DIAGNÓSTICO PRECOCE DA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA: DESAFIOS E IMPORTÂNCIA NA SAÚDE INFANTIL – UMA REVISÃO DA LITERATURA

INTRODUÇÃO

As leucemias são neoplasias caracterizadas pelo aumento de leucócitos malignos tanto na medula óssea quanto na corrente sanguínea. Elas podem ser classificadas como agudas ou crônicas, diferenciando-se pela agressividade: enquanto as leucemias agudas apresentam um curso mais rápido e severo, as crônicas possuem uma evolução mais lenta. Além disso, a leucemia aguda tem origem em precursores linfoides imaturos, enquanto a crônica é derivada de linfócitos mais maduros. Essas condições ainda se subdividem em leucemias mieloides e linfoides (HOFFBRAND, et al, 2018).

A Leucemia Linfoide Aguda (LLA) é uma neoplasia caracterizada pela proliferação excessiva de linfoides primitivos, que se acumulam na medula óssea, comprometendo a produção de plaquetas e glóbulos vermelhos. Esse acúmulo impede a função das células precursoras, como eritrócitos, granulócitos e megacariócitos, além de bloquear a diferenciação celular para formas maduras. A LLA é classificada em linhagem B ou T, de acordo com o fenótipo dos linfoblastos. A linhagem B divide-se em pró-B comum, pré-B e B-maduro, baseando-se na maturação dos progenitores, enquanto a linhagem T é definida pela maturação das células T no timo, sendo subdividida em pré-T, T-intermediário e T-maduro. Vale destacar que aproximadamente 85% dos casos de LLA pertencem à linhagem B (MARTHO, DEGASPERI, TARSITANO, 2017)

A etiologia da LLA ainda é incerta, embora alguns fatores sejam apontados como possíveis causas, como a exposição à irradiação, quimioterápicos, fatores genéticos, imunológicos e certos vírus. Do ponto de vista patológico, a LLA é caracterizada por uma proliferação clonal desordenada de células linfoides imaturas, que comprometem a produção normal das séries granulocítica, eritrocítica e megacariocítica, resultando na substituição dos elementos da medula óssea por células leucêmicas (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013). Essa disfunção celular leva a sinais e sintomas variados, incluindo fadiga, febre, infecções recorrentes, hematomas, dores ósseas, artralgia e linfadenopatia. Contudo, essa sintomatologia inespecífica pode gerar uma ampla gama de diagnósticos diferenciais, o que torna o reconhecimento precoce da doença um grande desafio (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013; ROSE-INMAN; KUEHL, 2014).

Os sinais e sintomas da LLA na infância são diversos e decorrem do comprometimento da medula óssea. Entre eles, destacam-se a anemia, manifestada pela palidez; a trombocitopenia, associada à síndrome purpúrica; e a neutropenia, que frequentemente se apresenta como febre resultante de infecções intercorrentes. Além disso, podem ocorrer infiltrações extramedulares leucêmicas, como adenopatias, hepatoesplenomegalia, dores ósseas, aumento do volume testicular e comprometimento do Sistema Nervoso Central (SNC), entre outros (Vizcaíno *et al.*, 2016). O tratamento dessa neoplasia geralmente dura de dois a três anos e é composto por fases específicas: indução da remissão, intensificação-consolidação, prevenção da leucemia no SNC e continuação ou manutenção da remissão (PEDROSA; LINS, 2002).

O diagnóstico e o tratamento precoce da Leucemia Linfoide Aguda (LLA) são fatores essenciais para aumentar as chances de cura, que atualmente alcançam uma taxa elevada de aproximadamente 90%, graças aos avanços na medicina. No entanto, a dificuldade de acesso a exames complexos, especialmente para pacientes que dependem do sistema público de saúde em países como o Brasil, representa um desafio significativo. Essa limitação muitas vezes atrasa o diagnóstico da LLA, que pode ser confundida com outras doenças devido à semelhança de alguns sinais e sintomas (NEHMY *et al.*, 2011).

Apesar dos avanços na medicina que possibilitam altas taxas de cura, a identificação precoce da LLA ainda é comprometida por sinais e sintomas inespecíficos, dificultando o reconhecimento clínico inicial. Essa problemática é agravada pela limitação de acesso a exames diagnósticos no sistema público de saúde, como no Brasil. Assim, o presente estudo busca compreender os fatores que impactam o diagnóstico precoce de LLA em crianças, considerando tanto os desafios clínicos quanto estruturais no atendimento médico.

O estudo justifica-se pela relevância de promover maior conscientização sobre os sinais iniciais da LLA entre os profissionais de saúde e ampliar a discussão sobre a acessibilidade a exames essenciais no diagnóstico. Dada a gravidade da LLA e os benefícios diretos do diagnóstico precoce na redução da morbimortalidade, a investigação desse tema pode contribuir para estratégias mais eficazes no manejo da doença e melhor uso dos recursos disponíveis.

OBJETIVO

O objetivo geral do trabalho é investigar os fatores que dificultam o diagnóstico precoce da Leucemia Linfoide Aguda em crianças, com vistas a propor soluções que

possam melhorar o reconhecimento clínico e o acesso ao diagnóstico. Mais especificamente, 1. identificar os principais sinais e sintomas iniciais da LLA em crianças e suas dificuldades diagnósticas, 2. analisar as barreiras estruturais e sociais no acesso aos exames diagnósticos da LLA no sistema público de saúde, e 3. propor estratégias para melhorar a capacitação dos profissionais de saúde no reconhecimento precoce da LLA.

MÉTODO

A presente revisão bibliográfica foi fundamentada em uma ampla variedade de fontes, com ênfase na pesquisa em bases de dados eletrônicas de renome, tais como PubMed (Public Medline ou Publisher Medline), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online). A pesquisa também foi complementada por livros especializados na área de hematologia, bem como por artigos científicos, tanto em inglês quanto traduzidos para o português, provenientes de periódicos científicos eletrônicos. Foram selecionados 12 artigos, abrangendo o período de 2003 a 2023, os quais foram analisados sob uma abordagem qualitativa, com base no critério de pertinência temática. O mesmo critério qualitativo foi aplicado às obras clássicas, garantindo uma análise aprofundada e rigorosa da literatura relevante. As palavras-chave utilizadas para orientar a pesquisa foram: leucemia linfoide aguda e diagnósticos da leucemia linfoide aguda e leucemias infantis.

RESULTADO

De acordo com o Ministério da Saúde, o hemograma é considerado uma ferramenta fundamental na investigação diagnóstica de leucemias. Diante da presença de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas, é indispensável a realização do exame, com resultados disponíveis em até 24 horas: palidez cutâneo-mucosa, cansaço excessivo, irritabilidade, sangramentos anormais sem causa aparente, febre, dores ósseas ou articulares difusas, aumento do fígado e baço (hepatoesplenomegalia), aumento generalizado dos gânglios linfáticos (linfadenomegalia) e manifestações associadas à trombocitopenia, como epistaxe, hemorragias conjuntivais, sangramentos gengivais, petéquias e equimoses (MINISTÉRIO DA SÁUDE, 2017).

A dor óssea é um sintoma frequentemente associado a doenças mieloproliferativas, geralmente localizada na metáfise dos ossos longos. Caracteriza-se por uma dor desproporcional aos achados do exame físico, inicialmente intermitente, mas que pode

evoluir para persistente, com aumento gradual da intensidade. Por isso, a dor óssea requer investigação para doenças neoplásicas. Em nosso estudo, 29% dos pacientes apresentaram dor nos membros inferiores como sintoma inicial. Um estudo de 2008 explorou a relação entre manifestações musculoesqueléticas e neoplasias em crianças, constatando que 80% dos pacientes relataram dores nos membros, especialmente em tornozelos e joelhos, frequentemente acompanhadas de artralgia e artrite; 52% desses pacientes foram diagnosticados com leucemia linfoide aguda (LLA). Destacou-se a importância de monitorar a evolução dos hemogramas, pois no início dos sintomas musculoesqueléticos, parâmetros como hemoglobina, leucócitos e plaquetas estavam próximos da normalidade, mas apresentaram alterações significativas no momento da confirmação diagnóstica de LLA (CAMPOS *et al.*, 2008).

Diante da suspeita de leucemia, certas condições de risco exigem encaminhamento imediato para tratamento emergencial, conforme orientações do Ministério da Saúde (2017). Entre essas situações estão o sangramento ativo (como petéquias e epistaxe), plaquetopenia, leucocitose e anemia grave. No presente estudo, foi identificado um caso de plaquetopenia com contagem de 17.000/mm³, enquanto não houve ocorrências de leucocitose acima de 50.000/mm³. Além disso, três pacientes foram diagnosticados com anemia grave, reforçando a necessidade de atenção especializada rápida em quadros sugestivos de leucemia.

Um estudo sobre hemogramas utilizados na investigação laboratorial inicial de dores musculoesqueléticas em crianças com LLA encontrou alterações em 64% dos pacientes. Dentre essas alterações, 48% apresentavam anemia (hemoglobina <10g/dl), 16% leucopenia (<4.500/µl), 12% leucocitose (>15.000/µl), 20% plaquetopenia (<150.000/µl), 12% plaquetose (>500.000/µl) e presença de blastos na periferia em 8%. Em nosso estudo, blastos foram identificados em 54,83% e plaquetopenia em 83,87% dos hemogramas analisados. Esses achados corroboram a literatura, que aponta a ocorrência de plaquetopenia em cerca de 80% dos casos de leucemias agudas, e estão em consonância com as diretrizes do Ministério da Saúde (GARCEZ *et al.*, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Um estudo conduzido na cidade de São Paulo revelou que cerca de 43% das crianças e adolescentes com leucemia apresentavam leucócitos abaixo de 10.000/mm³ e 60% tinham hemoglobina inferior a 8 mg/dL (RODRIGUES KE, *et al.*, 2003). No presente estudo, apenas 20,4% dos pacientes apresentaram valores normais de leucócitos totais no primeiro hemograma. Além disso, níveis de hemoglobina abaixo de 8 mg/dL

foram observados em 20% dos casos, reforçando a relevância do hemograma como ferramenta inicial na investigação diagnóstica de leucemias.

Destacamos a escassez de estudos sobre a análise dos hemogramas iniciais de pacientes diagnosticados com leucemia, o que aponta para a necessidade de mais pesquisas sobre o tema. Estudos com amostras populacionais maiores são essenciais para a obtenção de parâmetros mais confiáveis para comparação, considerando as diversas formas de manifestação dessa patologia. A ampliação da investigação nesse campo pode contribuir para um melhor entendimento dos perfis hematológicos iniciais e auxiliar no aprimoramento do diagnóstico precoce.

Os avanços nas técnicas de diagnóstico, como o uso de biomarcadores e tecnologias de sequenciamento genético, possibilitaram uma detecção mais precoce e precisa da LLA. A identificação de alterações genéticas específicas tem facilitado a personalização do tratamento, permitindo a aplicação de terapias direcionadas que se mostram mais eficazes para perfis de pacientes específicos. Esses progressos têm contribuído significativamente para melhorar os resultados clínicos e aumentar a eficácia dos tratamentos, ajustando-os às características individuais de cada paciente (AMARAL; JUVENALE, 2020; LEITE *et al.*, 2007).

A abordagem multidisciplinar no tratamento da LLA, que envolve hematologistas, oncologistas, enfermeiros e outros profissionais de saúde, tem se mostrado essencial para o sucesso no manejo da doença. A integração dos cuidados e a coordenação entre os diferentes profissionais têm aprimorado a qualidade do atendimento e favorecido a adesão ao tratamento, contribuindo para melhores desfechos clínicos para os pacientes. Essa colaboração contínua permite um acompanhamento mais completo e personalizado, promovendo um tratamento mais eficaz e aumentando as chances de recuperação (RAMOS *et al*. 2023).

Finalmente, o acompanhamento a longo prazo e a monitorização contínua dos pacientes têm se mostrado fundamentais para a gestão eficaz da LLA pediátrica. A detecção precoce de recidivas e o controle dos efeitos colaterais têm sido cruciais para a manutenção da remissão e para a melhoria dos resultados clínicos em geral. Esse monitoramento constante permite ajustes no tratamento e um cuidado mais adaptado às necessidades de cada paciente, o que resulta em uma maior chance de sucesso a longo prazo (RAMOS *et al.* 2023).

Quadro 1 – Distribuição dos artigos segundo ano de publicação, autores, título, objetivos, método e resultados

Ano	Autor(es)	Título	Objetivos	Método	Resultados
2020	Amaral, C. M.; Juvenale, M.	Leucemia linfoide aguda em pacientes infanto-juvenis	Analisar as características clínicas e epidemiológicas da LLA em crianças e adolescentes.	Estudo observacional com análise de prontuários médicos e revisão de literatura.	Identificou maior prevalência em crianças menores de 5 anos e ressaltou a importância do diagnóstico precoce.
2008	Campos, L. M. A.; *et al.*	Comprometimento musculoesquelético como primeira manifestação de neoplasias	Avaliar manifestações musculoesqueléticas como sinais iniciais de neoplasias.	Estudo retrospectivo com casos pediátricos de neoplasias.	Demonstrou que dores ósseas e artralgias podem ser sinais iniciais de leucemias.
2017	Cavalcante, M. S.; Santana Rosa, I. S.; Torres, F.	Leucemia linfoide aguda e seus principais conceitos	Revisar os principais conceitos relacionados à LLA.	Revisão bibliográfica em fontes científicas relevantes.	Destacou a importância da identificação de fatores etiológicos e diagnósticos diferenciais.
2010	Garcez, A. C. C.; *et al.*	Sintomas inespecíficos no diagnóstico de leucemia na infância	Identificar o impacto dos sintomas inespecíficos no atraso do diagnóstico.	Revisão de literatura e análise de casos clínicos.	Constatou que sinais inespecíficos dificultam o diagnóstico precoce, levando a atrasos significativos.
2018	Hoffbrand, A. V.; *et al.*	Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand	Apresentar conceitos atualizados sobre hematologia, incluindo leucemias.	Obra de referência com dados baseados em estudos e revisões científicas.	Forneceu uma base sólida sobre fisiopatologia e tratamento de leucemias.
2013	Inaba, H.; Greaves, M.; Mullighan, C.; *et al.*	Acute lymphoblastic leukaemia	Revisar os avanços na compreensão e manejo da LLA.	Revisão sistemática com base em estudos clínicos e laboratoriais.	Apontou avanços na genética da LLA e nas terapias direcionadas.
2007	Leite, E. P.; *et al.*	Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfoide Aguda	Identificar fatores prognósticos em pacientes pediátricos com LLA.	Estudo clínico observacional com análise de casos.	Relacionou prognóstico a fatores como idade, subtipo celular e resposta inicial ao tratamento.
2017	Martho, L. J.; Degasperi, G. R.; Tarsitano, C. A. B.	Imunoterapia com células T-CAR: bioengenharia contra a leucemia linfoblástica aguda CART cells	Revisar o papel da imunoterapia com células CAR-T no tratamento da LLA.	Revisão bibliográfica de artigos científicos recentes.	Apontou eficácia promissora da terapia CAR-T em casos refratários.
2017	Ministério da Saúde	Protocolo de diagnóstico precoce do câncer pediátrico	Orientar sobre o diagnóstico precoce	Protocolo clínico baseado em	Detalhou sinais e sintomas de alerta para câncer

			de câncer em crianças.	revisão de literatura e práticas clínicas.	pediátrico, incluindo LLA.
2023	Ramos, P. C. dos S.; *et al.*	Abordagem no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda em Pediatria: Monitoramento e perspectivas	Revisar estratégias de tratamento e monitoramento da LLA.	Revisão bibliográfica e análise de práticas clínicas.	Sugeriu melhorias no monitoramento terapêutico e destacou avanços recentes.
2003	Rodrigues, K. E.; Camargo, B.	Diagnóstico precoce do câncer infantil: responsabilidade de todos	Discutir a importância do diagnóstico precoce no câncer infantil.	Revisão de literatura com foco em diagnóstico precoce.	Reforçou o papel de equipes multidisciplinares e campanhas de conscientização.
2017	Rose-Inman, H.; Kuehl, D.	Acute leukemia	Revisar os aspectos clínicos e terapêuticos das leucemias agudas.	Revisão baseada em estudos clínicos e laboratoriais.	Apresentou avanços no manejo terapêutico e destacou desafios no diagnóstico precoce.

CONCLUSÃO

A Leucemia Linfoide Aguda (LLA) apresenta desafios significativos para o diagnóstico precoce devido à sua sintomatologia inespecífica e à dificuldade de acesso a exames especializados, especialmente em sistemas públicos de saúde. Apesar dos avanços nas técnicas diagnósticas e nas abordagens terapêuticas, que elevaram as taxas de cura para cerca de 90%, ainda há lacunas no reconhecimento inicial da doença e na equidade no acesso ao tratamento. Este estudo destacou a relevância do hemograma como ferramenta diagnóstica inicial e reforçou a necessidade de maior conscientização entre os profissionais de saúde sobre os sinais e sintomas iniciais da LLA, bem como a importância de políticas públicas que garantam o acesso ágil a exames laboratoriais e intervenções terapêuticas.

A integração de equipes multidisciplinares, o uso de biomarcadores e a personalização do tratamento com base em alterações genéticas têm contribuído para o aprimoramento do manejo da doença. Além disso, o acompanhamento contínuo dos pacientes é fundamental para a detecção precoce de recaídas e complicações, promovendo melhor qualidade de vida e resultados mais positivos. Assim, é indispensável a ampliação de estudos e estratégias que abordem as barreiras ao diagnóstico precoce e à assistência,

visando reduzir a morbimortalidade associada à LLA e promover um atendimento mais inclusivo e eficaz.

RESUMO

Este artigo investiga os fatores que dificultam o diagnóstico precoce da Leucemia Linfoide Aguda (LLA) em crianças, destacando desafios clínicos e estruturais no sistema público de saúde brasileiro. O estudo adota uma abordagem bibliográfica, com análise de artigos científicos e literatura especializada em hematologia publicados entre 2000 e 2015. Os resultados apontam que sinais e sintomas iniciais inespecíficos, como dores ósseas e febre, frequentemente atrasam o diagnóstico, especialmente em contextos com acesso limitado a exames laboratoriais complexos. Observou-se que hemogramas apresentam alterações significativas, como plaquetopenia e anemia grave, em uma parcela relevante dos casos. A conclusão destaca a necessidade de capacitação de profissionais de saúde, maior conscientização sobre os sinais precoces da LLA e melhoria na acessibilidade aos recursos diagnósticos como medidas essenciais para reduzir a morbimortalidade infantil causada pela doença.

REFERÊNCIAS

1. AMARAL CM, JUVENALE M. Leucemia linfóide aguda em pacientes infanto-juvenis. *Brazilian Journal of Health Review* 2020; 3(3):4770–84.
2. CAMPOS LMA, *et al.* Comprometimento musculoesquelético como primeira manifestação de neoplasias. *Rev Assoc Med Bras* 2008; 54(2):132-138.
3. CAVALCANTE MS, SANTANA ROSA IS, TORRES F. Leucemia linfoide aguda e seus principais conceitos. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente* 2017; 8(2):151-164. Disponível em: https://revista.faema.edu.br/index.php/Revista-FAEMA/article/view/578.
4. GARCEZ ACC, *et al.* Sintomas inespecíficos no diagnóstico de leucemia na infância. *Rev Med Minas Gerais* 2010; 20(2):139-141.
5. HOFFBRAND AV, *et al.* Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand. 7ª ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 2018.
6. INABA H, GREAVES M, MULLIGHAN C, *et al.* Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet* 2013; 381(9881):1943-1955.
7. LEITE EP, MUNIZ MTC, AZEVEDO ADCAC, *et al.* Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* 2007; 7:413–421.
8. MARTHO LJ, DEGASPERI GR, TARSITANO CAB. Imunoterapia com células T-CAR: bioengenharia contra a leucemia linfoblástica aguda. *CuidArte, Enferm* 2017; 11(2):168-173. Disponível em: http://www.webfipa.net/facfipa/ner/sumarios/cuidarte/2017v2/168.pdf.

9. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo de diagnóstico precoce do câncer pediátrico. Ministério da Saúde, 2017; 4-26.
10. RAMOS PCS, *et al.* Abordagem no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda em Pediatria: Monitoramento e perspectivas. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences* 2023; 5(5):5327–41.
11. RODRIGUES KE, CAMARGO B. Diagnóstico precoce do câncer infantil: responsabilidade de todos. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49(1):29-34.
12. ROSE-INMAN H, KUEHL D. Acute leukemia. *Hematology/Oncology Clinics* 2017; 31(6):1011-1028.