. M. et al. A evolução de variáveis laboratoriais de um paciente com câncer de mama: estudo de caso. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e Saúde**. vol. 15, n.4, pp. 9-21. 2011.

MARQUES, A. da C. B. et al. Qualidade de vida nos primeiros seis meses pós-transplante de células-tronco hematopoéticas. **Texto Contexto - Enfermagem**, Florianópolis, v. 26, n. 3, e5040016, 2017.

Ministério da saúde, Instituto nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. **Rio de Janeiro, INCA**. 628p. BRASIL, 2008.

Ministério da saúde, Instituto nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa biênio 2016-2017 Incidência de Câncer no Brasil. **Rio de Janeiro: INCA**. 51p. BRASIL, 2016.

MONTENEGRO, M. R.; BACCHI, C. E.; BRITO, T. Patologia Processos Gerais. 5. ed. São Paulo: **Atheneu**. 331 pp. 2010.

NEIVA, G. P. et al. Alterações dos parâmetros hematológicos em pacientes portadores de úlcera por pressão em um hospital de longa permanência. **Einstein (São Paulo)**, vol.12, no.3, p.304-309. 2014.

PATROCÍNIO, L. G. et al. Epistaxe grave e plaquetopatia em paciente com câncer. **Arquivo Otorrinolaringologista**, São Paulo, v.9, n.3, pp. 235-238, 2005.

PIACENTINI, A. B.; MENEZES, H. Recentes aspectos sobre a biologia do câncer e das metástases. **Revista de Saúde e pesquisa**. v. 5, n 3, pp. 593-604. 2012.

POLATO, C. P. B. et al. Análise de sobrevida em pacientes com câncer de pulmão tratados no Sistema Único de Saúde no Brasil entre 2002 e 2003. **Caderno de Saúde Coletiva**. [online], vol.21, n.2, pp.173-181. 2013..

RIBEIRO, A. A. R. Leucemia Linfocítica Crônica-B – A importância da deleção 17p. **Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar**. Universidade do Porto. 13 pp. 2010.

RUIZ, M. A. et al. O transplante de células-tronco hematopoéticas na leucemia linfóide crônica, uma proposta do I Encontro de Diretrizes do Transplante de Medula Óssea da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Rio de Janeiro 2009. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo, v. 32, supl. pp. 91-96. 2010.

SCHEINBERG, P. Current management of severe acquired aplastic anemia. **Einstein (São Paulo)**, vol.9, no.2, p.229-235. 2011.

SGARBIERI, U. R. et al. Nutritional assessment and serum zinc and copper concentration among children with acute lymphocytic leukemia: a longitudinal study. **Sao Paulo Medicinal Journal**. São Paulo, v. 124, n.6, p. 316-320, Nov. 2006.

SOARES, L. C et al. A quimioterapia e seus efeitos adversos: Relato de clientes oncológicos. **Cogitare Enfermagem, Pelotas – RS**. 2009.

TARTARI, R.F., BUSNELLO, F. M., NUNES, C. H. A. Perfil nutricional de pacientes em tratamento quimioterápico em um ambulatório especializado em quimioterapia. **Revista Brasileira de Cancerologia**. vol. 56, n.1. pp.43-50. 2010.

THOM, A. R. G. F. et al. Normalização da contagem de linfócitos após dose ablativa de I-131 em um paciente com leucemia linfóide crônica e carcinoma papilífero da tireóide. Relato de caso. **Einstein (São Paulo)** [online]. vol.12, n.1. 2014.

TOBIAS, A. H. G. et al. Indicadores de qualidade dos exames citopatológicos da rede pública em Minas Gerais, Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia Obstetrícia**. [online], vol.38, n.2 [cited 2017-09-28], pp.65-70. 2016.

VALERO, L. V. et al. Leucemia Linfocítica Crônica. **Societat Catalana de Farmacia Clínica**. Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida. 42 pp. 2017.

VASCONCELOS, Y. Marcadores de prognóstico na leucemia linfocítica crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** [online]. vol.27, n.4, pp.253-256. 2005.

VENDRAMINI, R. C. R. et al. Segurança do Paciente em cirurgia oncológica: experiência do instituto do câncer do estado de São Paulo. **Revista da Escola de Enfermagem USP**. São Paulo. p. 827-832. 2010.

ZHANG, X. et al. Acute WT1-positive promyelocytic leukemia with hypogranular variant morphology, bcr-3 isoform of PML-RAR α and Flt3-ITD mutation: a rare case report. **Sao Paulo Medicinal Journal** [online]. vol.135, n.2. pp.179-184. 2017.