

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

DANIELA ANGELINA COLOMBO

POLIMORFISMOS GENÉTICOS DAS ENZIMAS DESINTOXICADORAS DE DROGAS E
SUA RELAÇÃO COM OS EVENTOS ADVERSOS DA QUIMIOTERAPIA NO
TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

RIO DE JANEIRO

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

DANIELA ANGELINA COLOMBO

POLIMORFISMOS GENÉTICOS DAS ENZIMAS DESINTOXICADORAS DE DROGAS E
SUA RELAÇÃO COM OS EVENTOS ADVERSOS DA QUIMIOTERAPIA NO
TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica (Hematologia), Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Clínica Médica (Hematologia).

Orientadores: Dr. Marcelo Gerardin Poirot Land, Dra. Ana Hatagima e Dra. Cristiana Solza

Rio de Janeiro
2009

Daniela Angelina Colombo

POLIMORFISMOS GENÉTICOS DAS ENZIMAS DESINTOXICADORAS DE DROGAS E
SUA RELAÇÃO COM OS EVENTOS ADVERSOS DA QUIMIOTERAPIA NO
TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica (Hematologia), Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Clínica Médica (Hematologia).

Aprovada em 01 de dezembro de 2009

Professora Irene de Almeida Biasoli, Médica do setor de hematologia do HUCFF-UFRJ.

Professora Elaine Sobral da Costa, Médica do serviço de Oncohematologia do IPPMG-UFRJ e responsável pelo laboratório de genética do IPPMG-UFRJ.

Professora Stella Beatriz S. Gonçalves Lucena, Professora adjunta do Departamento de Medicina Interna disciplina de Hematologia UERJ.

Colombo, Daniela Angelina

Polimorfismos genéticos das enzimas desintoxicadoras de drogas e sua relação com os eventos adversos da quimioterapia no tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda/
Daniela Angelina Colombo. – 2009.

80 f.

Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Clínica Médica, Rio de Janeiro, 2009.

Orientadores: Dr. Marcelo Gerardin Poroit Land, Dra. Ana Hatagima, Dra. Cristiana Solza

1. Polimorfismo genético – genética. 2. Polimorfismo genético – evento adverso de quimioterapia. 3. Leucemia linfoblástica aguda – Teses.

I. Land, Marcelo Gerardin Poroit (Orientador). II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-graduação em Clínica Médica. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Ao meu companheiro de todas as horas, João, meu amor, pela paciência, compreensão e total apoio neste período.

Aos meus pais; presentes em todas as etapas deste trabalho; por todo amor incondicional, apoio e carinho. Sem os quais nada disso seria possível.

À minha irmã Camila e ao meu cunhado Breno pela amizade, amor, incentivo, apoio total e dedicação em todos os momentos.

À minha filha Letícia, razão de tudo.

À minha sogra Dona Thereza pelo carinho e apoio nos cuidados com minha filha para que pudesse estudar.

Aos meus cunhados Jô e Claudia pelo apoio, e à minha sobrinha Isadora fofa.

À Doutora Ana Hatagima pela paciência e amizade nos momentos mais difíceis.

Ao Professor Marcelo Gerardin Poirot Land pela elaboração desta dissertação e orientação.

Agradeço pelo incentivo nos momentos de desânimo, pela amizade e compreensão.

À Doutora Cristiana Solza pela imensa ajuda na realização dos polimorfismos e pela amizade.

À amiga Ana Paula Bueno pelas sugestões, amizade e incentivo nos momentos de total desespero.

Aos colegas do IPPMG pela colaboração na coleta de sangue dos pacientes e pelo auxílio ao estudo dos prontuários.

Aos colegas do Laboratório de Genética Humana da Fiocruz, em especial, Laiza, Roberta, Paula e Renata, pela grande colaboração durante a realização dos polimorfismos genéticos e também pela amizade.

Ao grande amigo Carmello Conti pela introdução ao estudo da Hematologia.

A todos os mestres do Serviço de Hematologia da UERJ que participaram ativamente da minha formação como médica e hematologista.

À Doutora Soraia Rouxinol pelo auxílio ao estudo dos pacientes do Hospital Municipal da Lagoa.

RESUMO

COLOMBO, Daniela Angelina. **Polimorfismos genéticos das enzimas desintoxicadoras de drogas e sua relação com os eventos adversos da quimioterapia no tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda.** Rio de Janeiro, 2009. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica)-Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é o câncer mais comum em crianças. As enzimas GSTM1, GSTT1, GSTP1 e CYP3A4 participam da bioativação e eliminação de uma variedade de quimioterápicos. Polimorfismos nos genes que codificam estas enzimas têm sido associados à variações no desenvolvimento de intoxicações graves.

Objetivo: Descrever os principais eventos adversos relacionados ao tratamento quimioterápico ocorridos na fase de indução do tratamento da LLA e avaliar qual sua relação com os polimorfismos genéticos GSTM1, GSTT1, GSTP1 I105V e CYP3A4, em uma coorte de pacientes pediátricos.

Métodos: O estudo foi realizado em 93 crianças brasileiras, com LLA, tratadas com o protocolo BFM95 modificado no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE-UERJ) e no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG-UFRJ). Os dados sobre os polimorfismos genéticos das crianças foram obtidos de um estudo anterior realizado no Laboratório de Genética Humana da FIOCRUZ-RJ. No presente estudo estes dados genéticos foram analisados junto com os eventos adversos ocorridos na fase A da indução de remissão. Os eventos adversos foram graduados em ausente (graduação 1) e presente (graduação 2-5) utilizando o CTCAE v.3.0 do NCI.

Resultados: Os polimorfismos dos genes *GSTP1 I105V* e *GSTM1* não foram associados a qualquer evento adverso neste grupo de pacientes. O genótipo GSTT1 nulo foi associado à linfopenia. O genótipo CYP3A41A/1A foi associado à linfopenia e elevação da amilase sérica. A

associação do genótipo GSTT1 nulo com o genótipo CYP3A41A/1A potencializaram a ocorrência de linfopenia.

Conclusão: Nossos resultados mostraram associação entre o genótipo GSTT1 nulo e o genótipo CYP3A41A/1A com eventos adversos. Não houve associação entre eventos adversos e os polimorfismos genéticos dos genes *GSTM1* e *GSTP1 I105V*.

Palavras-chave: Polimorfismo genético. Eventos adversos. Leucemia Linfoblástica Aguda

ABSTRACT

COLOMBO, Daniela Angelina. **Polimorfismos genéticos das enzimas desintoxicadoras de drogas e sua relação com os eventos adversos da quimioterapia no tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda.** Rio de Janeiro, 2009. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica)-Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

Introduction: Acute lymphocytic leukemia (ALL) is the most common pediatric cancer. The enzymes GSTM1, GSTT1, GSTP1 and CYP3A4 are involved in the bioactivation and detoxification of a variety of chemotherapeutic drugs. Polymorphisms in genes coding for these enzymes have been associated with variations in the development of severe toxicity.

Aims: To describe the main adverse events related to chemotherapeutic treatment used in the ALL remission induction therapy and evaluate its relationship to the genetic polymorphisms GSTM1, GSTT1, GSTP1 I105V and CYP3A4 in a cohort of pediatric patients with ALL.

Methods: This study population was composed by 93 Brazilian children treated with the modified BFM95 protocol in Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE-UERJ) e Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG-UFRJ). The data on children's genetic polymorphism were available from a previous study conducted in Laboratório de Genética Humana da FIOCRUZ-RJ). We analyzed the relationship between adverse events in the induction phase of modified protocol BFM 95 and genetic polymorphisms. The adverse events grades were used to dichotomize adverse events as "present" versus "absent" with grades 2 to 5 considered as "present".

Results: The polymorphisms in the genes *GSTP1 I105V* and *GSTM1* were not associated to any adverse event in this group of patients. The GSTT1 null genotype was associated to lymphopenia. The CYP3A41A/1A genotype was associated to lymphopenia and serum amylase elevation. The GSTT1 null genotype and CYP3A41A/1A genotype were both involved in the occurrence of lymphopenia.

Conclusions: Our results showed association between the *GSTT1* null genotype and the *CYP3A41A/1A* genotype with some adverse events. There was no association between adverse events and *GSTM1* and *GSTP1 1105V* genetic polymorphisms.

Keywords: Genetic polymorphism. Adverse events. Acute lymphocytic leukemia

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 16 |
| 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. | 18 |
| 2.1 TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA | 18 |
| 2.2 METABOLISMO DOS XENOBIÓTICOS | 20 |
| 2.2.1 Farmacogenética | 21 |
| 2.2.2 Polimorfismos Genéticos | 22 |
| 2.2.3 Fases do metabolismo dos xenobióticos | 23 |
| 2.2.3.1 Fase I do metabolismo dos xenobióticos | 23 |
| 2.2.3.1.2 A subfamília CYP3A | 24 |
| 2.2.3.2 Fase II do metabolismo dos xenobióticos | 26 |
| 2.2.3.2.1 A família das enzimas GST | 26 |
| 2.2.3.2.1.1 A subfamília GSTM | 27 |
| 2.2.3.2.1.2 A subfamília GSTT | 27 |
| 2.2.3.2.1.3 A subfamília GSTP | 28 |
| 2.3 POLIMORFISMO GENÉTICO E SUSCEPTIBILIDADE AO CANCER PRIMÁRIO E SECUNDÁRIO DECORRENTE DE QUIMIOTERAPIA | 29 |
| 2.4 O PAPEL DO POLIMORFISMO GENÉTICO NOS EVENTOS ADVERSOS DA QUIMIOTERAPIA | 32 |
| 2.5 ESTUDOS BRASILEIROS | 36 |
| 3 OBJETIVOS | 38 |

| | |
|--|----|
| 4 MATERIAIS E MÉTODOS | 39 |
| 4.1 DESENHO DO ESTUDO | 39 |
| 4.2 LOCAL | 39 |
| 4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS PACIENTES | 39 |
| 4.4 POPULAÇÃO | 40 |
| 4.5 COLETA DE DADOS | 40 |
| 4.6 METODOLOGIA | 40 |
| 4.6.1 Testes estatísticos | 43 |
| 5 RESULTADOS | 44 |
| 6 DISCUSSÃO | 54 |
| 7 CONCLUSÃO | 59 |
| 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 60 |
| 9 ARTIGOS MAIS IMPORTANTES | 72 |
| 10 ANEXO | 73 |

TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1- Medicções utilizadas durante a fase de indução de remissão da LLA | 42 |
| Tabela 2- Características da amostra dos pacientes com LLA | 44 |
| Tabela 3- Distribuição das frequências gênicas e dos genótipos da GSTM1 na amostra de pacientes com LLA | 44 |
| Tabela 4- Distribuição das frequências gênicas e dos genótipos da GSTT1 na amostra de pacientes com LLA | 45 |
| Tabela 5- Distribuição das frequências gênicas e dos genótipos da GSTP1 I105V na amostra de pacientes com LLA | 45 |
| Tabela 6- Distribuição das frequências gênicas e dos genótipos da CYP3A4 na amostra de pacientes com LLA | 46 |
| Tabela 7- Distribuição dos eventos adversos relacionados aos sintomas constitucionais encontrados nos pacientes com LLA | 48 |
| Tabela 8- Distribuição dos eventos adversos relacionados ao tubo gastrointestinal encontrados nos pacientes com LLA | 48 |
| Tabela 9- Distribuição dos eventos adversos relacionados a complicações hemorrágicas encontrados nos pacientes com LLA | 49 |
| Tabela 10- Distribuição dos eventos adversos relacionados a complicações infecciosas encontrados nos pacientes com LLA | 49 |
| Tabela 11- Distribuição dos eventos adversos relacionados a alterações laboratoriais encontrados nos pacientes com LLA | 50 |
| Tabela 12- Distribuição dos eventos adversos relacionados ao Sistema Nervoso Central, Aparelho Respiratório e Vascular encontrados nos pacientes com LLA | 51 |
| Tabela 13- Distribuição dos eventos adversos pesquisados excluídos do estudo devido ao pequeno número de pacientes avaliados para estes eventos | 51 |
| Tabela 14- Associação entre os polimorfismos do gene <i>GSTT1</i> e eventos adversos | 51 |
| Tabela 15- Associação entre os polimorfismos do gene <i>CYP3A4</i> e eventos adversos | 52 |
| Tabela 16- Associação entre o genótipo GSTT1 nulo e linfopenia | 52 |
| Tabela 17- Associação entre o genótipo CYP3A41A/1A e linfopenia | 53 |

| | |
|---|----|
| Tabela 18- Associação entre o genótipo CYP3A41A/1A e elevação da amilase sérica | 53 |
| Tabela 19- Associação entre os genótipos CYP3A41A/1A e GSTT1 nulo e linfopenia | 53 |

FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Esquema do protocolo BFM 95 modificado | 41 |
| Figura 2 Distribuição da frequência de eventos adversos ocorridos na amostra. | 47 |

LISTA DE ABREVIATURAS

ADL: activities of daily living

ALL: Acute lymphocytic leukemia

AF4/MLL: gene de fusão formado na translocação entre os cromossomas 4 e 11

AVC: acidente vascular cerebral

BCR-ABL: gene de fusão formado na translocação entre os cromossomas 9 e 22

BFM: Berlin-Frankfurt-Munster

BMT: bone marrow transplantation

CCG: Children's Cancer Group

CEP: Comissão de Ética em Pesquisa

CSN: central nervous system

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

CYP: citocromo P450

DNA: ácido desoxirribonucléico

D8: 8º dia de tratamento da LLA

D33: 33º dia de tratamento da LLA

EUA: Estados Unidos da América

FIOCRUZ: Fundação Oswaldo Cruz

G6PD: glicose 6 fosfato desidrogenase

GSH: glutathiona reduzida

GST: glutathiona S-transferase

HML: Hospital Municipal da Lagoa

HR: high risk

HUPE: Hospital Universitário Pedro Ernesto

HV: hidratação venosa

IAM: infarto agudo do miocárdio

Ile: isoleucina

IM: intramuscular

INCA: Instituto do Câncer

IOC: Instituto Oswaldo Cruz

IPPMG: Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira

IT: intratecal

IV: via intravenosa

LLA: leucemia linfoblástica aguda

LLN: lower limit of normal

LMA: leucemia mielóide aguda

MDS: mielodisplasia

MR: medium risk

MTX: metotrexate

NAT: N-acetiltransferase

NCI: National Cancer Institute

NPT: nutrição parenteral total

NR: no remission

PGR: prednisone good response

PPR: prednisone poor response

SARA: Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto

SLE: sobrevida livre de eventos

SNC: sistema nervoso central

SR: standard risk

TGI: trato gastrointestinal

TGO: transaminase glutâmico oxalacética

TGP: transaminase glutâmico pirúvica

TGU: trato genitourinário

TPMT: Tiopurina S-metiltransferase

Val: valina

VO: via oral

1 INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é o câncer mais freqüente em crianças, constituindo 80% de todas as leucemias e cerca de 30% de todas as neoplasias malignas da infância (KRAJINOVIC et al, 2002; CANALLE et al, 2004). É uma doença heterogênea caracterizada pela proliferação de linfoblastos que podem ser oriundos de linhagem B ou T, que responde de forma variável à quimioterapia (KRAJINOVIC, 1999). Os eventos patogênicos que acarretam a doença não são conhecidos, mas afetam genes que controlam a homeostase das células linfóides resultando numa expansão clonal desregulada de progenitores imaturos (PUI et al, 2001).

O pico de incidência da doença é entre dois e cinco anos de idade, sugerindo que ela se inicia no útero ou logo após o nascimento (SMITH et al, 1997). Em estudos, a ocorrência de leucemia em crianças tem sido associada a características do ambiente, características maternas e paternas e exposição a vários fatores biológicos, físicos e químicos (WHYATT; PERERA, 1995; SEVERSON; ROSS, 1999). As crianças são particularmente vulneráveis a tóxicos ambientais devido a maior exposição relativa, ao metabolismo imaturo e à grande replicação e crescimento celular (PERERA, 1997).

A partir da década de 80 é crescente o progresso no tratamento da LLA. Os fatores de risco de recaída da LLA foram identificados e o tratamento passou a ser ajustado de acordo com características do paciente (idade); características da doença (leucocitose, cariótipo, índice de DNA (conteúdo de DNA), imunofenotipagem das células); e características complexas (resposta precoce ao tratamento) (FELIX et al, 2000).

A resposta precoce ao tratamento é um importante indicador prático da evolução dos pacientes (DONADIEU et al, 1998). Teoricamente, os pacientes que após sete dias de tratamento com prednisona apresentam número de blastos inferior a 1000 células no sangue periférico são considerados bons respondedores ao tratamento e, portanto, de bom prognóstico. Em contrapartida, os que não respondem desta forma são os maus respondedores, ou seja, de mau prognóstico. Este parâmetro falha em identificar metade dos pacientes que respondem de forma insatisfatória ao tratamento e também pacientes que apresentam graves intoxicações com doses habituais de drogas toleradas pela maioria da população (DONADIEU et al, 1998).

Mehta e Davies (2004) observaram que diferenças interindividuais nos genomas humanos têm conseqüências funcionais importantes e respondem parcialmente por diferenças na susceptibilidade a doenças (exemplo: risco de câncer) e na evolução durante o tratamento do câncer (recaída x remissão, presença x ausência de eventos adversos).

Em geral, os fatores genéticos respondem por 15 a 30% das diferenças interindividuais no metabolismo das drogas e sua resposta. No entanto, para certas drogas, os fatores genéticos podem ser responsáveis por mais de 95% da variabilidade interindividual na disposição do medicamento e seu efeito (EVANS; RELING, 2004; EVANS; MCLEOD, 2003; WEINSHILBOUM, 2004).

Os fatores genéticos também influenciam a patogênese dos eventos adversos. Assim, o tratamento com drogas baseado no perfil genético do paciente pode resultar não apenas em melhor resposta ao tratamento, mas também redução importante da incidência de eventos adversos (EICHELBaum et al, 2006). Os eventos adversos elevam as taxas de morbi/mortalidade e são associados a consideráveis custos para o Sistema de Saúde. Nos Estados Unidos, os mesmos respondem por mais de 100.000 mortes anuais e são responsáveis por 5% de todas as admissões hospitalares (LAZAROU et al, 1998).

A LLA é um grande atrativo para o estudo farmacogenético. As medicações usadas para o tratamento têm modesto limiar terapêutico, e mortes resultantes de eventos adversos às drogas ou tumores secundários contribuem para a mortalidade (ABRAHAM et al, 2006). Além disso, os eventos adversos causados pelas drogas podem ser um limitante da dose e a intensidade da dose é um importante determinante da evolução da doença (PUI et al, 1997).

As diferenças na evolução da LLA podem ser influenciadas por polimorfismos em genes envolvidos na disposição das drogas quimioterápicas (farmacocinética) ou na resposta a estas drogas (farmacodinâmica) (MEHTA; DAVIES, 2004). Porém, os polimorfismos genéticos responsáveis pela maioria das variações individuais na farmacocinética e farmacodinâmica são desconhecidos (ABRAHAM et al, 2006). Ainda são necessários mais estudos para identificar os polimorfismos que predisõem os pacientes a eventos adversos (EVANS; RELING, 2004).

Este estudo avaliou a relação dos polimorfismos dos genes codificadores das enzimas CYP3A4, GSTT1, GSTP1 e GSTM1 com os eventos adversos decorrentes de quimioterapia em uma coorte de pacientes portadores de LLA infantil.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA:

2.1 TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

O uso de quimioterapia combinada e a aplicação de fatores prognósticos no controle do risco de recaída e o tratamento para a cura da LLA surgiu no final da década de 70 (PUI; EVANS, 1998). Nas últimas quatro décadas o tratamento para LLA evoluiu drasticamente. Nos anos 60 a sobrevida livre de doença (SLE) em cinco anos era de 10% e, atualmente, a mesma é de 80% em crianças e 40% em adultos (SEVERSON; ROSS, 1999; PUI et al, 2001; SILVERMAN et al, 2001; PUI; EVANS, 2006). Esta discrepância entre adultos e crianças pode ser atribuída em parte, a maior frequência de anormalidades genéticas adversas em linfoblastos leucêmicos de adultos (PUI, 1997). Resultados recentes sugerem que a taxa de cura próxima de 90%, em crianças, será obtida em um futuro próximo (PUI et al, 2004).

Esforços para melhorar ainda mais a taxa de cura incluem:

- Divisão dos pacientes em grupos, no momento do diagnóstico, de acordo com o risco de recaída, e tratamento direcionado para evitar o supertratamento ou subtratamento;
- Estudos farmacodinâmicos e farmacogenômicos para otimização do tratamento;
- Estudos de genética molecular de células leucêmicas e de células de indivíduos sadios para elucidar mecanismos de leucemogênese e resistência a drogas;
- Desenvolvimento de tratamentos direcionados a alvos biológicos específicos (PUI et al, 2001).

Há vários grupos que propõem protocolos terapêuticos. Um dos mais bem conhecidos internacionalmente é o desenvolvido pelo grupo alemão BFM Berlin-Frankfurt-Munster (SACKMANN et al, 1999). Neste estudo, os pacientes foram submetidos ao protocolo terapêutico BFM 95 modificado ($2\text{g}/\text{m}^2$ de Metotrexato intravenoso). No protocolo original BFM 95 a dose de Metotrexato é de $5\text{g}/\text{m}^2$ intravenoso, porém estudos mostram que a redução da dose não levou a modificação significativa na taxa de recaída (2,3% x 2,5% com a dose reduzida) (INCA, 2001).

De acordo com este protocolo, os pacientes são estratificados em três ramos terapêuticos, de acordo com o risco de recaída: risco padrão (SR), risco médio (MR) e alto risco (HR). Esta divisão em ramos orienta o tipo de tratamento. Pacientes de alto risco são tratados

com quimioterapia mais agressiva assim como pacientes de baixo risco recebem tratamento mais brando (LAKS et al, 2003). Com esta abordagem evita-se a toxicidade excessiva mantendo-se a alta taxa de cura (PUI; EVANS, 2006). A estratificação é baseada em critérios relacionados ao prognóstico como:

- * número de leucócitos/ μ l no sangue ao diagnóstico,
- * idade ao diagnóstico,
- * número de células leucêmicas/ μ l no sangue no 8º dia do tratamento (o 1º dia (D1) corresponde ao dia da primeira dose de prednisona),
- * status de remissão no 33º dia do tratamento,
- * translocação cromossômica t(9;22) respectivamente recombinação BCR/ABL,
- * translocação cromossômica t(4;11) respectivamente recombinação AF4/MLL (RIEHM et al,1996).

O tratamento se divide em três fases: indução de remissão, consolidação ou intensificação e manutenção. Durante o tratamento ainda há a profilaxia do sistema nervoso central (SNC) que ocorre durante todas as fases (PUI; EVANS, 2006). O objetivo primário do tratamento é induzir a remissão completa, que consiste em alcançar níveis de blastos menores que 5% na medula óssea, restaurar a hematopoiese normal e eliminar a presença de células leucêmicas no líquido (LAKS et al, 2003).

Durante a fase de indução de remissão as drogas utilizadas são: prednisona via oral, vincristina, daunorrubicina e L asparaginase via intravenosa e metotrexato via intratecal (PUI; EVANS, 2006). Avanços na quimioterapia e nos tratamentos de suporte têm resultado em completa remissão em aproximadamente 98% das crianças e 85% dos adultos acometidos (PUI; EVANS, 2006). A resposta inicial ao tratamento, definida pelo exame da medula óssea ou pela resposta a prednisona, foi estabelecida como importante indicador da evolução (EVANS; RELLING, 1999). Pacientes com a mesma doença respondem de formas diferentes ao mesmo tratamento (DANESI et al, 2001).

A fase de consolidação ocorre quando a hematopoiese normal é restaurada e tem como objetivo diminuir a doença residual ao mínimo, ou seja, tornar a presença de células leucêmicas não detectáveis à microscopia, e ajustar a intensidade do tratamento de acordo com a estratificação do risco de recaída (PUI; EVANS, 2006). O protocolo BFM usa a técnica

conhecida como reindução, durante a fase de consolidação. Esta técnica consiste no uso das mesmas drogas administradas durante a fase de indução (LAKS et al, 2003).

A terapia de manutenção é realizada com o objetivo de erradicar as células leucêmicas residuais. Durante esta fase, a quimioterapia é menos intensa (LAKS et al, 2003). As drogas utilizadas são o metotrexato semanalmente e a mercaptopurina via oral em dose diária (PUI; EVANS, 2001).

A profilaxia do SNC se inicia durante a fase de indução e inclui quimioterapia e radioterapia (LAKS et al, 2003).

O tratamento completo pode durar dois anos ou mais (ARICO et al, 2005). Durante o acompanhamento, observamos que cerca de 20% dos pacientes portadores de LLA recaem apesar do tratamento intensivo. Outros podem apresentar neoplasias secundárias, retardo do crescimento e lesão cognitiva (METHA; DAVIES, 2004).

2.2 METABOLISMO DOS XENOBIÓTICOS

Os fármacos são considerados xenobióticos, ou seja, substâncias químicas externas oriundas do ambiente, tais como; produtos industriais, pesticidas, poluentes, alcalóides, metabólitos secundários de plantas e toxinas produzidas por fungos, plantas e animais (PARKINSON, 1996). O metabolismo dos fármacos é realizado através de reações químicas catalisadas por enzimas distribuídas praticamente em todo organismo (PARKINSON, 1996).

Os xenobióticos muitas vezes são moléculas pequenas e lipofílicas e têm tendência a se acumular facilmente nas células, podendo alcançar concentrações tóxicas ou letais. Para evitar este acúmulo e intoxicações, o organismo desenvolveu mecanismos para a eliminação destes compostos. Alguns xenobióticos têm sido associados ao desenvolvimento de diversos tipos de neoplasias em animais e seres humanos, sendo, portanto, denominados de carcinógenos (PARKINSON, 1996).

O metabolismo dos xenobióticos é realizado por uma série de enzimas codificadas por diferentes genes. A resposta individual à exposição a tais compostos varia de acordo com a composição genética herdada e com fatores ambientais que interferem na determinação do fenótipo, e, subsequentemente, nos níveis de metabólitos ativos biologicamente (AUTRUP, 2000).

2.2.1 Farmacogenética

O termo farmacogenética foi criado em 1959 por Vogel (VOGEL, 1959 apud RELLING; DERVIEUX, 2001; EICHELBAUM et al, 2006; ABRAHAM et al, 2006). Todavia, evidências de que havia o envolvimento de fatores genéticos nas diferentes respostas apresentadas pelos indivíduos às drogas datam de 1950, quando foi observado que drogas utilizadas para o tratamento da malária causavam anemia hemolítica em pacientes com deficiência de glicose 6 fosfato desidrogenase (G6PD) (BEUTLER, 1969; EVANS; RELLING, 1999).

A farmacogenética dedica-se ao estudo dos fatores genéticos que contribuem para as variações entre os indivíduos no metabolismo e disposição de medicamentos e suas implicações na terapia e na aparição de doenças (EVANS; RELLING, 1999; DANESI et al, 2001; ABRAHAM et al, 2006; BOSCH et al, 2006). A variabilidade interindividual da resposta às drogas é devida, em parte aos polimorfismos dos genes codificadores das enzimas envolvidas no seu metabolismo. Os genes são considerados polimórficos quando apresentam uma ou mais variantes alélicas com frequência igual ou superior a 1% na população (EVANS; RELLING, 1999; RISCH, 2000; DANESI et al, 2001). A origem dos polimorfismos genéticos está nas alterações ocorridas na seqüência do DNA. Esta alteração pode ser a substituição/deleção ou inserção de uma única base na seqüência do gene até deleções e inserções maiores de fragmentos de DNA. Estas alterações podem ter um efeito neutro, mas também podem abolir a função da proteína, alterar sua atividade ou afinidade aos substratos.

Estima-se que a genética seja responsável por 20 a 95% da variabilidade na disposição das drogas e seus efeitos (KALOW et al, 1998). Outros fatores que também influenciam são: idade, origem étnica, sexo, dieta, função renal e hepática, tratamentos concomitantes, interações entre drogas e a natureza da doença. Porém, há evidências de que diferenças interindividuais na resposta a drogas são decorrentes de polimorfismos dos genes que codificam enzimas metabolizadoras, transportadoras ou receptores de drogas (EVANS et al, 1999; MCLEOD et al, 2001; EVANS; MCLEOD, 2003; EVANS; RELLING, 2004; ABRAHAM et al, 2006). Os determinantes herdados geralmente permanecem estáveis por toda vida (EVANS et al, 2003).

O interesse no estudo da farmacogenética é crescente e isto se deve a necessidade de encontrar explicações para as diferentes respostas dos indivíduos às drogas utilizadas em diferentes patologias (QUINONES et al, 2006). Portanto, a farmacogenética estuda as influências genéticas sobre as respostas aos medicamentos, visando aperfeiçoar o tratamento através da personalização terapêutica, ao levar em consideração o perfil genético dos indivíduos. Os estudos farmacogenéticos visam identificar genes que predispõem os indivíduos a doenças; que modulam as respostas aos medicamentos; que afetam a farmacocinética e farmacodinâmica de medicamentos e que estão associados a reações adversas aos medicamentos (QUINONES et al, 2006).

2.2.2 Polimorfismos Genéticos

Os polimorfismos nos genes que codificam as enzimas metabolizadoras de xenobióticos têm um papel importante na variabilidade fenotípica observada (AUTRUP, 2000). Diferentes genótipos podem estar associados a enzimas com maior atividade, menor atividade ou ausência total de atividade enzimática (EVANS; RELING, 1999). Já outros genótipos podem não alterar a atividade da enzima (AUTRUP, 2000). Alterações na capacidade de metabolização destas enzimas podem levar a um maior risco de intoxicações, de respostas inadequadas aos tratamentos e de doenças como o câncer, incluindo a LLA (KETTER et al, 1988; HENGSTLER et al, 1998; CANALLE et al, 2004).

Diferenças herdadas na capacidade de metabolizar drogas são geralmente traços monogênicos, ou seja, envolvem um único gene, e sua influência na farmacocinética e nos efeitos farmacológicos das drogas é determinada pela sua importância na ativação ou inativação dos substratos das drogas (EVANS; RELING, 1999; WEINSHILBOUM, 2003). Um exemplo bem definido de polimorfismo genético que altera a resposta a drogas é o polimorfismo genético da enzima tiopurina S-metiltransferase (TPMT), que metaboliza drogas como as tiopurinas; família de drogas que inclui a 6-mercaptopurina, azatioprina e tioguanina (EVANS et al, 1991; EVANS et al, 2001; WEINSHILBOUM, 2003; ABRAHAM et al, 2006). As tiopurinas são pró-drogas inativas que requerem ativação enzimática para um metabólito ativo. O mecanismo de ação citotóxico destas drogas ocorre através da incorporação dos nucleotídeos de tioguanina dentro do DNA (EVANS; RELING, 2004; ABRAHAM et al, 2006). Estas

drogas são usadas clinicamente como imunossupressoras e no tratamento de pacientes com neoplasias como a LLA (EVANS; RELING, 2004). O principal agente de inativação destas drogas nos tecidos hematopoiéticos é a enzima TPMT (EVANS et al, 2001). A atividade enzimática da TPMT é herdada como um traço autossômico codominante. Polimorfismos no gene *TPMT* são associados com a eficácia e intoxicações associadas às tiopurinas (ABRAHAM et al, 2006). Há 13 alelos identificados associados à redução da atividade da enzima TPMT (ABRAHAM et al, 2006). Cerca de 10% da população caucasiana é heterozigota para alelos mutantes *TPMT* inativos, e 0,3% é homozigota. Estes 2 grupos apresentam redução ou ausência de atividade de enzima TPMT, respectivamente (ABRAHAM et al, 2006). Pacientes que apresentam deficiência da enzima TPMT, tratados com tiopurinas, acumulam concentrações excessivas de nucleotídeos de tioguanina nos leucócitos. Isto pode acarretar grave toxicidade hematopoiética, muitas vezes fatal (EVANS et al, 2001). Apesar disso, pacientes portadores de LLA, com deficiência parcial de TPMT (heterozigotos) apresentam maior sobrevida livre de doença, provavelmente devido ao tempo maior de exposição à mercaptopurina (RELLING et al, 1999). O tratamento passa a ser mais bem sucedido se os pacientes com deficiência total de TPMT (homozigotos) forem tratados com doses bem menores de tiopurinas, cerca de 5 a 10% da dose convencional (EVANS et al, 1991; EVANS et al, 2001). Por outro lado, pacientes que exibem alta atividade de TPMT têm a eficácia da tioguanina diminuída, provavelmente porque a droga é metabolizada muito rápido, não alcançando o efeito farmacológico desejado. Neste caso, o sucesso do tratamento pode ser obtido aumentando a dose do medicamento. (WEINSHILBOUM, 2003). Este exemplo mostra a importância da farmacogenética e o conhecimento do perfil genético dos pacientes, antes do início do tratamento.

2.2.3 Fases do metabolismo dos xenobióticos

2.2.3.1 Fase I do metabolismo dos xenobióticos

A metabolização dos xenobióticos ocorre em geral em duas fases. A fase I pode ser realizada por várias enzimas. As principais pertencem à superfamília do citocromo P450 (CYP) (AUTRUP, 2000). O genoma humano contém pelo menos 50 genes P450 diferentes,

subdivididos em 18 famílias e 43 subfamílias (NEBERT et al, 1991; NELSON et al, 1996; AUTRUP, 2000; QUINONES et al, 2006).

As reações mediadas pelas CYPs ocorrem, principalmente no fígado. Contudo possuem expressão não hepática em menor grau por todo organismo, incluindo intestinos, pulmões, placenta e rins (SLAUGHTER et al, 1995; AUTRUP, 2000). Nesta fase, os carcinógenos ambientais ou drogas sofrem reações de hidrólise, redução ou oxidação, que introduzem ou expõem um núcleo eletrofílico funcional dentro da molécula (SINNETT et al, 2000). Este composto eletrofílico pode ser solúvel ou não em água, e quando insolúvel, necessita das reações de fase II para se tornar hidrofílico e ser excretado (APLENC, 2004). Algumas vezes, os compostos eletrofílicos intermediários formados na fase I são potentes carcinógenos e atacam alvos nucleofílicos dentro da célula (AUTRUP, 2000). Os principais alvos são proteínas e ácidos nucléicos e o produto da reação destes dois elementos são os aductos de DNA. Os aductos de DNA, quando não reparados, podem provocar mutações permanentes que aumentam as chances de carcinogênese (AUTRUP, 2000).

A metabolização da maioria dos xenobióticos ambientais se dá por um número limitado de enzimas, entre elas: CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6, CYP3A (KAWAJIRI et al, 1993; NELSON et al, 1996; LAMBA et al, 2002). Muitos genes codificadores destas enzimas são polimórficos (AUTRUP, 2000). Este polimorfismo pode acarretar diferenças na atividade enzimática metabólica, que por sua vez podem causar efeitos adversos, incluindo a carcinogênese induzida por substâncias químicas endógenas (AUTRUP, 2000).

As enzimas da superfamília CYP atuam no metabolismo de mais de 90% das drogas prescritas clinicamente (SCHAIK, 2005). A subfamília CYP3A representa a maioria das proteínas da superfamília P450. É responsável pelo metabolismo de muitos compostos endógenos como testosterona, progesterona e cortisol além de compostos exógenos como corticosteróides, antidepressivos, antibióticos, benzodiazepínicos, bloqueadores do canal de cálcio e quimioterápicos (THUMMEL; WILKINSON, 1998).

2.2.3.1.2 A subfamília CYP3A

A desintoxicação de agentes quimioterápicos pelas enzimas da família citocromo P450 é pouco usual, pois geralmente elas ativam uma variedade de drogas quimioterápicas (YAO,

2000). A subfamília CYP3A possui enzimas que estão associadas à ativação de vários quimioterápicos, tais como a ciclofosfamida, ifosfamida, tamoxifen e epipodofilotoxinas; ou à inativação de outras, como, paclitaxel, docetaxel e alcalóides da vinca (DANESI et al, 2001).

A CYP3A4 é a enzima mais importante e mais abundante da subfamília CYP3A (SCHAIK, 2005; ABRAHAM et al, 2006). É encontrada no intestino e no fígado e é responsável por 60% de toda atividade da CYP (ABRAHAM et al, 2006). Até o momento, há mais de 30 polimorfismos identificados que envolvem nucleotídeos únicos no gene *CYP3A4* (BORK et al, 1989; BEAUNE et al, 1986; ABRAHAM et al, 2006), porém nenhum alelo nulo foi descrito para o gene *CYP3A4* (SCHAIK, 2005).

A CYP3A4 e a CYP3A5 possuem propriedades catalíticas que lhes conferem importante papel no metabolismo de drogas e carcinógenos como a aflatoxina B1, 6-aminochrysene e benzopyrene (LANG, 1999). A CYP3A4 metaboliza os alcalóides da vinca, como vincristina e vinblastina, levando à produção de compostos menos tóxicos (YAO, 2000). Além disso, a enzima CYP3A4 catalisa a 6- β -hidroxilação de um número variável de esteróides, incluindo a testosterona, progesterona, dexametasona e prednisona (ABEL et al, 1992). Uma análise realizada em pacientes portadores de câncer de mama revelou que o alelo selvagem dos genes *CYP3A4* e *CYP3A5* estava associado a menor taxa de metabolismo da ciclofosfamida, ou seja, menor produção de metabólitos ativos, acarretando menor sobrevida (HUTCHINSON, 2001). Assim, modificações na taxa de metabolismo das drogas podem levar a intoxicações graves ou à falha terapêutica devido à alteração da relação entre dose e concentração sanguínea farmacologicamente ativa destas drogas (LINDER et al, 1997).

Felix et al., observaram associação entre o polimorfismo do gene *CYP3A4* e o risco de desenvolver leucemias secundárias ao tratamento com os quimioterápicos inibidores da topoisomerase II. Neste estudo, o polimorfismo estudado no gene *CYP3A4* humano, foi a transição de adenina para guanina na região 5' do promotor (5' PR posição 290) que está localizada em uma sequência conhecida como "elemento específico da nifedipina". O alelo selvagem *CYP3A4*1A* foi associado à leucemias e a translocações no gene *MLL*. O alelo *CYP3A4*1A* codifica uma proteína de maior atividade enzimática produzindo maior quantidade de metabólitos intermediários que podem provocar lesões no DNA. Já o alelo polimórfico *CYP3A4*1B* está associado a expressão reduzida da enzima e produção diminuída dos

metabólitos ativos das epipodofilotoxinas e por isto ele parece ser um fator protetor para os casos de leucemia relacionada ao tratamento quimioterápico (FELIX et al, 1998).

2.2.3.2 Fase II do metabolismo dos xenobióticos

A Fase II é realizada por enzimas tais como as glutathionas S-transferase (GSTs), UDP-glucuronosiltransferase, sulfotransferase, epoxide hydrolase e N-acetiltransferase (NAT) (PERERA, 1996; PERERA, 1997; ABRAHAM et al, 2006; BOSCH et al, 2006). Estas enzimas, geralmente, estão envolvidas nos processos de desintoxicação (AUTRUP, 2000). As GSTs são encontradas em maior concentração no fígado, mas também, em menores concentrações, em outros órgãos, como pulmões e intestino delgado.

2.2.3.2.1 A família das enzimas GST

As GSTs desempenham um papel importante no metabolismo celular (PERERA, 1996). Atuam catalisando a conjugação dos metabólitos intermediários (compostos eletrofílicos) com cofatores como a glutathiona reduzida (GSH). Também atuam por ligação não covalente com vários agentes xenobióticos; incluindo carcinógenos como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos presentes na dieta alimentar e na fumaça dos cigarros (PERERA, 1996; HENGSTLER et al., 1998) e drogas citotóxicas como a ciclofosfamida, antraciclina e inibidores da topoisomerase II (CHEOK; EVANS, 2006). Estima-se que 2/3 de todas as neoplasias malignas que acometem a raça humana sejam causadas pela exposição ao tabaco e compostos da dieta (DOLL; PETO, 1981). O processo de desintoxicação impede a ligação destes compostos ao DNA, uma vez que o resultado são produtos hidrofílicos que são eliminados na forma de ácidos mercaptúricos na urina ou bile (RAUNIO et al., 1995; SINNETT et al., 2000; ABRAHAM et al., 2006).

A nomenclatura utilizada para referência a estas vias é de origem puramente histórica. Assim as reações de fase II podem preceder as reações de fase I e até mesmo acontecer sem prévia oxidação, redução ou hidrólise (WEINSHILBOUM, 2003). Entretanto, os dois tipos de reação convertem drogas relativamente lipossolúveis em metabólitos mais hidrossolúveis (WEINSHILBOUM, 2003).

Na família das GSTs, há quatro subfamílias principais de genes: α , localizada no cromossomo 6; μ , localizada no cromossomo 1; θ , localizada no cromossomo 22 ; π , localizada no cromossomo 11 (MANNERVIK et al 1992). Cada subfamília é composta de vários genes, alguns com polimorfismo genético.

2.2.3.2.1.1 A subfamília GSTM

A subfamília GST μ possui 5 genes identificados em humanos e são numerados de M1 a M5 (PEARSON et al, 1993). O gene mais comumente expresso é o *GSTM1* (SEIDEGARD; EKSTRÖM, 1997) e este foi o primeiro gene a ter o polimorfismo em um locus GST descrito. A descrição foi feita por Board em 1981 (BOARD et al, 1981). O gene *GSTM1* é expresso em 40 a 60% da maioria das populações caucasianas (SEIDEGARD et al, 1988).

O gene *GSTM1* é representado por três alelos: 1 alelo nulo ou deletado (*GSTM1*0*) não funcional, e por outros dois ativos (*GSTM1*A* e *GSTM1*B*) (SEIDEGARD et al, 1988). Os alelos *GSTM1*A* e *GSTM1*B* codificam as proteínas GSTM1A e GSTM1B (SEIDEGARD et al, 1988). Estas enzimas são funcionalmente idênticas (WIDERSTEN et al, 1991). Elas catalisam a desintoxicação de alkyl e de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, que são formas intermediárias de muitos carcinógenos. Também são capazes de reduzir alguns superóxidos e produtos de estresse oxidativo, tais como os hidroperóxidos de DNA (SMITH et al, 1995). Os indivíduos homocigotos para o alelo deletado, *GSTM1 0/0*, não produzem qualquer produto protéico, o que acarreta deficiência enzimática (SEIDEGARD et al, 1988).

2.2.3.2.1.2 A subfamília GSTT

A subfamília GST θ possui um gene polimórfico, o *GSTT1*, que também é representado por 2 alelos: um funcional ou selvagem *GSTT1*1* e um alelo não funcional ou nulo *GSTT1*0* (PEMBLE et al, 1984; HATAGIMA, 2002). O alelo *GSTT1*0* corresponde a deleção total ou parcial do gene, causando uma deficiência na atividade enzimática (PEMBLE et al, 1994). Dois fenótipos são possíveis: *GSTT1* nulo, homocigoto para o alelo deletado, e fenótipo *GSTT1* positivo, com pelo menos uma cópia do gene (PEMBLE et al, 1994). Cerca de 20% dos

caucasianos são homozigotos para o alelo nulo *GSTT1*0* no gene *GSTT1* (STRANGE et al, 2000).

As conseqüências biológicas dos polimorfismos *GSTM1* e *GSTT1* são difíceis de prever, já que as enzimas podem ativar e desintoxicar vários produtos endógenos e exógenos, incluindo medicamentos, poluentes ambientais, pesticidas e solventes industriais altamente carcinogênicos (AUTRUP, 2000). Garnier et al. (1996) compararam indivíduos com o genótipo *GSTT1* positivo e indivíduos com o genótipo *GSTT1* nulo, e mostraram que estes estavam associados a maior risco de mutações induzidas por exposição ao metilbromido e ao óxido de etileno. Anderer et al (2000) sugeriram interação entre *GSTT1* e corticosteróides. Hall et al (1994) sugeriram a associação entre o genótipo *GSTM1* nulo e o metabolismo mais lento de drogas como a vincristina, prednisona, L-asparaginase, 6 mercaptopurina e metotrexato.

2.2.3.2.1.3 A subfamília GSTP

A subfamília GSTP da classe π tem um gene polimórfico denominado *GSTP1*, presente nas células dos seres humanos. Este polimorfismo foi primeiro descrito por Board et al em 1990. A enzima GSTP1 é a GST mais amplamente distribuída (SEIDEGARD; EKSTRÖM, 1997). É particularmente abundante no pulmão, esôfago e placenta (AUTRUP, 2000). É capaz de catalisar vários substratos carcinogênicos, tais como o benzo(a)pyrenodiol epóxido e a acrolina, presentes no cigarro. Um dos polimorfismos do gene *GSTP1*, no códon 105, leva à substituição do aminoácido isoleucina (Ile) pela valina (Val) no sítio ativo da enzima (*GSTP1* I105V) (ABRAHAM et al, 2006). O alelo Val é associado a menor atividade quando comparado ao alelo Ile (WATSON et al, 1998). Assim, o genótipo *GSTP1* Ile/Ile (AA) apresenta uma maior atividade enzimática quando comparado com os genótipos *GSTP1* Ile/Val (AG) ou Val/Val (GG). A enzima codificada pelo alelo *GSTP1*Val* apresenta menor atividade enzimática e tem sido associada à leucemia mielóide aguda (LMA), secundária a tratamento quimioterápico (ALLAN et al., 2001). Já em outros estudos realizados com crianças portadoras de LLA e adultos portadores de LMA, nenhum dos genótipos GST nulos (sozinhos ou combinados) foram associados com a ocorrência de LMA secundária a tratamento quimioterápico (WOO et al, 2000; NAOE et al, 2000).

A expressão aumentada do gene *GSTP1* tem sido associada à resistência a drogas tumorais e sobrevida reduzida dos pacientes em tratamento quimioterápico (MORROW; COWAN, 1990; TSUCHIDA; SATO, 1992; MURAMATSU et al, 1993; COMMANDEUR et al, 1995; TEW KD, 1994). Uma análise realizada em pacientes portadores de câncer de mama tratados com ciclofosfamida demonstrou que os indivíduos homocigotos para o alelo *GSTP1*Val*, ou seja, alelo com menor atividade enzimática, apresentaram maior taxa de sobrevida total quando comparados com indivíduos homocigotos para o alelo *GSTP1*Ile*. Os indivíduos heterocigotos apresentaram sobrevida intermediária (SWEENEY et al, 2000).

2.3 POLIMORFISMO GENÉTICO E SUSCEPTIBILIDADE AO CÂNCER PRIMÁRIO E SECUNDÁRIO DECORRENTE DE QUIMIOTERAPIA

O desenvolvimento de neoplasias é um processo multifatorial, que envolve mutações genéticas associadas a fatores ambientais (ARRUDA et al, 1998). Os fatores genéticos explicam cerca de 5% de todos os tipos de câncer (VENITT, 1994). O restante pode ser atribuído a fatores ambientais externos que atuam em conjunto com a genética, e a susceptibilidade adquirida (PERERA, 1997). Esta constatação favorece a prevenção do câncer em relação à exposição aos carcinógenos ambientais como tabaco, constituintes da dieta, poluentes, drogas, radiação e agentes infecciosos que são teoricamente evitáveis (PERERA, 1997).

A habilidade para metabolizar carcinógenos varia entre as pessoas. Indivíduos incapazes de metabolizar adequadamente carcinógenos ou agentes tóxicos, devido a redução da atividade enzimática, podem ser mais suscetíveis à intoxicação e à formação de aductos de DNA e assim ter maior risco de desenvolver câncer (RAUNIO et al, 1995; PERERA, 1996).

Perera (1996), Krajinovic et al (1999) e Sinnott et al (2000) demonstraram que alelos variantes associados com desintoxicação menos efetiva dos xenobióticos conferem maior susceptibilidade ao câncer.

Pacientes que apresentam o alelo selvagem *CYP3A4*1A* produzem maior quantidade de metabólitos intermediários lesivos ao DNA quando comparados aos indivíduos que apresentam o alelo polimórfico *CYP3A4*1B*. Felix et al (1998) demonstraram que pacientes carregando o alelo variante *CYP3A4*1B*, com menor expressão enzimática, têm risco reduzido de leucemia

secundária a quimioterapia quando tratados com epipodofilotoxinas. Aplenc et al, em 2003, não encontraram associação entre as variantes genéticas do gene *CYP3A* e o risco de recaída em pacientes com LLA.

Estudos demonstraram a associação entre polimorfismo genético GST e o risco de câncer primário (KETTERER, 1988; NEBERT et al, 1996) e também o risco de câncer secundário a quimioterapia (WOO et al, 2000; CHEN et al, 1996).

Experimentos *in vitro* mostram que as enzimas GSTM1 e GSTT1 protegem as células da ação dos produtos eletrofilicos gerados na fase I do metabolismo (WIENCKE et al, 1990). Já foi demonstrado que cerca de 50% e 25% da população têm deleção completa homozigótica dos genes que codificam as enzimas GSTM1 e a GSTT1, respectivamente (RELLING; DERVIEUX, 2001). A frequência de deleção dos genes varia de acordo com o grupo étnico (SEIDEGARD; EKETRÖM, 1997; CHEN et al, 1996). Deleções da GSTM1 e/ou GSTT1 foram associados com susceptibilidade a muitos tipos de doenças (HATAGIMA, 2002). Em contraste, o genótipo GSTM1A/B parece ser um fator protetor (HEAGERTY et al, 1994). Talvez, a expressão de ambos os alelos, acarreta maior atividade enzimática, tornando o processo de desintoxicação mais efetivo.

Wiencke et al. (1990) e Krajinovic et al. (1999) demonstraram que o genótipo GSTM1 nulo estava associado a maior risco de desenvolver LLA na infância. Chen et al (1997) observaram que o genótipo duplo nulo para GSTT1 e GSTM1 foi mais frequente em crianças negras portadoras de LLA do que em crianças não negras. Este achado pode ser devido à exposição ambiental diferente dos não negros ou pode sugerir que os negros têm um traço genético adicional que predispõe ao desenvolvimento de LLA quando combinado com o genótipo duplo nulo.

Sasai et al (1999), em um estudo japonês, demonstraram associação significativa entre o genótipo GSTT1 nulo e mielodisplasia (MDS) e leucemia mielóide aguda (LMA) secundária a quimioterapia. Chen et al (1996) também mostraram risco 4,3 vezes maior de desenvolver MDS em indivíduos portadores do genótipo GSTT1 nulo. Arruda et al em 2001 encontraram que portadores do genótipo GSTM1 nulo têm risco 4,7 vezes maior de desenvolver LMA. Já o genótipo GSTT1 nulo aumentou em 2,3 vezes o mesmo risco.

Por outro lado, Basu et al (1997) não encontraram qualquer associação entre os genótipos GSTM1 e GSTT1 nulos e LMA e estes com MDS. Arruda et al (2001) também não

encontraram associação entre os genótipos GSTM1 e GSTT1 nulos e MDS. Bolufer et al (2007) não encontraram associação entre o genótipo GSTT1 nulo e o risco de desenvolver LMA e/ou MDS secundária a quimioterapia, porém houve maior incidência do genótipo GSTT1 nulo em pacientes portadores de LMA/MDS secundária a quimioterapia quando comparado aos controles. Solza (2007) não observou diferenças estatisticamente significativas na distribuição das frequências dos genótipos das GSTs (M1, T1 e P1) entre os pacientes com LLA e controles. Este achado sugere que estes polimorfismos não estão relacionados à etiologia da LLA no grupo estudado.

O genótipo GSTM1 nulo foi encontrado em aproximadamente 50% dos caucasianos (ARRUDA et al, 1998). Sua presença foi associada ao aumento do risco de câncer de bexiga, pulmão, colon e mama (D'ERRICO et al, 1996; ANWAR et al, 1996). Bell et al (1993), em seu estudo, sugeriram que 25% de todos os cânceres de bexiga podem ser atribuídos ao genótipo GSTM1 nulo, em associação ao tabagismo. A mesma associação foi observada no câncer de pulmão (AUTRUP, 2000). A interação gene-ambiente foi de extrema importância, uma vez que o genótipo nulo sem a exposição ambiental aumentou pouco o risco de câncer (AUTRUP, 2000).

Quanto ao genótipo GSTP1, indivíduos que exibem o alelo Val no códon 105 têm um risco maior de desenvolver câncer de pulmão e LMA secundária a quimioterapia que indivíduos com o alelo Ile no códon 105 (RYBERG et al, 1997; ALLAN et al, 2001). Ryberg et al (1997) também observaram que tabagistas portadores do genótipo GSTM1 nulo associado ao genótipo GSTP1, com pelo menos um alelo Val no códon 105, apresentavam níveis mais altos de aductos de DNA comparados com as outras combinações.

Outros estudos independentes também mostraram associação entre polimorfismos nos genes do citocromo P450 e das GSTs com câncer de bexiga (ANWAR et al, 1996; KEMPES et al, 1996), de pele (HEAGERTY et al, 1996), do endométrio (ESTELLER et al, 1997), de mama (HELZSOUER et al, 1998; PARK et al, 2000) e leucemia (RODDAM et al, 2000). Em todos estes casos, a deficiência de GST foi associada a maior suscetibilidade a essas doenças malignas. Todavia, como a presença da GSTM1 e/ou GSTT1 pode contribuir para a resistência aos quimioterápicos, a deficiência de GSTM1 ou GSTT1 pode influenciar positivamente a eficácia terapêutica, já que diminui o risco de recaída (ROCHA et al, 2005).

2.4 O PAPEL DO POLIMORFISMO GENÉTICO NOS EVENTOS ADVERSOS DA QUIMIOTERAPIA

Quase 4000 casos de LLA são diagnosticados anualmente nos Estados Unidos. Aproximadamente dois terços destes casos são crianças e adolescentes, fazendo da LLA o câncer mais comum nesta faixa etária (PUI; EVANS, 1998; CORTES; KANTARJIAN, 1995). Apesar da taxa de cura alcançar 80% nos países desenvolvidos, a doença refratária e a recaída continuam sendo causa de morte relacionada à LLA (PUI et al, 2004). Além do mais, número substancial de pacientes com LLA evolui com complicações em longo prazo (PUI et al, 2001).

Há evidências de que fatores do hospedeiro exercem influência crítica na eficácia do tratamento, bem como na ocorrência de eventos adversos (EVANS; MCLEOD, 2003; EVANS; RELING, 2004). Em alguns pacientes, por exemplo, a falência do tratamento resulta de dose inadequada e não de resistência à droga pelas células leucêmicas (PUI; EVANS, 1998; EVANS et al, 1998). Pacientes recebendo a mesma dose de metotrexato ou mercaptopurina podem ter quantidades diferentes de metabólitos ativos nas células leucêmicas e isto se deve a maior eliminação e inativação da droga ou outras razões associadas à evolução desfavorável da doença (PUI et al, 2002). Assim, estudos recentes focam o aperfeiçoamento do uso de agentes antileucêmicos, o acesso precoce e vigoroso ao risco de recaída e a utilização da farmacogenética de células do hospedeiro a fim de evitar o sub ou o supertratamento (PUI et al, 2001). A meta não é apenas aumentar a taxa de cura, mas também melhorar a qualidade de vida dos pacientes (PUI et al, 2004).

Pacientes tratados com doses protocolares de quimioterapia exibem grande variação interindividual no desenvolvimento de intoxicações graves. Além disso, há grande variação entre pacientes com o mesmo tipo tumoral e no mesmo estágio da doença, na resposta após a quimioterapia (BOSCH et al, 2006). Os fatores responsáveis pela variação farmacocinética e farmacodinâmica entre os indivíduos são muitos e incluem interação entre as drogas, etnia, idade, doença renal e hepática, doenças concomitantes, status nutricional, consumo de álcool e tabaco e os fatores genéticos (BOSCH et al, 2006; DORNE, 2004).

Os polimorfismos da Glutathione S-transferase (GST) e CYPs também podem influenciar a resposta dos pacientes aos agentes quimioterápicos e, portanto, estar associados aos eventos adversos decorrentes do tratamento (EVANS; RELING, 1999; PANDYA et al, 2000; TEW et

al, 2000; RELLING; DERVIEUX, 2001; HOLLEMAN et al, 2004). Variantes genéticas associadas a intoxicações graves poderiam ser usadas para rastrear indivíduos suscetíveis/resistentes à determinada droga permitindo assim que a dose da mesma seja ajustada ao seu perfil genético (BOSCH et al, 2006). Por exemplo: o quimioterápico etoposide poderia ser utilizado no tratamento de maior número de pacientes se inicialmente pudéssemos identificar os pacientes com risco de leucemia secundária induzida pelo etoposide (RELLING; DERVIEUX, 2001). Desta forma, uma análise farmacogenética, antes do início da quimioterapia, poderia identificar pacientes com maior risco de intoxicação ou de resposta desfavorável ao tratamento.

Segundo o *National Cancer Institute* (NCI), o termo “evento adverso se refere a qualquer sinal, sintoma ou doença (incluindo alterações laboratoriais) desfavorável ou não prevista, temporalmente associada ao tratamento ou procedimento médico, podendo ou não estar relacionada diretamente a ele. Evento adverso é um termo mais apropriado que intoxicação, uma vez que este se refere aos eventos que têm uma relação causal possível, provável ou definida com o agente”.

Em contraste com o papel das GSTs na carcinogênese, os genótipos das GSTs associados com menor atividade enzimática podem ser vantajosos para indivíduos em tratamento quimioterápico, já que a desintoxicação reduzida pode aumentar o efeito de drogas citotóxicas (TEW, 1994; KRAJINOVIC, 2002). A maior atividade enzimática das GSTs também foi associada à resistência aos quimioterápicos, à menor eficácia do tratamento e ao risco de recaída hematológica e/ou neurológica em pacientes portadores de LLA (CHEN et al, 1997; STANULLA et al, 2000)

A subfamília CYP3A está envolvida na ativação do etoposide e ciclofosfamida e inativação da vincristina, vinblastina (DANESI et al, 2001; RELLING; DERVIEUX, 2001), prednisona, dexametasona e daunorrubicina (THUMMEL et al, 2001; BOLUFER et al, 2007).

Aplenc et al (2003) avaliaram o risco de recaída de crianças com LLA e sua relação com polimorfismos na família CYP3A. Os alelos estudados foram *CYP3A4*1B*, *CYP3A5*6* e *CYP3A5*3*. Não houve associação entre as variantes CYP3A e o risco de recaída da doença. Em relação à toxicidade da vincristina, pacientes portadores dos alelos *CYP3A4*1B* e *CYP3A5*3* apresentaram um risco menor de neuropatia periférica, doença classicamente associada à exposição à vincristina, em análise univariada. Porém isto não se repetiu, com

significado estatístico, após controle para múltiplas comparações ($p=0,75$ e $p=0,83$, respectivamente). A redução da toxicidade da vincristina pode ser explicada pela atividade enzimática reduzida associada ao alelo *CYP3A4*1B*. A atividade enzimática reduzida acarreta diminuição da produção de metabólitos da vincristina e assim menor intoxicação pela droga. Em concordância, Felix et al (1998) demonstraram que pacientes que carregam o alelo *CYP3A4*1B* apresentam menor risco de leucemia secundária ao tratamento quimioterápico.

Kishi et al (2004 e 2007) demonstraram que polimorfismos que levam a menor atividade da enzima CYP3A acarretam redução da eliminação do etoposide (substrato da CYP3A4 e CYP3A5). Porém, quando esta droga é administrada junto com o corticóide, há um aumento na sua eliminação. Isto se explica pelo fato de que a CYP3A pode ser induzida pelos glicocorticóides. Outro achado deste estudo foi o de que a GSTP1 foi um indicador independente da eliminação de etoposide em pacientes negros recebendo corticóide. No caso da GSTP1, a menor atividade da enzima acarretou maior eliminação da droga. Nestes estudos, o alelo *CYP3A5G*, de menor atividade, foi associado a maior risco de intoxicação durante a fase de indução (fase em que são usados corticóides), mas com risco menor durante a continuação (fase em que o corticóide não é usado).

Os substratos da GSTP1 são: clorambucil, melphalan, ciclofosfamida, adriamicina, doxorrubicina, bussulfan, ifosfamida, etoposide e cisplatina (LITOWSKY, 1993; ALLAN et al., 2001; BOSCH et al, 2006). O genótipo GSTP1 GG de menor atividade, na ausência de tratamento com corticóide, foi associado a melhor prognóstico (STANULLA et al, 2000) e com incidência reduzida de recaída no sistema nervoso central (SNC) em pacientes de risco intermediário e alto com LLA, provavelmente devido a maior exposição à quimioterapia (STANULLA et al, 2005).

São substratos da GST microssomal a mitroxantona e a mostarda nitrogenada (MORROW et al, 1998). Não se sabe ainda se a vincristina e doxorrubicina são substratos da GST (MORROW et al, 1998).

Tew et al. (1994) sugerem que o polimorfismo das GSTs está envolvido na resistência que alguns pacientes apresentam a agentes quimioterápicos citotóxicos anti-neoplásicos. Estudos *in vitro* mostram que um aumento na expressão da GSTP1 está associado à resistência às drogas anti-neoplásicas, tais como: a adriamicina, cisplatino, melphalan e etoposide (BAN et al, 1996; LEE et al, 1996).

O genótipo GSTM1 tem sido associado à evolução do tratamento da LLA (BOSCH et al, 2006). Hall et al (1994), num estudo com 71 crianças portadoras de LLA, verificaram que o genótipo GSTM1 nulo estava associado a maior chance de remissão do que os outros genótipos. Possivelmente este achado relaciona-se ao metabolismo mais lento das drogas usadas na indução de remissão (vincristina, prednisona, L-asparaginase) ou na fase de manutenção (6-mercaptopurina, metotrexato). Rocha et al (2005) estudaram 247 crianças portadoras de LLA em tratamento no Hospital St Jude e observaram que as do grupo de alto risco tiveram o risco de recaída aumentado quando apresentavam o genótipo GSTM1 não nulo. O mesmo não foi observado nas crianças submetidas ao tratamento do grupo de baixo risco. Isto pode ser explicado pelo fato de que a ciclofosfamida e o etoposide constituem a maior proporção do tratamento do grupo de alto risco e estas drogas são substratos das GSTs. Kishi et al (2007), em um estudo realizado com crianças portadoras de LLA, encontraram associação entre o genótipo GSTM1 nulo e hiperbilirrubinemia.

Anderer et al (2000) estudaram 135 crianças portadoras de LLA, tratadas com o protocolo BFM e demonstraram que os pacientes que apresentavam o genótipo GSTT1 nulo, em tratamento com corticosteróide, apresentavam uma taxa de recaída 5 a 9 vezes menor quando comparada com crianças com o genótipo GSTP1 Val/Val e GSTM1 nulo. Este achado sugere a interação entre GSTT1 e corticosteróides. Stanulla et al. (2000) estudaram 64 crianças portadoras de LLA e mostraram que o genótipo nulo para GSTM1 e GSTT1 confere uma redução de 2,0 e 2,8 vezes, respectivamente, no risco de recaída da LLA. Pui (1996) observou que a ausência de expressão da GSTM1 em linfoblastos leucêmicos foi associada a maior probabilidade de remissão contínua da LLA na infância. Em contraste, estudo de Takanashi et al (2003) que avaliou 82 pacientes com LLA demonstrou que portadores dos genótipos GSTM1 e GSTT1 nulos exibiam maior risco de recaída precoce. Solza (2007) não observou associação dos polimorfismos GSTM1, GSTT1 e GSTP1 I105V com a resposta a prednisona no D8, mas observou que o alelo *CYP3A4*1B* estava associado à resposta insatisfatória a prednisona do oitavo dia de tratamento (D8), mesmo quando controlado por outros fatores prognósticos significativos como contagem de leucócitos >50.000 / mm³ ao diagnóstico e sexo masculino. Estudos de Chen et al (1997), Krajcinovic et al (2002) e Davies et al (2002) não encontraram qualquer relação entre alterações na atividade enzimática GST e a sobrevida livre de doença em pacientes portadores de LLA.

O impacto do polimorfismo GST nos eventos adversos à quimioterapia foi estudado por Naoe et al, (2002). Eles observaram que indivíduos portadores de LMA (adultos e crianças) com genótipo GSTT1 nulo apresentavam um aumento da taxa de óbito precoce pós-quimioterapia e pior sobrevida global. Também mostraram que o genótipo GSTT1 nulo, apesar de apresentar maior suscetibilidade à intoxicação devida à quimioterapia, não diminuiu a taxa de recaída no grupo estudado.

2.5 ESTUDOS BRASILEIROS

O câncer é a segunda causa mais comum de morte no sudeste do Brasil (DUNCAN et al, 1992). A susceptibilidade dos indivíduos a carcinógenos químicos varia muito e a distribuição étnica dos polimorfismos pode auxiliar na identificação de populações com maior risco de desenvolver câncer (ARRUDA et al, 1998).

Na população brasileira ainda há poucos dados sobre o polimorfismo dos genes das famílias dos citocromos P450 e das GSTs. Hatagima et al. (2000) estudaram o polimorfismo do gene *GSTM1* na população geral do Rio de Janeiro e de Brasília. A frequência observada para o genótipo *GSTM1* nulo foi de 46% e 49%, respectivamente. Quando a amostra do Rio de Janeiro= foi estratificada pela cor da pele, observou-se que a frequência do genótipo *GSTM1* nulo é menor nos Afro-descendentes (42%), comparado com os caucasianos (49%) porém essa diferença não foi estatisticamente significativa. Esse resultado corrobora estudos prévios realizados em amostras africanas mostrando que a frequência do genótipo *GSTM1* nulo é mais baixa, ficando entre 22% a 38%, quando comparada com a de outros grupos étnicos (BELL et al, 1993; LIN et al, 1994; ZHAO et al, 1994; MUKANGANYAMA et al, 1997; ARRUDA et al 1998). A variabilidade na distribuição das frequências destes polimorfismos nos diferentes grupos étnicos é refletida nas populações brasileiras, por ela ser altamente miscigenada. E essa distribuição pode variar geograficamente, pois as proporções de mistura étnica são diferentes nas várias regiões do Brasil. Na cidade do Rio de Janeiro, por exemplo, um estudo mostrou que a proporção de africanos é de 52,06% , a de caucasianos é 40,18% e índios 0,08% (LOPEZ-CAMELO et al, 1996). Em Brasília a proporção de africanos é menor e isto poderia explicar a discreta diferença do genótipo *GSTM1* nulo entre as duas populações. Já o genótipo GSTT1 nulo foi mais freqüente em negros (36%) que em não negros (20%) (HATAGIMA et al, 2004).

Arruda et al. (1998) avaliaram a prevalência dos genótipos GSTM1 e GSTT1 nulos em três grupos raciais distintos no Brasil (descendentes de caucasianos, negros e índios). O grupo de índios avaliados foi proveniente da Amazônia, os descendentes de negros da Bahia e os descendentes de caucasianos de São Paulo. Os resultados mostraram que a prevalência do genótipo GSTM1 nulo foi maior nos caucasianos (55%), seguidos dos negros (33%) e finalmente dos índios (20%). Resultado semelhante ao de Hatagima et al. (2004). O genótipo GSTT1 nulo apresentou uma distribuição homogênea para descendentes de caucasianos e africanos (18,5% e 19%, respectivamente) e uma menor prevalência nos índios (11%). Este último dado discorda daqueles encontrados por Hatagima et al (2004), porém a diferença é em parte explicada pela mistura étnica brasileira, levando a grande variação de região para região.

Não há registros de estudos no Brasil investigando a relação entre os eventos adversos da quimioterapia em pacientes pediátricos portadores de LLA e polimorfismos genéticos das enzimas metabolizadoras. Desta forma, avaliamos a magnitude da influência de alguns polimorfismos da família da Glutathione S-transferase (GSTM1, GSTT1, GSTP1) e da família do citocromo P450 (CYP3A4) nos eventos adversos da quimioterapia na fase de indução de remissão, em uma coorte de pacientes pediátricos com LLA.

3 OBJETIVOS

- a) Descrever os principais eventos adversos (segundo a definição do *Common terminology criteria for Adverse Events* Version 3.0 (CTCAE) do *National Cancer Institute (NCI)* – EUA) relacionados ao tratamento quimioterápico ocorridos na fase de indução em uma população de pacientes de 0 a 18 anos, internados no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPPMG/UFRJ), Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (HUPE/UERJ) e Hospital Municipal da Lagoa (HML), com o diagnóstico de LLA.
- b) Avaliar qual a relação dos eventos adversos encontrados nos pacientes com os polimorfismos genéticos da família das Glutathionas S-transferase (GSTM1, GSTT1, GSTP1 I105V) e CYP3A4.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo descritivo, multicêntrico, retrospectivo, em uma coorte de pacientes pediátricos portadores de LLA.

4.2 LOCAL

O estudo descrito nesta dissertação foi realizado no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), no Hospital Municipal da Lagoa (HML) que atendem a crianças de 0 a 12 anos de idade; e no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) que atende a crianças e adolescentes de 0 a 18 anos. O IPPMG, HUPE e HML recebem pacientes com doenças hematológicas malignas provenientes principalmente do Município do Rio de Janeiro e são também centros de referência para o tratamento de crianças com LLA no Estado do Rio de Janeiro.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS PACIENTES

Critérios de inclusão:

- a) Pacientes de 0 a 18 anos de idade com diagnóstico de LLA de linhagem B precoce ou T, cujo diagnóstico e tratamento foram realizados no IPPMG, HUPE e HML. O esquema terapêutico utilizado foi o protocolo BFM 95 modificado (2g metotrexate/m²).

Critérios de exclusão:

- a) Pacientes não tratados durante toda a fase de indução nas instituições associadas.
- b) Pacientes portadores de Síndrome de Down, uma vez que esta Síndrome já é fator de risco para intoxicação.

4.4 POPULAÇÃO

Foram incluídos 99 pacientes com LLA de linhagem B precoce e T, entre zero e 18 anos de idade. O período de inclusão dos pacientes foi de dezembro de 2000 a março de 2006. Este estudo foi aprovado pelas CEPs (comissões de ética em pesquisa) de todas as instituições participantes.

Das 99 (noventa e nove) crianças incluídas no início do estudo, 2 (duas) não tiveram quantidade suficiente de DNA extraído para a avaliação dos polimorfismos e faleceram antes da possibilidade de nova coleta de amostra de sangue; 1 (uma) morreu antes do início do tratamento e 3 (três) tiveram seus prontuários extraviados, não sendo possível coletar os dados sobre eventos adversos. Desta forma, foram analisados os polimorfismos genéticos e os eventos adversos de 93 pacientes.

4.5 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada de forma retrospectiva através de pesquisa dos prontuários das Instituições associadas e o sigilo das informações foi garantido. O questionário utilizado foi o “Questionário de eventos adversos em pacientes com leucemia linfoblástica aguda em tratamento quimioterápico” (vide anexo I). Os dados foram armazenados no banco de dados no formato do Epi-info 6.04. A amostra incluiu pacientes de três instituições: IPPMG, HUPE e HML. O protocolo de tratamento utilizado nas quatro instituições foi o BFM 95 modificado (2 g/ m² de metotrexate por via intravenosa). Os dados sobre os polimorfismos genéticos das crianças foram obtidos de um estudo anterior (Solza, 2007) realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE-UERJ), Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG-UFRJ) e Laboratório de Genética Humana do Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ-RJ).

4.6 METODOLOGIA

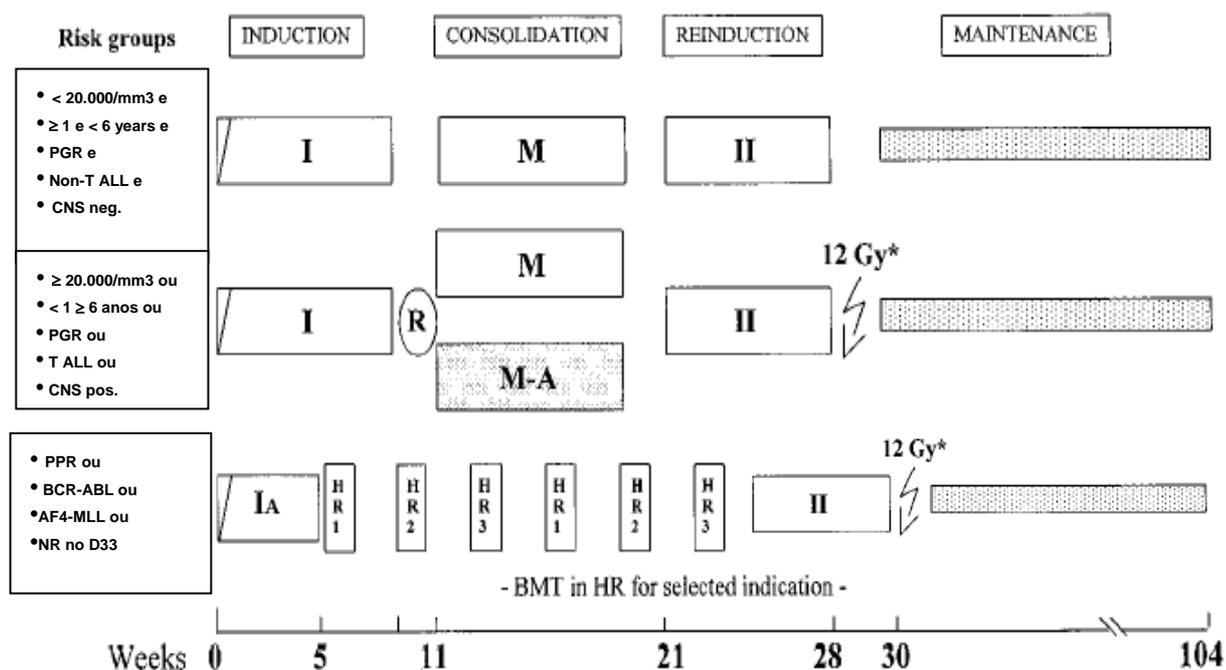
Os 93 (noventa e três) pacientes foram tratados com o protocolo BFM 95 modificado (2 g/ m² de metotrexate por via intravenosa). De acordo com este protocolo, a população estudada

foi dividida em três grupos de tratamento conforme o risco de recaída: baixo risco, risco intermediário e alto risco de recaída.

As crianças incluídas no grupo com baixo risco de recaída apresentam as seguintes características: menos de 20.000/mm³ leucócitos no sangue periférico ao diagnóstico, idade entre 1 e 6 anos, apresentaram boa resposta ao corticóide no D8 de tratamento, a LLA não é originada em células T e não há acometimento do SNC pela doença. O grupo de risco intermediário de recaída apresenta mais de 20.000/mm³ leucócitos no sangue periférico ao diagnóstico, ou são menores de 1 ano ou têm 6 anos ou mais de idade ou a LLA é originada em células T ou há acometimento do SNC. Os pacientes classificados no grupo de alto risco de recaída apresentam translocação cromossômica t(9;22) ou t(4;11) ou não reponderam bem ao corticóide no D8 de tratamento ou não alcançaram a remissão completa no D33 de tratamento.

Foram analisados os eventos adversos ocorridos apenas na fase A da indução de remissão, ou seja, do primeiro dia (D1) ao trigésimo quinto dia (D35) de tratamento, fase esta comum a todos os grupos. O esquema de tratamento do protocolo BFM 95 pode ser visualizado na figura 1.

Figura 1: Esquema do protocolo BFM 95 modificado



PGR= prednisone good response, ALL= acute lymphocytic leukemia, CNS= central nervous system, PPR= prednisone poor response, BCR-ABL= gene de fusão formado na translocação entre os cromossomas 9 e 22, AF4-MLL= gene de fusão formado na translocação entre os cromossomas 4 e 11, NR= no remission, BMT= bone marrow transplantation, HR= high risk.

A Tabela 1 mostra as medicações utilizadas durante a fase de indução de remissão da LLA e suas doses.

Tabela 1 Medicações utilizadas durante a fase de indução de remissão da LLA.

| Protocolo I | DOSES | DIAS |
|-------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| Prednisona | 60 mg/m ² VO | 1 a 28 |
| Vincristina | 1,5 mg/m ² IV | 8, 15, 22, 29 |
| Daunorubicina | 30 mg/m ² IV | 8, 15, 22, 29 |
| Asparaginase | 5.000 U/m ² IM | 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 |
| MTX IT< se SNC negativo | Dose segundo idade | 1, 12, 33, 45, 59 |

VO= via oral, IV= intravenoso, IM= intramuscular, MTX= metotrexato, IT= intratecal, SNC=Sistema Nervoso Central

Outras medicações utilizadas:

Sulfametoxazol + Trimetropim em dose profilática para *Pneumocistis carinii*: 5 mg de trimetropim/Kg/dia via oral às 2^a, 4^a e 6^a feiras dividido em 2 doses.

Ondansetron: dose de ataque pré quimioterapia: 0,35 mg/Kg e 0,15 mg/Kg até de 4/4h (dose máxima 8 mg).

Os eventos adversos foram graduados usando o CTCAE v. 3.0 do NCI e incluiu os seguintes eventos: anemia, leucopenia, linfopenia, neutropenia, plaquetopenia, baixa dosagem de fibrinogênio sérico, fadiga, febre na ausência de neutropenia < 1000/mm³, ganho de peso, alopecia, anorexia, colite, desidratação, doença periodontal, diarreia, disfagia, enterite, esofagite, ileíte, mucosite, náusea, necrose do tubo gastrointestinal, tielite, vômito, hemorragia associada com cirurgia intra ou pós operatória, hemorragia do Sistema Nervoso Central, hemorragia gastro intestinal, hemorragia genito urinária, hemorragia pulmonar, petéquias, outros sangramentos, disfunção hepática, pancreatite, colite infecciosa, neutropenia febril (leucometria < 1000, febre > ou = 38,5°), infecção com neutrófilos < 1000, infecção com neutrófilos normais, infecção com leucometria desconhecida, infecção oportunista com linfopenia > ou = grau 2, hipoalbuminemia, elevação da dosagem sérica de fosfatase alcalina, transaminases

(TGO e TGP), amilase, bilirrubinas e creatinina, hipocalcemia, hipocalemia, proteinúria, hiponatremia, hiperuricemia, confusão, encefalopatia, irritabilidade em crianças menores de 3 anos, perda de memória, neuropatia motora, convulsão, dor, SARA (Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto), dispnéia, hipóxia, intubação prolongada, mucosite vaginal, vaginite, flebite, trombose do acesso vascular, tromboembolismo e lesão arterial.

A graduação dos eventos adversos foi dividida em ausente (graduação 1) e presente (graduação 2 a 5).

Se durante a fase de indução o paciente apresentasse múltiplos episódios da mesma intoxicação foi considerada a de maior grau.

4.6.1 Testes estatísticos

A associação entre os eventos adversos e os polimorfismos genéticos foi estudada considerando as frequências dos eventos adversos em relação a cada polimorfismo. O valor de p (erro tipo α) considerado significativo foi o $<0,05$. Utilizamos o teste exato de Fischer para o cálculo do valor de p.

A razão de chances brutas (OR) dos eventos adversos em relação aos polimorfismos genéticos estudados foi estimada pelo modelo de regressão logística univariado. Foram consideradas significativas as OR cujo valor p foi $< 0,05$. Utilizamos o teste de Wald para o cálculo do valor de p.

Para a construção do modelo de regressão logística multivariada foram utilizados somente os eventos adversos cujas OR apresentaram valor de p $<0,20$ para pelo menos dois polimorfismos. Utilizamos o método progressivo e razão de verossimilhança para escolha do modelo parcimonioso.

5 RESULTADOS

As características dos pacientes de nossa amostra estão listadas na tabela 2. Seis pacientes não tinham a descrição da cor da pele nos documentos de registro. Um paciente não tinha o registro da data de nascimento no prontuário.

Tabela 2 Características da amostra dos pacientes com LLA.

| Variável | Número (n) | (%) |
|------------------------------------|-------------------|------------|
| Sexo (n=93) | | |
| Feminino | 51 | 55 |
| Masculino | 42 | 45 |
| Cor da Pele (n=87) | | |
| Branco | 54 | 62 |
| Pardo | 23 | 26 |
| Negro | 10 | 12 |
| Idade ao diagnóstico (n=92) | | |
| < 1 ano | 5 | 6 |
| ≥ 1 ano e ≤ 10 anos | 72 | 78 |
| >10 anos | 15 | 16 |

A faixa etária dos pacientes foi de 7 meses a 18 anos com a idade mediana de 4 anos e 6 meses e a idade média de $5,74 \pm 3,90$ (desvio padrão).

A determinação dos polimorfismos da *GSTM1* foi realizada em todos os 93 pacientes e a Tabela 3 mostra a distribuição das frequências genotípicas do gene *GSTM1* nos pacientes de LLA.

Tabela 3 Distribuição das frequências gênicas e dos genótipos da *GSTM1* na amostra de pacientes com LLA.

| LLA (n= 93) | | |
|-----------------------------|-----------------------------|------------|
| Genótipo | Frequência Observada | (%) |
| A | 34 | 37 |
| AB | 3 | 3 |
| B | 12 | 13 |
| Nulo | 44 | 47 |
| Total | 93 | 100 |
| Frequências alélicas | | |
| Alelo <i>GSTM1</i>*0 | 0,69 | |
| Alelo <i>GSTM1</i>*A | 0,22 | |
| Alelo <i>GSTM1</i>*B | 0,09 | |

Para o estudo estatístico, os genótipos foram divididos em dois grupos: nulo e não nulo. As frequências observadas para os dois grupos foram: nulo: 44 pacientes (47%) e não nulo: 49 pacientes (53%).

O polimorfismo da GSTT1 foi determinado em todos os 93 pacientes e a Tabela 4 mostra a distribuição das frequências genóticas para o gene *GSTT1*.

Tabela 4 Distribuição das frequências gênicas e dos genótipos da GSTT1 nas amostras de pacientes com LLA.

| LLA (n= 93) | | |
|------------------------------------|-----------------------------|------------|
| Genótipo | Frequência Observada | (%) |
| Positivo | 67 | 72 |
| Nulo | 26 | 28 |
| Total | 93 | 100 |
| Frequências alélicas | | |
| Alelo <i>GSTM1*0</i> | 0,53 | |
| Alelo <i>GSTM1*positivo</i> | 0,47 | |

A Tabela 5 mostra a distribuição das frequências genóticas para os polimorfismos do gene *GSTP1 I105V* na amostra de pacientes com LLA. O polimorfismo da *GSTP1 I105V* foi determinado em 89 pacientes. Nas quatro amostras restantes não ocorreu a amplificação do DNA.

Tabela 5 Distribuição das frequências gênicas e dos genótipos da GSTP1 I105V na amostra de pacientes com LLA.

| LLA (89) | | |
|------------------------------------|-----------------------------|------------|
| Genótipo | Frequência Observada | (%) |
| AA | 38 | 43 |
| AG | 40 | 45 |
| GG | 11 | 12 |
| Total | 89 | 100 |
| Frequências alélicas | | |
| Alelo <i>GSTP1*ile</i> ou A | 0,65 | |
| Alelo <i>GSTP1*val</i> ou G | 0,35 | |

Na análise estatística, os genótipos da GSTP1 foram divididos em dois grupos: grupo A (AA + AG), que engloba pacientes com alta e média atividade enzimática e grupo G (GG) de baixa atividade enzimática. A frequência observada para os dois grupos foi: A: 78 pacientes (88%) e G: 11 pacientes (12%).

A Tabela 6 mostra a distribuição das frequências genóticas para os polimorfismos do gene *CYP3A4* na amostra de pacientes com LLA. O polimorfismo *CYP3A4* foi determinado em 90 pacientes. Nas três amostras restantes não ocorreu a amplificação do DNA.

Tabela 6 Distribuição das frequências gênicas e dos genótipos da CYP3A4 na amostra de pacientes com LLA.

| LLA (90) | | |
|-----------------------------|-----------------------------|------------|
| Genótipo | Frequência Observada | (%) |
| CYP3A4 1A/1A | 39 | 43 |
| CYP3A4 1A/1B | 35 | 39 |
| CYP3A4 1B/1B | 16 | 18 |
| Total | 90 | 100 |
| Frequências alélicas | | |
| Alelo CYP3A4*1A | 0,63 | |
| Alelo CYP3A4*1B | 0,37 | |

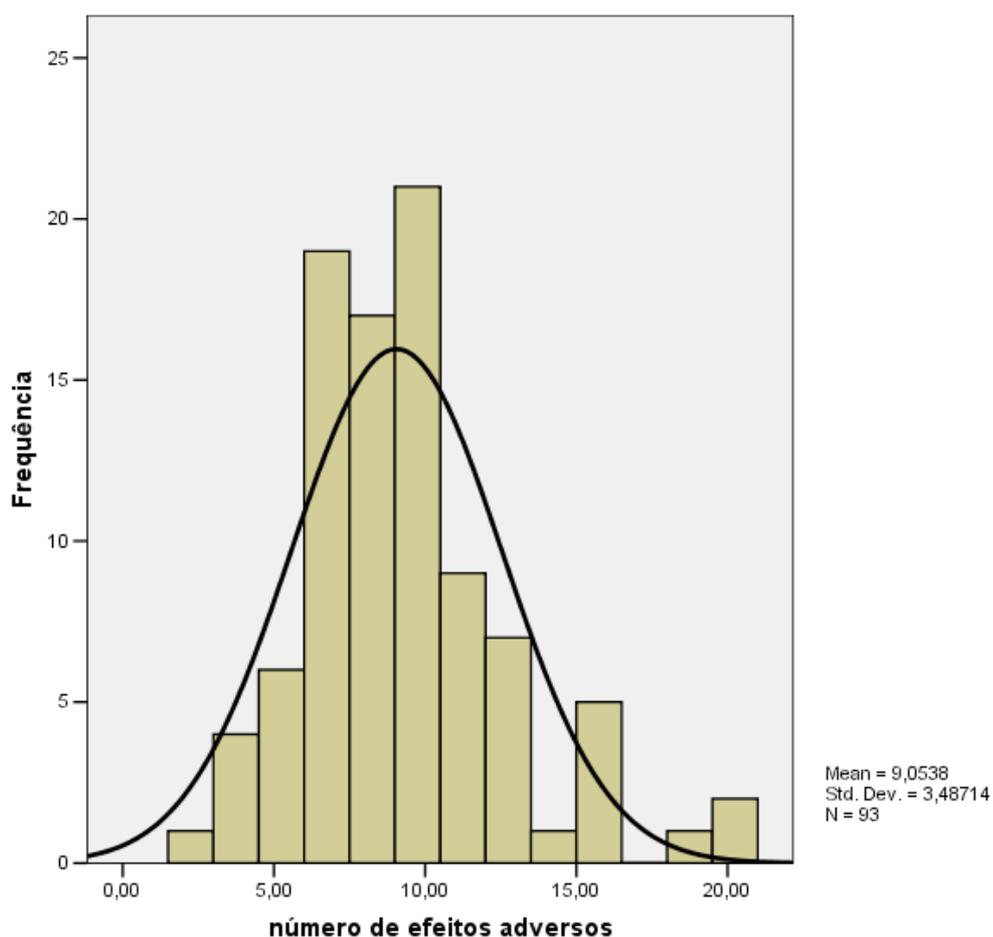
Na análise estatística, os genótipos da CYP3A4 foram divididos em dois grupos: grupo A (1A/1A), que engloba pacientes com alta atividade enzimática e grupo B (1A/1B + 1B/1B) de média e baixa atividade enzimática. A frequência observada para os dois grupos foi: A: 39 pacientes (43%) e B: 51 pacientes (57%).

Os eventos adversos avaliados na amostra de pacientes com LLA foram: anemia, leucopenia, linfopenia, neutropenia, plaquetopenia, baixa dosagem de fibrinogênio sérico, fadiga, febre na ausência de neutropenia < 1000/mm³, ganho de peso, alopecia, anorexia, colite, desidratação, doença periodontal, diarreia, disfagia, enterite, esofagite, ileíte, mucosite, náusea, necrose do tubo gastrointestinal, tiflíte, vômito, hemorragia associada com cirurgia intra ou pós operatória, hemorragia do Sistema Nervoso Central, hemorragia gastro intestinal, hemorragia genito urinária, hemorragia pulmonar, petúquia, outros sangramentos, disfunção hepática, pancreatite, colite infecciosa, neutropenia febril (leucometria < 1000, febre > ou = 38,5°), infecção com neutrófilos < 1000, infecção com neutrófilos normais, infecção com leucometria desconhecida, infecção oportunista com linfopenia > ou = grau 2, hipoalbuminemia, elevação da dosagem sérica de fosfatase alcalina, transaminases (TGO e TGP), amilase, bilirrubinas e creatinina, hipocalcemia, hipocalemia, proteinúria, hiponatremia, hiperuricemia, confusão, encefalopatia, irritabilidade em crianças menores de 3 anos, perda de memória, neuropatia motora, convulsão, dor, SARA (Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto), dispnéia, hipóxia, intubação prolongada, mucosite vaginal, vaginite, flebite, trombose do acesso vascular, tromboembolismo e lesão arterial.

Alguns eventos foram pesquisados, porém não foram encontrados: ganho de peso, doença periodontal, enterite, esofagite, íleite, tiflíte, hemorragia pulmonar, pancreatite, confusão mental, encefalopatia, perda de memória, mucosite vaginal, vaginite, tromboembolismo e lesão arterial.

A média de eventos adversos observados na amostra foi de $9,05 \pm 3,49$ com mediana 8,0. A figura 2 mostra a distribuição da frequência de eventos adversos na nossa amostra.

Figura 2 Distribuição da frequência de eventos adversos ocorridos na amostra.



A tabela 7 descreve a distribuição dos eventos adversos encontrados relacionados a sintomas constitucionais.

Tabela 7 Distribuição dos eventos adversos relacionados aos sintomas constitucionais encontradas nos pacientes com LLA.

| LLA (n= 93) | | |
|-------------------------|-----------------------------|------------|
| Eventos adversos | Frequência Observada | (%) |
| Febre | 1 | 1 |
| Fadiga | 2 | 2 |
| Desidratação | 2 | 2 |
| Dor | 4 | 4 |
| Anorexia | 7 | 7 |
| Alopécia | 93 | 100 |

A Tabela 8 mostra a distribuição dos eventos adversos ocorridos no tubo gastrointestinal.

Tabela 8 Distribuição dos eventos adversos relacionados ao tubo gastrointestinal observados nos pacientes com LLA.

| LLA (n= 93) | | |
|---|-----------------------------|------------|
| Eventos adversos | Frequência Observada | (%) |
| Colite | 1 | 1 |
| Necrose do tubo gastrointestinal | 1 | 1 |
| Disfunção hepática | 1 | 1 |
| Disfagia | 3 | 3 |
| Náuseas | 6 | 6 |
| Diarréia | 8 | 9 |
| Mucosite | 15 | 16 |
| Vômitos | 28 | 30 |

A Tabela 9 mostra a distribuição dos eventos adversos relacionados a complicações hemorrágicas.

Tabela 9 Distribuição dos eventos adversos relacionados a complicações hemorrágicas observados nos pacientes com LLA.

| LLA (n= 93) | | |
|---|-----------------------------|------------|
| Eventos adversos | Frequência Observada | (%) |
| Hemorragias associadas a cirurgias | 1 | 1 |
| Hemorragias do SNC | 1 | 1 |
| Hemorragias do TGU | 1 | 1 |
| Outros sangramentos | 5 | 5 |
| Hemorragia do TGI | 6 | 6 |
| Petéquias | 6 | 6 |

A Tabela 10 mostra as complicações infecciosas observadas.

Tabela 10 Distribuição dos eventos adversos relacionados a complicações infecciosas observados nos pacientes com LLA.

| LLA (n= 93) | | |
|--|-----------------------------|------------|
| Eventos adversos | Frequência Observada | (%) |
| Colite infecciosa | 1 | 1 |
| Infecção oportunista com linfometria < ou = a grau 2 | 2 | 2 |
| Infecção com leucometria desconhecida | 3 | 3 |
| Neutropenia febril < que 1000 e febre > que 38,5° | 16 | 17 |
| Infecção com neutrófilos normais | 18 | 19 |
| Infecção com neutrófilos < que 1000 | 20 | 21 |

A Tabela 11 os eventos adversos observados associados a alterações laboratoriais.

Tabela 11 Distribuição dos eventos adversos relacionados a alterações laboratoriais observados nos pacientes com LLA.

| LLA (n= 93) | | | | |
|-------------------------|-----------------------------|------------|------------------------------|------------|
| Eventos adversos | Frequência Observada | (%) | Exames não realizados | (%) |
| Anemia | 88 | 95 | 0 | 0 |
| Leucopenia | 87 | 93 | 0 | 0 |
| Neutropenia | 85 | 91 | 0 | 0 |
| Plaquetopenia | 65 | 70 | 0 | 0 |
| Linfopenia | 59 | 63 | 0 | 0 |
| Fibrinogênio ↓ | 72 | 84 | 7 | 7 |
| TGP↑ | 32 | 39 | 12 | 13 |
| TGO↑ | 18 | 22 | 12 | 13 |
| Hipopotassemia | 18 | 22 | 11 | 12 |
| Hiponatremia | 18 | 22 | 12 | 13 |
| Hipocalcemia | 12 | 16 | 19 | 20 |
| Amilase↑ | 7 | 11 | 32 | 34 |
| Creatinina↑ | 6 | 7 | 4 | 4 |
| Hiperuricemia | 2 | 3 | 19 | 20 |

A Tabela 12 mostra os eventos adversos relacionados ao Sistema Nervoso Central, Aparelho Respiratório e Vascular.

Tabela 12 Distribuição dos eventos adversos relacionados ao Sistema Nervoso Central, Aparelho Respiratório e Vascular observados nos pacientes com LLA.

| LLA (n= 93) | | |
|------------------------------------|-----------------------------|------------|
| Eventos adversos | Frequência Observada | (%) |
| Neuropatia motora | 1 | 1 |
| Irritabilidade | 2 | 2 |
| Convulsão | 2 | 2 |
| SARA | 1 | 1 |
| Dispneia | 2 | 2 |
| Intubação prolongada | 2 | 2 |
| Hipóxia | 3 | 3 |
| Trombose do acesso vascular | 1 | 1 |
| Flebite | 3 | 3 |

Alguns eventos adversos foram averiguados, porém excluídos porque mais de 40% dos pacientes não foram submetidos ao exame. Estes eventos adversos estão listados na tabela 13.

Tabela 13 Distribuição dos eventos adversos excluídos do estudo devido ao pequeno número de pacientes avaliados para estes eventos.

| LLA (n= 93) | | |
|-----------------------------|-------------------------------|------------|
| Eventos adversos | Não realizaram o exame | (%) |
| Fosfatase alcalina ↑ | 58 | 62 |
| Hipoalbuminemia | 65 | 70 |
| Hiperbilirrubinemia | 74 | 80 |
| Proteinúria | 93 | 100 |

A tabela 14 mostra os resultados da análise de associação entre o polimorfismo genético GSTT1 e os eventos adversos. O genótipo GSTT1 nulo foi associado à linfopenia ($p= 0,034$).

Tabela 14. Associação entre os polimorfismos genéticos do gene GSTT1 e eventos adversos.

| LLA(n=93) | | | |
|-----------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| Gene GSTT1 | | | |
| Evento adverso | Positivo | Nulo | Valor de p |
| Linfopenia | 38/67 (57%) | 21/26 (81%) | 0,034 |

Não houve associação entre os polimorfismos genéticos do gene *GSTM1* e os eventos adversos.

Não houve qualquer associação entre os polimorfismos genéticos do gene *GSTP1 1105V* e os eventos adversos. Mesmo com a divisão em grupos diferente, ou seja, grupo A(AA) e grupo G(AG + GG).

A tabela 15 mostra os resultados da análise de associação entre os polimorfismos genéticos do gene *CYP3A4* e os eventos adversos. O genótipo CYP3A41A/1A foi associado à linfopenia ($p=0,049$) e elevação da amilase sérica ($p=0,016$).

Tabela 15 Associação entre os polimorfismos genéticos do gene *CYP3A4* e eventos adversos

| Eventos adversos | LLA (n=90) | | |
|------------------|-----------------|--------------------|--------|
| | Genótipo CYP3A4 | | |
| | A (1A/1A) | B (1A/1B+1B/1B) | p |
| Linfopenia | 29/39 (74%) | 29/51 (57%) | 0, 049 |
| Amilase sérica ↑ | 6/24 (25%) | 1/34 (3%) | 0, 016 |

A tabela 16 mostra o resultado da análise da regressão logística univariada da associação entre o polimorfismo genético do gene *GSTT1* e os eventos adversos. O genótipo GSTT1 nulo foi associado à linfopenia.

Tabela 16 Associação entre o genótipo GSTT1 nulo e linfopenia.

| Evento adverso | LLA(n=93) | | |
|----------------|---------------------|-----------|--------|
| | Genótipo GSTT1 nulo | | |
| | OR | IC | p |
| Linfopenia | 3,2 | 1,08-9,52 | 0, 036 |
| Constante | 1,31 | | 0, 273 |

Também não houve associação entre os polimorfismos genéticos *GSTM1* e *GSTP1* no códon 105 e os eventos adversos através deste método.

As tabelas 17 e 18 mostram o resultado da análise de associação entre o polimorfismo genético do gene *CYP3A4* e os eventos adversos. O genótipo CYP3A41A/1A foi associado à linfopenia e elevação da dosagem de amilase sérica.

Tabela 17 Associação entre o genótipo CYP3A41A/1A e linfopenia.

| Linfopenia | OR | IC | p |
|-----------------------------|-------------|------------------|--------------|
| Genótipo CYP3A41A/1A | 2,55 | 1,01-6,45 | 0,047 |
| Constante | 1,26 | | 0,406 |

Tabela 18 Associação entre o genótipo CYP3A41A/1A e elevação da amilase sérica.

| ↑ Amilase sérica | OR | IC | p |
|-----------------------------|-------------|-------------------|--------------|
| Genótipo CYP3A41A/1A | 11 | 1,23-98,63 | 0,032 |
| Constante | 0,03 | | 0,001 |

A tabela 19 mostra o resultado da análise de regressão logística multivariada.

Tabela 19 Associação entre os genótipos CYP3A41A/1A e GSTT1 nulo e linfopenia.

| Linfopenia | OR | IC | p |
|-----------------------------|-------------|-------------------|--------------|
| Genótipo GSTT1 nulo | 3,42 | 1,11-10,51 | 0,032 |
| Genótipo CYP3A41A/1A | 2,83 | 1,09-7,36 | 0,033 |
| Constante | 0,81 | | 0,720 |

6 DISCUSSÃO

Existem poucos estudos relacionando polimorfismos genéticos e eventos adversos da quimioterapia. No presente estudo, foram avaliadas 93 crianças portadoras de LLA, tratadas com o protocolo BFM 95 modificado, com o objetivo de descrever os principais eventos adversos relacionados ao tratamento quimioterápico ocorrido na fase de indução, e correlacioná-los com os polimorfismos genéticos da família das GSTs (GSTM1, GSTT1 e GSTP1) e do citocromo P450 (CYP3A4).

Alguns eventos adversos, avaliados apenas pelo exame laboratorial, podem estar subestimados, pois alguns exames não foram realizados em todos os pacientes por falta de material nos Hospitais e este fato pode estar alterando a frequência real destes eventos. Dentre estes destacamos: hipofibrinogenemia, encontrado em 77,4% dos pacientes, porém, 7,5% das crianças não foram submetidas a dosagem de fibrinogênio sérico; elevação dos níveis séricos de TGP encontrado em 34,4% ,elevação dos níveis séricos de TGO e hiponatremia encontrados em 19,4% com 12,9% dos pacientes não submetidos aos três exames; hipopotassemia encontrado em 19,4% com 11,8% dos pacientes não submetidos ao exame e hipocalcemia encontrados em 12,9%, onde 20,4% não realizou o exame. O evento hipercreatinemia foi encontrado em 6,5% das crianças, porém 4,3% não foram submetidas ao exame e a hiperuricemia só foi identificada em 2,2% dos pacientes, mas 20,4% das crianças não foram submetidas ao exame.

A análise de associação dos eventos adversos com os polimorfismos do gene *GSTT1* mostrou que o evento adverso linfopenia ($p=0,034$) foi mais freqüente em pacientes que apresentavam o genótipo GSTT1 nulo. O resultado deste estudo revela que o genótipo GSTT1 nulo foi um fator de risco para o desenvolvimento de linfopenia.

Estudo semelhante foi realizado por Kishi et al em 2007 em uma amostra de 240 pacientes com diagnóstico de LLA. Os pacientes foram divididos em dois grupos de tratamento: um grupo com baixo risco de recaída e outro grupo composto pelos pacientes com risco intermediário e alto de recaída. Os eventos adversos foram acompanhados durante as três fases de tratamento: indução de remissão, consolidação e continuação e o protocolo de tratamento utilizado foi o Therapy Study XIIB do St Jude Children's Research Hospital. Os eventos adversos foram graduados usando o CTCAE v. 1.0 do NCI. Para a análise, a graduação

dos eventos adversos foi dividida em ausente e presente, sendo o evento adverso presente aquele que ocorreu em grau 2, 3 ou 4. Além disso, os genótipos de cada gene foram divididos em grupos binários. Metodologia esta também utilizada no nosso estudo. Durante a indução de remissão, período avaliado no nosso estudo, houve associação entre o genótipo GSTT1 nulo e eventos adversos gastrointestinais (estomatite ou diarreia $p=0,009$). O que não foi encontrado na nossa pesquisa.

Imanishi et al (2007) investigaram o efeito do polimorfismo GSTT1 positivo/nulo na hepatotoxicidade provocada pelo Metotrexato e na sua eliminação. Foram estudadas 18 crianças com idade entre 10 meses e 15 anos que apresentavam a dosagem de TGP normal antes da administração de $3g/m^2$ de Metotrexato. A hepatotoxicidade foi avaliada de acordo com CTCAE v. 2.0 do NCI, usando a maior dosagem de TGP dentro de uma semana da administração do Metotrexato. Não houve associação entre o polimorfismo GSTT1 e hepatotoxicidade.

No nosso estudo, avaliamos a presença de hepatotoxicidade e o polimorfismo GSTT1 (positivo ou nulo) e também não observamos associação. Convém lembrar, porém, que em nosso estudo avaliamos a presença de hepatotoxicidade na fase de indução de remissão, fase em que o Metotrexato só é utilizado em dose baixa, na forma intratecal. No estudo de Imanishi et al (2007), a dose utilizada foi mais alta ($3g/m^2$) e de forma intravenosa, modo utilizado na fase de consolidação.

No presente estudo, a análise dos polimorfismos do gene *GSTM1* não mostrou associação com os eventos adversos durante a fase de indução no tratamento da LLA. Este resultado não está de acordo com o estudo realizado por Kishi et al (2007).

Kishi et al (2007) observaram que durante a fase de indução de remissão da LLA, o evento adverso hiperbilirrubinemia foi associado a pacientes que apresentavam o genótipo GSTM1 nulo ($p=0,027$).

Imanishi et al (2007) estudaram o efeito do polimorfismo GSTM1 na hepatotoxicidade pelo metotrexato e na sua eliminação. Não foi encontrada associação isoladamente. No entanto, pacientes com o genótipo GSTM1 positivo associado ao polimorfismo RFC1G80A, ou seja, o alelo A na posição 80 no RFC1, apresentaram maior hepatotoxicidade induzida pelo metotrexato.

No nosso estudo, a análise do polimorfismo do gene *GSTP1 I105V* não mostrou associação com eventos adversos durante a fase de indução no tratamento da LLA. Este resultado está de acordo com o estudo realizado por Kishi et al em 2007, que também não encontrou qualquer associação deste polimorfismo com eventos adversos durante a fase de indução, no tratamento da LLA.

Imanishi et al (2007) também não encontraram associação entre o polimorfismo do gene *GSTP1 A313G* e a incidência de hepatotoxicidade induzida pelo metotrexato em crianças em tratamento de LLA. Convém lembrar que o polimorfismo estudado aqui foi diferente.

No presente estudo, a análise do polimorfismo do gene *CYP3A4* mostrou que o evento adverso linfopenia ($p=0,049$) e elevação da dosagem de amilase sérica ($p=0,016$) foram mais frequentes em pacientes com os genótipos *CYP3A4* do grupo A(1A/1A). Esse resultado mostra que o genótipo *CYP3A4*1A/1A foi um fator de risco para o desenvolvimento de linfopenia e elevação da dosagem de amilase.

Kishi et al (2007) não encontraram associação entre o polimorfismo no gene *CYP3A4* e a presença de eventos adversos durante a fase de indução de remissão da LLA.

Aplenc et al (2003) estudaram 1204 crianças com LLA tratadas com o protocolo Children's Cancer Group CCG 1891 e analisaram a relação entre o polimorfismo do gene *CYP3A4* e eventos adversos. Os pacientes foram divididos em crianças que desenvolveram eventos adversos grau III ou IV de acordo com o CCG toxicity criteria, e crianças controle definidas como pacientes que não desenvolveram eventos adversos. A análise mostrou redução do risco de neuropatia periférica nos pacientes que apresentaram os alelos *CYP3A4*1B* e *CYP3A5*3*. Este evento adverso é classicamente associado à vincristina, quimioterápico usado na fase de indução de remissão do tratamento da LLA. A dose de vincristina utilizada durante a indução de remissão foi de 1,5mg/m². Este achado foi estatisticamente significativo na análise univariada ($p=0,024$ e $p=0,021$), mas não após o controle para múltiplas comparações.

Algumas drogas utilizadas no tratamento da LLA também podem influenciar o metabolismo dos quimioterápicos. Kishi et al (2004) estudaram o efeito da prednisona e dos polimorfismos genéticos na disposição do etoposide em crianças em tratamento de LLA. O etoposide é um quimioterápico utilizado no tratamento da LLA e é metabolizado pelas enzimas *CYP3A4* e *CYP3A5*. Neste estudo foi observada maior eliminação do etoposide em pacientes

que receberam corticóides antes do etoposide, mas não ficou claro se a indução da CYP3A4 e CYP3A5 pelo corticóide foi a causa do aumento da eliminação do etoposide.

A diferença dos nossos resultados com os resultados descritos por Kishi et al (2007) poderiam ser atribuídos a diferenças no tamanho amostral. Porém, de maior importância, notamos que os eventos adversos foram graduados de modo diferente. No estudo de Kishi et al (2007), foi utilizado o CTCAE v.1.0 do NCI e os eventos gastrintestinais estudados (diarréia e estomatite), foram considerados eventos presentes quando ocorreram em grau $>$ ou $=$ a 3, ou seja, mais de 7 episódios de diarréia ao dia; e úlceras orais que impossibilitavam o paciente de se alimentar. Em nosso estudo utilizamos o CTCAE v.3.0 do NCI e consideramos estes eventos presentes quando ocorreram em grau $>$ ou $=$ a 2, ou seja, mais de 4 episódios ao dia e presença de úlceras orais leves. A infecção também foi um evento adverso graduado de forma diferente. Kishi et al (2007) considerou presente quando em grau $>$ ou $=$ a 3, em nosso estudo utilizamos o parâmetro $>$ ou $=$ a 2. Apesar de o CTCAE do NCI utilizado ter sido diferente nos dois estudos, não houve diferença na graduação dos eventos: elevação da dosagem de bilirrubina sérica e evento neurológico motor, ambos os eventos foram considerados presentes quando ocorreram em grau $>$ ou $=$ 2. Kishi et al (2007) não avaliaram os eventos adversos linfopenia e elevação da amilase sérica.

Outro fator importante foram os quimioterápicos utilizados durante a fase de indução de remissão da LLA. Kishi et al (2007) utilizou maior número de drogas que as utilizadas no protocolo BFM95. Além da prednisona, vincristina, daunorrubicina, L asparaginase e metotrexato intratecal, foram utilizadas as seguintes drogas: mercaptopurina (1g/m² IV), metotrexato (30 mg/m² ou 1 g/m²), etoposide (300mg/m² 3 doses) e citarabina (300mg/m² 3 doses). Esta combinação potencializa a ocorrência de hepatotoxicidade e mucosite.

Os dois trabalhos não tiveram diferenças significativas em relação ao sexo e etnia.

Uma observação importante a ser feita é que os protocolos terapêuticos internacionais possuem um sistema de registro de eventos adversos de forma prospectiva. No nosso trabalho, a coleta de dados foi realizada de modo retrospectivo, através de coleta de dados dos prontuários.

Atualmente é crescente o interesse no estudo da patogênese da LLA, no mecanismo de ação e resistência a drogas e nos determinantes genéticos da resposta às drogas (EVANS; RELLING, 1999). Isto porque o conhecimento das bases genéticas para disposição e resposta a

drogas tornará possível a seleção dos medicamentos certos em doses apropriadas, para cada paciente (DANESI et al, 2001). A escolha do tratamento poderá ser feita de acordo com a habilidade individual do paciente para metabolizar, eliminar e responder a drogas específicas (EVANS; RELLING, 1999).

Como os efeitos farmacológicos das medicações não são traços monogênicos, e sim são determinados por um conjunto de vários genes codificadores de proteínas envolvidas em mecanismos de transporte, metabolização, disposição e eliminação das drogas (EVANS; RELLING, 1999), os avanços nos métodos de genotipagem são providenciais (EVANS; MCLEOD, 2003).

Embora as expectativas para o tratamento individualizado da LLA baseado na farmacogenética sejam elevadas, ainda é um projeto muito complexo por diversos motivos. O primeiro deles é a necessidade de avaliar o impacto clínico dos polimorfismos dentro dos diversos subgrupos prognósticos. Isto implicaria na necessidade de estudar um número maior de enfermos, para poder encontrar possíveis diferenças com significância estatística na análise dos grupos por separado. Em segundo lugar, há incontáveis polimorfismos que podem afetar o metabolismo dos agentes antileucêmicos. Além disso, muitos polimorfismos estão ligados em haplótipos o que complica a interpretação do impacto clínico. Finalmente, os estudos que avaliam a relação entre um dado polimorfismo e a taxa de recaída podem ser mal interpretados. Muitos polimorfismos podem aumentar o risco de mielotoxicidade ou hepatotoxicidade, que acarreta a diminuição da intensidade da dose, o que na verdade eleva o risco de recaída (DAVIDSEN et al, 2008). Desta forma a realização rotineira do estudo farmacogenético no tratamento da LLA ainda exige que muitos estudos se realizem.

7 CONCLUSÃO

- 1) Os resultados deste trabalho mostraram que o genótipo GSTT1 nulo foi associado à linfopenia.
- 2) O polimorfismo do gene *GSTM1* não foi associado à presença de eventos adversos.
- 3) O polimorfismo do gene *GSTP1 I105V* não apresentou qualquer relação com eventos adversos.
- 4) O genótipo CYP3A4 1A/1A foi associado à linfopenia e à elevação da dosagem sérica de amilase.
- 5) O modelo multivariado demonstrou que a linfopenia esteve relacionada tanto com o polimorfismo da GSTT1 quanto com a CYP3A4.

|

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- ABEL S.M.; MAGGS J.I.; BACK D.J. **Cortisol metabolism by human liver in vitro: a metabolite identification and inter-individual variability.** J Steroid Biochem Mol Biol, v.43, p.713-9, 1992.
- ABRAHAM J.; EARL H.M.; PHAROAH P.D.; CALDAS C. **Pharmacogenetics of cancer chemotherapy.** Biochimica et Biophysica Acta, v. 1766, p.168-83, 2006.
- ALLAN J.; WILD C.; ROLLISON S.; WILLET E.; MOORMAN A.; DOVEY G.; RODDAM P.; ROMAN E.; CARTWRIGHT R.; MORGAN G. **Polymorphism in glutathione S-transferase P1 is associated with susceptibility to chemotherapy-induced leukemia.** PNAS, v. 98, p.11592-7, 2001.
- ANDERER G.; SCHRAPPE M.; BRECHLIN A.M. **Polymorphisms within glutathione S-transferase genes and initial response to glucocorticoids in childhood acute lymphoblastic leukaemia.** Pharmacogenetics, v.10, n.8, p.715-26, nov. 2000.
- ANWAR W.A.; ABDEL-RAHMAN S.Z.; EL-ZEIN R.A.; MOSTAFA H.M.; AU W.W. **Genetic polymorphism of GSTM1, CYP2E1 and CYP2D6 in Egyptian bladder cancer patients.** Carcinogenesis, v.17, n.9, p.1923-9, 1996.
- APLENC R.; GLATFELTER W.; HAN P.; RAPPAPORT E.; LA M.; CNAAN A.; BLACKWOOD M.A.; LANGE B.; REBBECK T. **CYP3A genotypes and treatment response in paediatric acute lymphoblastic leukaemia.** British Journal of Haematology, v.122, p. 240-4, 2003.
- APLENC R. **Pharmacogenetic determinants of outcome in acute lymphoblastic leukaemia.** British Journal of Haematology, v. 125, p. 421-34, 2004.
- ARRUDA V.R.; GRIGNOLI C.R.E.; GONÇALVES M.S.; SOARES M.C.; MENEZES R.; SAAD S.; COSTA F. **Prevalence of homozygosity for the deleted alleles of glutathione S. Transferase mu (GSTM1) and theta (GSTT1) among distinct ethnic groups from Brazil: relevance to enviromental carcinogenesis?** Clinical Genetics, v. 54, p. 210-4, 1998.
- ARRUDA V.R.; LIMA C.S.P.; GRIGNOLI C.R.E.; de MELO M.B.; LORAND-METZE I.; ALBERTO F.L.; SAAD S.T.O.; COSTA F.F. **Increased risk for acute myeloid leukaemia in individuals with glutathione S-transferase mu 1 (GSTM1) and theta 1 (GSTT1) gene defects.** Eur J Haematol, v. 66, p. 383-8, 2001.
- AUTRUP H. **Genetic polymorphism in human xenobiotic metabolizing enzymes as susceptibility factors in toxic response.** Mutat. Res., v. 464, p. 65-76, 2000.

- AYESH R.; IDLE J.R.; RITCHIE J.C.; CROTHERS M.J.; HETZEL M.R. **Metabolic oxidation phenotypes as markers for susceptibility to lung cancer.** *Nature*, v. 312, p. 169-170, 1984.
- BAN N.; TAKAHASHI Y.; TAKAYAMA T.; KURA T.; KATAHIRA T.; SAKAMAKI S.; NIITSU Y. **Transfection of glutathione S transferase (GST)-pi antisense complementary DNA increases the sensitivity of a colon cancer cell line to adriamycin, cisplatin, melphalan and etoposide.** *Cancer Res.*, v. 56, n.15, p.3577-82, 1996.
- BASU T.; GALE RE.; LANGABEER S.; LINCH DC. **Glutathione S-transferase theta 1 (GSTT1) gene defect in myelodysplasia and acute myeloid leukaemia.** *Lancet*, v. 349, p.1450, 1997.
- BEAUNE P.H.; UMBERLAUER D.R.; BORK R.W.; LLOYD R.S.; GUENGERICH F.P. **Isolation and sequence determination of a DNA clone related to human cytochrome P450 nifedipine oxidase.** *Pro Natl Acad Sci USA*, v. 83, p. 8064-8, 1986.
- BELL D.A.; TAYLOR J.A.; PAULSON D.F.; ROBERTSON C.N.; MOHLER J.L.; LUCIER G.W. **Genetic risk and carcinogen exposure: a common inherited defect of the carcinogen-metabolism gene glutathione S-transferase M1 (GSTM1) that increases susceptibility to bladder cancer.** *J Natl Cancer Inst*, v. 85, p. 1159-64, 1993.
- BERTILSSON L. **Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation. Current state of knowledge of cytochromes P450 ,CYP2D6 and CYP2C19.** *Clin Pharmacokinet*, v. 29, n. 3, p.192-209, 1995.
- BEUTLER E. **Drug induced hemolytic anemia.** *Pharmacological reviews*, v. 21, n. 1, p. 73-103, 1969.
- BOARD P.G. **Biochemicals genetic of glutathione S-transferase in man.** *Am J Hum Genet*, v.33, p.36, 1981.
- BOARD P.G.; COGGAN M.; JOHNSTON P.; ROSS V.; SUZUKI T.; WEBB G. **Genetic heterogeneity of the human glutathione transferases: a complex of gene families.** *Pharmacology and therapy*, v.18, p. 357-369, 1990.
- BOLUFER P.; COLLADO M.; BARRAGAN E.; CALASANZ M.J.; COLOMER D.; TORMO M.; GONZALEZ M.; BRUNET S.; BATLLE M.; CERVERA J.; SANZ M.A. **Profile of polymorphisms of drug-metabolising enzymes and the risk of therapy-related leukaemia.** *British Journal of haematology*, v. 136, p.590-6, 2007.
- BORK R.W.; MUTO T.; BEAUNE P.H.; SRIVASTANA P.K.; LLOYD R.S.; GUENGERICH F.P. **Characterization of mRNA species related to human liver cytochrome P450 nifedipine oxidase and the regulation of catalytic activity.** *J. Biol. Chem.*, v. 264, p. 910-9, 1989.

- BOSCH T.M.; MEIJERMAN I.; BEIJNEN J.H.; SCHELLENS J.H.M. **Genetic polymorphisms of drug- metabolising enzymes and drug transporters in the chemotherapeutic treatment of cancer.** Clin. Pharmacokinet, v. 45, n. 3, p. 253-285, 2006.
- CANALLE R.; BURIM R.; TONE L.; TAKAHASHI C. G **Polymorphisms and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia.** Environmental and molecular mutagenesis v.43, p.100-9, 2004.
- CHEN H.; SANDLER D.P.; TAYLOR J.A.; SHORE D.L.; LIU E.; BLOOMFIELD C.D.; BELL D.A. **Increased risk for myelodysplastic syndromes in individuals with glutathione transferase theta 1 (GSTT1) gene defect.** Lancet, v. 347, n.8997, p.295-7, 1996.
- CHEN C.; LIU Q.; RELLING M.V. **Simultaneous characterization of glutathione S-transferase M1 e T1 polymorphisms by polymerase chain reaction in American whites and blacks.** Pharmacogenetics, n. 6, p. 187-191, 1996.
- CHEN C.; LIU Q.; PUI C.; RIVERA G.; SANDLUND J.; RIBEIRO R.; EVANS W.; RELLING M. **Higher frequency of glutathione S-transferase deletions in black children with acute lymphoblastic leukemia.** Blood, vol. 89, n. 5, p.1701-7, 1997.
- CHEOK M.H.; EVANS W.E. **Acute lymphoblastic leukaemia: a model for the pharmacogenomics of cancer therapy.** Nature reviews, vol.6, p.117-227, 2006.
- COMMANDEUR J.N.; STIJNTJES G.J.; VERMEULEN N.P. **Enzymes and transport systems involved in the formation and disposition of glutathione S-conjugates. Role in bioactivation and detoxication mechanisms of xenobiotics.** Pharmacol. Rev., vol. 47, n. 2, p. 271-330, 1995.
- CORTES J.E.; KANTARJIAN H.M. **Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review with emphasis on biology and therapy.** Cancer, vol. 76, p. 2393-417, 1995.
- D'ERRICO A.; TAIOLI E.; CHEN X.; VINEIS P. **Genetic metabolic polymorphisms and the risk of cancer: a review of the literature.** Biomarkers, p.149-173, 1996.
- DANESI R.; DE BRAUD F.; FOGLI S. **Pharmacogenetic determinants of anti cancer drug activity and toxicity.** Trends Pharmacol Sci, vol. 22, p.420-6, 2001.
- DAVIDSEN M.L.; DALHOFF K.; SCHMIEGELOW K. **Pharmacogenetics influence treatment efficacy in childhood acute lymphoblastic leukemia.** J Pediatric Hematol Oncol, vol 30, n. 11, p.831-44, 2008.
- DAVIES S.M.; BHATIA S.; ROSS J.A.; KIFFMEYER W.R.; GAYNON P.S.; RADLOFF G.A.; ROBINSON L.L.; PERENTESIS J.P. **Glutathione S transferase genotypes, genetic susceptibility and outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia.** Blood, vol.100, n.1, p.67-71, 2002.

- DOLL R.; PETO R. **The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today.** J. Natl Cancer Inst, vol. 66, p.1191-1308, 1981.
- DONADIEU J.; AUCLERC M.F.; BARUCHEL A.; LEBLANC T.; LANDMAN-PARKER J.; PEREL Y.; MICHEL G.; CORNV G.; BORDIGONI P.; SOMMELET D.; LEVERGER G.; HILL C.; SCHALSON G. **Critical study of prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Differences in outcome are poorly explained by the most significant prognostic variables. French acute lymph leukemia study group.** British Journal of Haematology, vol. 102, p. 729-39, 1998.
- DORNE J.L. **Impact of inter-individual differences in drug metabolism and pharmacokinetics on safety evaluation.** Fundam Clin Pharmacol, vol. 18, n. 6, p.609-20, 2004.
- DUNCAN B.B.; SCHMIDT M.I.; POLANCZYK C.A.; MENGUE S.S. **Atlas coeficientes de mortalidade em populações adultas brasileiras-uma comparação internacional.** Rev Ass. Med. Brasil, v. 38, p.138-44, 1992.
- EICHELBAUM M.; INGELMAN-SUNDBERG M.; EVANS W.E. **Pharmacogenomics and individualized drug therapy.** Annu. Rev. Med., v. 57, p.119-37, 2006.
- ESTELLER M.; GARCÍA A.; MARTÍNEZ-PALONES J.M.; XERCAVINS J. **Susceptibility to endometrial cancer: influence of allelism at p53, glutathione S-transferase (GSTM1 and GSTT1) and cytochrome P-450 (CYP1A1) loci.** Brit. J. Cancer, v. 75, n. 9, p.1385-8, 1997.
- EVANS W.E.; HORNER M.; CHU Y.Q.; KALWINSKY D.; ROBERTS W.M. **Altered mercaptopurine metabolism, toxic effects and dosage requirement in a thiopurine methyltransferase-deficient child with acute lymphoblastic leukemia.** J. Pediatric, v. 119, p. 985-9, 1991.
- EVANS W.E.; RELLING M.V.; RODMAN J.H.; CROM W.R.; BOYETT J.M.; PUI C.H. (1998) **Conventional compared with individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia.** N. Engl. J. Med., v. 338, p.499-505, 1998.
- EVANS W.E.; RELLING M.V. **Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics.** Science, v. 286, p. 487-91, 1999.
- EVANS W.E. **Preponderance of thiopurine S metiltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine.** J. Clin Oncol., v.19, p. 2293-301, 2001.
- EVANS W.E.; MCLEOD H.L. **Drug therapy: Pharmacogenomics – Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects.** N. Engl. J. Med., v. 348, n.6, p. 538-549, feb. 2003.

- EVANS W.E.; RELING M.V. **Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics.** *Nature*, v. 429, p. 464-8, 2004.
- FELIX C.A.; WALKER A.H.; LANGE B.J.; WILLIAMS T.M.; WINICK N.J.; CHEUNG N.K.V.; et al. **Association of CYP3A4 genotype with treatment related leukemia.** *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, v. 95, p. 13176-181, 1998.
- FELIX C.A.; LANGE B.J.; CHESSEUS J.M. **Pediatric acute lymphoblastic leukemia: challenges and controversies in 2000.** *American Society of Hematology Education Program 2000*, p. 285-302.
- GARNIER R.; RAMBOURG S. M.; MULLER A.; HALLIER E. **Glutathione transferase activity and formation of macromolecular adducts in two cases of acute methyl bromide poisoning.** *Occupational and Environmental Medicine*, v. 53, p.211-215, 1996.
- HALL A.G.; AUTZEN P.; CATTAN A.R.; MALCOLM A.J.; COLE M.; KERNAHAN J.; REID M.M. **Expression of μ class glutathione S transferase correlates with event-free survival in childhood acute lymphoblastic leukaemia.** *Cancer Res.*, v. 54, p. 5251, 1994.
- HATAGIMA A.; GUIMARÃES M.N.K.; da SILVA F.P.; CABELLO P.H. **Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) polymorphism in two Brazilian populations.** *Genetics and Molecular Biology*, v. 23, n. 4, p. 709-13, 2000.
- HATAGIMA A. **Genetic polymorphisms and metabolism of endocrine disruptors in cancer susceptibility.** *Cad. Saúde Pública, Brasil*, v.18, p.357-77, 2002.
- HATAGIMA A.; MARQUES C.E.S.; KRIEGER H.; FEITOSA M. F. **Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) polymorphisms in a brazilian mixed population.** *Human biology*, v. 76, n. 6, p. 937-42, 2004.
- HEAGERTY A.H.M.; FITZGERALD D.; SMITH A. et al. **Glutathione S- transferase GSTM1 phenotypes and protection against cutaneous tumours.** *Lancet*, v. 343, p. 266-8, 1994.
- HEAGERTY A.H.M.; SMITH A.; ENGLISH J.; LEAR J.; PERKINS W.; BOWERS B.; JONES P.; GILFORD J.; ALLDERSEA J.; FRYER A.A.; STRANGE R.C. **Susceptibility to multiple cutaneous basal cell carcinomas: significant interactions between glutathione S-transferase GSTM1 genotypes, skin type and male gender.** *British Journal of Cancer*, v. 73, p. 44-8, 1996.
- HELZLSOUER K.J.; SELMIN O.; HUANG H.Y.; STRICKLAND P.T.; HOFFMAN S.; ALBERG A.J.; WATSON M.; COMSTOCK G.W.; BELL D. **Association between glutathione S-transferase M1, P1, and T1 genetic polymorphisms and development of breast cancer.** *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 90, n. 7, p.512-18, 1998.

- HENGSTLER J.G.; ARAND M.; HERRERO M.E.; OESCH F. **Polimorphisms of N – Acetyltransferases, glutathion S-transferases, microsomal epoxide hydrolase, and sulfotransferases: influence on cancer susceptibility.** Recent Results Cancer Res., v. 154, p. 47, 1998.
- HOLLEMAN A.; CHEOK M.H.; DEN BOER M.L. et al. **Gene-expression patterns in drug resistant acute lymphoblastic leukemia cells and response to treatment.** N. Engl. J. Med., v. 351, p. 533-42, 2004.
- HUTCHINSON E. **Working towards tailored therapy for cancer.** Lancet, v. 375, p.1508, 2001.
- IMANISHI H.; OKAMURA N.; YAGI M.; NORO Y.; MORIYA Y.; NAKAMURA T.; HAYAKAWA A.; TAKESHIMA Y.; SAKAEDA T.; MATSUO M.; OKUMURA K. **Genetic polymorphisms associated with adverse events and elimination of methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma.** J. Human Genet., v. 52, p. 166-171, 2007.
- INCA. **Leucemias agudas na infância e adolescência.** Revista Brasileira de Cancerologia, v. 47, n. 3, p. 245-57, 2001.
- KALOW W.; TANG B.K.; ENDRENYI I. **Hypothesis: comparisons of inter-and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research.** Pharmacogenetics, v. 8, p. 283-9, 1998.
- KAWAJIRI K. ET AL. **Germ line polymorphisms of p53 and CYP1A1 genes involved in human lung cancer.** Carcinogenesis, v.14, N.6, P.1085-9, 1993.
- KEMPKES M.; GOLKA K.; REICH S.; RECKWITZ T.; BOLT H.M. **Glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 null genotypes as potential risk factors for urothelial cancer of the bladder.** Arch.Toxicol., v. 71, p.123-26, 1996.
- KETTERER B. **The protective role of glutathione transferases in mutagenesis e carcinogenesis.** Mutat Res, v. 202, p.343-61, 1988.
- KISHI S.; YANG W.; BOUREAU B.; MORAND S.; DAS S.; CHEN P.; COOK E.; ROSNER G.; SCHUETZ E.; PUI C.; RELING M. **Effects of prednisone and genetic polymorphisms on etoposide disposition in children with acute lymphoblastic leukemia.** Blood, v. 103, n. 1, p. 67-72, 2004.
- KISHI S.; CHENG C.; FRENCH D.; PEI D.; DAS S.; COOK E.; HIJIYA N.; RIZZARI C.; ROSNER G.; FRUDAKIS T.; PUI C.; EVANS W.; RELING M. **Ancestry and pharmacogenetics of antileukemic drug toxicity.** Blood, v. 109, n.10, p. 4151-7, 2007.
- KRAJINOVIC M.; LABUDA D.; RICHER C.; KARIMI S; SINNETT D. **Susceptibility to Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Influence of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1, and GSTT1 Genetic Polymorphisms.** Blood, v. 93, n. 5, p. 1496-1501, 1999.

- KRAJINOVIC M.; LABUDA D.; MATHONNET G.; LABUDA M.; MOGHRABI A.; CAMPAGNE J.; SINNETT D. **Polymorphisms in genes encoding drugs and xenobiotic metabolizing enzymes, DNA repair enzymes, and response to treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia.** *Clinical cancer research*, v. 8, p. 802-10, 2002.
- LAKS D.; LONGHI F.; WAGNER M.B.; GARCIA P.C.R. **Survival evaluation of children with acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Munich trial.** *Jornal de Pediatria*, v. 79, n. 2, p. 149-58, 2003.
- LAMBA J.K.; LIN Y.S.; SCHUETZ E.G.; THUMMEL K.E. **Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism.** *Adv. Drug Deliv. Rev.*, v. 54, n. 10, p. 1271-94, 18 nov. 2002.
- LAZAROU J.; POMERANZ B.H.; COREY P.N. **Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta analysis of prospective studies.** *Jama*, v. 15, p. 1200-5, 1998.
- LEE W.P.; LEE C.L.; LIN H.C. **Glutathione S-transferase and glutathione peroxidase are essential in the early stage of adriamycin resistance before P-glycoprotein overexpression in HOB1 lymphoma cells.** *Cancer Chemother. Pharmacol.*, v. 38, n. 1, p. 45-51, 1996.
- LINDER M.W.; PROUGH R.A.; VALDES R. **Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency.** *Clin. Chem.*, v. 43, p. 254-66, 1997.
- LISTOWSKY I. **High capacity binding by Glutathione S transferases and glucocorticoid resistance.** In: Tew K.D.; Pickett C.B.; Mantle T.J.; Mannervik B.; Hayes J.D., eds. *Structure and function of Glutathione Transferases.* Boca Raton, FL: CRC Press:1993.
- LOPEZ-CAMELO J.S.; CABELLO P.H.; DUTRA M.G. **A simple model for the estimation of congenital malformation frequency in racially mixed populations.** *Braz. J. Genetic*, v. 19, p. 659-63, 1996.
- MANNERVIK B.; AWASTHI Y.C.; BOARD P.G.; HAYES J.D.; DI ILIO C.; KETTERER B.; LISTOWSKY I.; MORGENSTERN R.; MURAMATSU M.; PEARSON W.R.; PICKETT C.B.; SATO K.; WIDERSTEN M.; WOLF R. **Nomenclature for human glutathione transferases.** *Biochem.J.*, v. 282, p. 305-6, 1992.
- MCLEOD H.L.; EVANS W.E. **Pharmacogenomics: unlocking the human genome for better drug therapy.** *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, v. 41, p. 101-21, 2001.
- MEHTA P.A.; DAVIES S.M. **Pharmacogenetics of acute lymphoblastic leukemia.** *Curr. Opin. Hematol.*, v. 11, p.434-38, 2004.
- MORROW C.S.; COWAN K.H. **Glutathione S-transferases and drug resistance.** *Cancer Cells*, v. 2, n. 1, p. 15-22, 1990.

- MORROW C.S.; SMITHERMAN P.K.; DIAH S.K.; SCHNEIDER E.; TOWNSEND A.J. **Coordinated action of glutathione S-transferases (GSTs) and multidrug resistance protein 1 (MRP1) in antineoplastic drug detoxification.** *Biochem.J.*, v. 273, p. 20114-20, 1998.
- MURAMATSU M.; MORIMURA S.; SUZUKI T.; IMAGAWA M.; KITAGAWA T. in **Structure and function of Glutathione transferases** (Tew, K. D, Pickett, C. B., Mantle, T. J., Mannervik, B., and Hayes, J. D., eds), pp. 297-308, CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokyo, 1993.
- NAOE T. et al. **Analysis of genetic polymorphism in NQO1, GSTM1, GSTT1 and CYP3A4 in 469 japanese patients with therapy-related leukemia/myelodysplastic syndrome and *de novo* acute myeloid leukemia.** *Clin. Cancer Res.*, v. 6, p.4091-5, 2000.
- NAOE T.; TAGAWA Y.; HIYOI H.; KODERA Y.; MIYAWAKI S.; ASOU N.; KURIYAMA K.; KUSUMOTO S.; SHIMAZAKI C.; SAITO K.; AKIYAMA H.; MOTOJI T.; NISHIMURA M.; SHINAGAWA K.; UEDA R.; SAITO H.; OHNO R. **Prognostic significance of the null genotype of glutathione S-transferase-T1 in patients with acute myeloid leukemia: increase early death after chemotherapy.** *Leukemia*, v. 16, p. 203-8, 2002.
- NEBERT D.W. **Role of genetics and drug metabolism in human cancer risk.** *Mutat. Res.*, v. 247, p. 267-81, 1991.
- NEBERT D.W.; MCKINNON R.A.; PUGA A. **Human drug metabolizing enzyme polymorphisms effects on risk of toxicity and cancer.** *DNA Cell Biol.*, v. 15, p. 273-80, 1996.
- NELSON D.R.; KOYMANS L.; KAMATAKI T.; STEGEMAN J.J. **P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature.** *Pharmacogenetics*, v. 6, p.1-42, 1996.
- PANDYA U.; SRIVASTAVA S.K.; SINGHAL S.S.; PAL A.; AWASTHI S.; ZIMNIAK P.; AWASTHI Y.C.; SINGH S.V. **Activity of Allelic Variants of Pi Class Human Glutathione S- Transferase Toward Chlorambucil.** *Biochem and Biophysical Research Communications*, v. 278, p. 258-62, 2000.
- PARK S.K.; YOO K.Y.; LEE S.J.; KIM S.U.; AHN S.H.; NOH D.Y.; CHOE K.J.; STRICKLAND P.T.; HIRVONEN A.; KANG D. **Alcohol consumption, glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and breast cancer risk.** *Pharmacogenetics*, v. 10, p. 301-9, 2000.
- PARKINSON A. **Biotransformation of xenobiotics** in Casarett & Doull's toxicology- the basic science of poisons, Curtis d. Klaassen, chapter 6 pp 113-186, 5 th ed New York/ Saint Louis/ San Francisco: McGraw- Hill, 1996.

- PEARSON W.R.; VORACHEK W.R.; BERGER R.; HART I.; VANNAIS D.; PATTERSON D. **Identification of class-mu glutathione S transferase genes GSTM1-GSTM5 on chromosome 1p13.** Am. J. Hum. Genet., v. 53, p. 220-33, 1993.
- PERERA F.P. **Molecular epidemiology: Insights into cancer susceptibility, risk assessment, and prevention.** J.Natl.Cancer Inst., v. 88, p. 496, 1996.
- PERERA F.P. **Environment and cancer: who are susceptible?** Science, v. 278, p. 1068-73, 1997.
- PUI C.H. **Acute leukemia in children.** Curr. Opin. Hematol., v. 3, p. 249, 1996.
- PUI C.H. **Acute lymphoblastic leukemia.** Pediatric Clin. North Am., v. 44, p. 831-46, 1997.
- PUI C.H.; BOYETT J.M.; HUGHES W.T. **Human granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia.** N. Engl. J. Med., v. 336, p. 1781-7, 1997.
- PUI C.H.; EVANS W.E. **Acute lymphoblastic leukemia.** N. England J. Med., v. 339, p. 605-15, 1998.
- PUI C.H.; CAMPANA D.; EVANS W.E. **Childhood acute lymphoblastic leukaemia – current status and future perspectives.** Lancet Oncol., v. 2, p. 597-607, 2001.
- PUI C.H.; RELING M.V.; EVANS W.E. **Role of pharmacogenomics and pharmacodynamics in the treatment of acute lymphoblastic leukaemia.** Best Pract. Res. Clin. Haematol., v. 15, p. 741-56, 2002.
- PUI C.H.; RELING M.V.; SANDLUND J.T.; DOWNING J.R.; CAMPANA D.; EVANS W.E. **Rationale and design of total therapy study XV for newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia.** Ann. Hematol., v. 83, Suppl 1, p.S124-S126, 2004.
- PUI C.H.; EVANS W.E. **Treatment of acute lymphoblastic leukemia.** N. Engl J. Med., v. 354, p.166-78, 2006.
- QUIÑONES L.; LEE K.; VARELA N.; ESCALA M.; GARCIA K.; GODOY L.; CASTRO A.; SOTO J.; SAAVEDRA I.; CÁCERES D. **Cancer pharmacogenetics: Study of genetically determined variations on cancer susceptibility due to xenobiotic exposure.** Rev. Med. Chile, v. 134, p. 499-515, 2006.
- RAUNIO H.; HUSGAFVEL-PURSIAINEN K.; ANTTILA S.; HIETANEN E.; HIRVONEN A.; PELKONEN O. **Diagnosis of polymorphisms in carcinogen-activating and inactivating enzymes and cancer susceptibility - a review.** Gene, v. 159, p. 113-21, 1995.
- RELING M.V.; DERVIEUX T. **Pharmacogenetics and cancer therapy.** Nature reviews cancer, v. 1, p. 99-108, 2001.

- RIEHM H. et al. **Protocolo original do Estudo Terapêutico Multicêntrico ALL-BFM 95 para o tratamento de crianças e adolescentes com Leucemia Aguda Linfoblástica** – cedido pelo Prof. H. Riehm (Medizinische Hochschule Hannover) e traduzido pela Dra. Lieselotte Laun, 1996.
- RISCH N. **Searching for genetic determinants in the new millennium.** *Nature*, v. 405, p. 847-56, 2000.
- ROCHA J.C.C.; CHENG C.; LIU W.; KISHI S.; DAS S.; COOK E.H.; SANDLUND J.T.; RUBNITZ J.; RIBEIRO R.; CAMPANA D.; PUI C.H.; EVANS W.E.; RELLING M. **Pharmacogenetics of outcome in children with acute lymphoblastic leukemia.** *Blood*, v. 105, n. 12, p. 4752-8, 2005.
- RODDAM P.L.; ROLLINSON S.; KANE E.; ROMAN E.; MOORMAN A.; CARTWRIGHT R.; MORGAN G. J. **Poor metabolizers at the cytochrome P450 2D6 and 2C19 loci are at increased risk of developing adult acute leukaemia.** *Pharmacogenetics*, v. 10, p. 605-15, 2000.
- RYBERG D.; SKAUG V.; HEWER A.; PHILLIPS D.H.; HARRIES L.W.; WOLF C.R.; OGREID D.; ULVIK A.; VU P.; HAUGEN A. **Genotypes of glutathione transferase M1 e P1 and significance for lung DNA adduct levels and cancer risk.** *Carcinogenesis*, v.18, p.1285-9, 1997.
- SACKMANN-MURIEL F.; FELICE M.S.; ZUBIZARRETA P. A.; ALFARO E.; GALLEGO M.; ROSSI J. **Treatment results in childhood acute lymphoblastic leukemia with a modified ALL-BFM 90 protocol: lack of improvement in high risk group.** *Leuk. Res.*, v. 23, p. 331-40, 1999.
- SASAI Y.; HORIIKE S.; MISAWA S.; KANEKO H.; KOBAYASHI M.; FUJII H.; KASHIMA K.; TANIWAKI M. **Genotype of glutathione S-transferase and other configurations in myelodysplasia.** *Leukemia Research*, v. 23, p. 975-81, 1999.
- SCHAIK R.H.N.V. **Cancer treatment and pharmacogenetics of cytochrome P450 enzymes.** *Investigational new drugs*, v. 23, p. 513-22, 2005.
- SEVERSON R.K.; ROSS J.A. **The causes of acute leukemia.** *Curr. Opin. Oncol.*, v. 11, p. 20-24, 1999.
- SEIDEGARD J.; VORACHEK W.R.; PERO R.W.; PEARSON W.R. **Hereditary differences in the expression of the human glutathione transferase active on trans-stilbene oxide are due to a gene deletion.** *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, v.85, p.7293-7, 1988.
- SEIDEGARD J.; EKETROM G. **The role of human glutathione transferases and epoxide hydrolases in the metabolism of xenobiotics.** *Environ. Health Perspect.*, v. 105, p. 791-9, 1997.

- SILVERMAN L.B.; GELBER R.D.; DALTON V.K. ET AL. **Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01.** Blood, v. 97, p.1211-8, 2001.
- SINNETT D.; KRAJINOVIC M.; LABUDA D. **Genetic susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia.** Leuk Lymphoma, v. 38, p. 447-62, 2000.
- SLAUGHTER R.L.; EDWARDS D.J. **Recent advances: the cytochrome P450 enzymes.** Ann. Pharmacother., v. 29, p. 619-24, 1995.
- SMITH G.; STANLEY L.A.; SIM E.; STRANGE R.C.; WOLF C.R. **Metabolic polymorphisms and cancer susceptibility.** Cancer surveys, Genet.Cancer, v. 25, p.27-65, 1995.
- SMITH M.A.; CHEN T.; SIMON R. **Age-incidence of acute leukemia in US children: *in utero* initiation model.** Journal of the National Cancer Institute, v. 89, p. 1542-4, 1997.
- SOLZA C. **O papel dos polimorfismos genéticos na susceptibilidade à leucemia linfoblástica aguda e resposta à corticoterapia em crianças brasileiras.** 2007. 106p. Tese (Doutorado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2007.
- STANULLA M.; SCHRAPPE M.; BRECHLIN A.M.; ZIMMERMANN M.; WELTE K. **Polymorphisms within glutathione S-transferase genes (GSTM1, GSTT1, GSTP1) and risk of relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a case-control study.** Blood, v. 95, n. 4, p. 1222-8, 2000.
- STANULLA M. et al. **GSTP1 e MDR1 genotypes and central nervous system relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia.** Int. J. Hematol., v. 81, p. 39-44, 2005.
- STRANGE R.C.; JONES P.W.; FRYER A.A. **Glutathione S transferase: genetic and role in toxicology.** Toxicology letters, v. 112, p. 357-63, 2000.
- SWEENEY C.; McCLURE G.Y.; FARES M.Y.; STONE A.; COLES B.F.; THOMPSON P.A.; KOROURIAN S.; HUTCHINS L.F.; KADLUBAR F.; AMBROSONE F.C.B. **Association between survival after treatment for breast cancer and glutathione S-transferase P1 Ile 105Val polymorphism.** Cancer Res., v. 60, p.5621-4, 2000.
- TAKANASHI M. ET AL. **Impact of glutathione S-transferase gene deletion on early relapse in childhood B precursor acute lymphoblastic leukemia.** Haematologica, v. 88, p 1238-44, 2003.
- TEW K.D. **Glutathione-associated enzymes in anticancer drug resistance.** Cancer Res., v. 54, n.16, p. 4313-20, 1994.

- THUMMEL K.E.; BRIMER C.; YASUDA K. ET AL. **Transcriptional control of intestinal cytochrome P-4503A by 1alpha,25-dihydroxy vitamin D3**. *Mol. Pharmacol.*, v. 60, p.1399-1406, 2001.
- THUMMEL K.E.; WILKINSON G.R. **In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A**. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, v. 38, p. 389-430, 1998.
- TSUCHIDA S.; SATO K. **Glutathione transferases and cancer**. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, v.. 27, n.4-5, p.337-84, 1992.
- WATSON M.A.; STEWART R.K.; SMITH G.B.; MASSEY T.E. **Human glutathione S-transferase P1 polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution**. *Carcinogenesis*, v. 19, p.275-280, 1998.
- WEINSHILBOUM R. **Inheritance and drug response**. *N. Engl. J. Med.*, v. 348, p.529-37, 2003.
- WHYATT R.M.; PERERA F.P. **Application of biologic markers to studies of environmental risks in children and the developing fetus**. *Environ. Health Perspect.*, v. 103, p.105-10, 1995.
- WIDERSTEN M.; PEARSON W.R.; ENGSTRÖM A.; MANNERVIK B. **Heterologous expression of the allelic variant M class glutathione transferases M and S**. *Biochem J.*, v. 276, p. 519-24, 1991.
- WIENCKE J.K.; KELSEY K.T.; LAMELA R.A.; TOSCANO J.R. **Human Glutathione S-transferase deficiency as a marker of susceptibility to epoxide-induced cytogenetic damage**. *Cancer Res.*, v. 50, p.1585-90, 1990.
- WOO M.H. ET AL **Glutathione S-transferase genotypes in children who develop treatment-related acute myeloid malignancies**. *Leukemia*, v. 14, p.232-7, 2000.
- YAO D.; DING S.; BURCHELL B.; WOLF R.C.; FRIEDBERG T. **Detoxication of Vinca Alkaloids by human P450 CYP3A4- mediated metabolism:implications for the development of drug resistance**. *Pharmacology and experimental therapeutics*, v. 295, n.1, p. 387-95, 2000.

ARTIGOS MAIS IMPORTANTES

APLENC R.; GLATFELTER W.; HAN P.; RAPPAPORT E.; LA M.; CNAAN A.; BLACKWOOD M.A.; LANGE B.; REBBECK T. **CYP3A genotypes and treatment response in paediatric acute lymphoblastic leukaemia**. British Journal of Haematology, v.122, p. 240-4, 2003.

DAVIDSEN M.L.; DALHOFF K.; SCHMIEGELOW K. **Pharmacogenetics influence treatment efficacy in childhood acute lymphoblastic leukemia**. J Pediatric Hematol Oncol, vol 30, n. 11, p.831-44, 2008.

IMANISHI H.; OKAMURA N.; YAGI M.; NORO Y.; MORIYA Y.; NAKAMURA T.; HAYAKAWA A.; TAKESHIMA Y.; SAKAEDA T.; MATSUO M.; OKUMURA K. **Genetic polymorphisms associated with adverse events and elimination of methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma**. J. Human Genet., v. 52, p. 166-171, 2007.

KISHI S.; YANG W.; BOUREAU B.; MORAND S.; DAS S.; CHEN P.; COOK E.; ROSNER G.; SCHUETZ E.; PUI C.; RELING M. **Effects of prednisone and genetic polymorphisms on etoposide disposition in children with acute lymphoblastic leukemia**. Blood, v. 103, n. 1, p. 67-72, 2004.

KISHI S.; CHENG C.; FRENCH D.; PEI D.; DAS S.; COOK E.; HIJIYA N.; RIZZARI C.; ROSNER G.; FRUDAKIS T.; PUI C.; EVANS W.; RELING M. **Ancestry and pharmacogenetics of antileukemic drug toxicity**. Blood, v. 109, n.10, p. 4151-7, 2007.

9 ANEXO

Anexo 1

Questionário de eventos adversos em pacientes com LLA em tratamento quimioterápico

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|-------------------------------------|-------|--------------|--|
| Id | | Pesquisador: | | Data do registro: | | Instituição: | |
| Nome: | | | | | | Prontuário: | |
| Sexo: M ou F | | Idade | | Anos | | Meses | |
| Data de nascimento: | | | | Data de entrada: | | | |
| Peso: | | | | Altura: | | | |
| Raça | | | | | | | |
| Endereço | | | | | | | |
| Bairro | | | CEP | | | Município | |
| Evento adverso | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | |
| Hemoglobina | >10 g/dl | 8,1 –10 g/dl | 6.5 – 8 g/dl | <6.5 g/dl | morte | | |
| Leucócitos | >3000/mm ³ | 2001 a 3000/mm ³ | 1000 a 2000/mm ³ | < 1000/mm ³ | morte | | |
| Linfopenia | >800/mm ³ | 501 a 800/mm ³ | 200 a 500/mm ³ | <200/mm ³ | morte | | |
| Neutrófilos | >1500/mm ³ | 1001 a 1500/mm ³ | 500 a 1000/mm ³ | <500/mm ³ | morte | | |
| Plaquetas | >75.000/mm ³ | 50.001 a 75.000/mm ³ | 25.000 a 50.000/mm ³ | <25.000/mm ³ | morte | | |
| Fibrinogênio | <1.0 – 0.75 x LLN ou valor de base < 25% | < 0.75 – 0.5 x LLN ou valor de base < 25 – 50% | < 0.5 – 0.25 x LLN ou valor de base < 50 – 75% | < 0.25 x LLN ou valor de base < 75% | morte | | |
| Fadiga | leve | moderado | grave | incapacitante | X | | |
| Febre (ausência de neutropenia < 1.000/mm ³) | 38 – 39°C | > 39 – 40°C | > 40°C por menos de 24h | > 40°C por mais de 24h | morte | | |
| Ganho de Peso | 5 a 10% valor de base | 10 a 20% valor de base | > 20% valor de base | X | X | | |

| | | | | | |
|--------------------|---|--|---|---|-------|
| Alopecia | leve ou em placa | completa | X | X | X |
| Anorexia | Perda do apetite sem alteração dos hábitos alimentares | Ingesta oral alterada sem emagrecimento ou desnutrição, suplemento oral indicado | Associado a perda de peso ou desnutrição significativa, HV, dieta enteral ou NPT indicado | Risco de vida | morte |
| Colite | Assintomático apenas achados radiológicos ou patológicos | Dor abdominal, muco ou sangue nas fezes | Dor abdominal, febre, irritação peritoneal | Risco de vida (perfuração, sangramento isquemia, necrose, megacolon tóxico) | morte |
| Desidratação | Mucosas secas, diminuição do turgor da pele, indicação de aumento da ingestão hídrica | Indicação de HV por menos de 24 h | Indicação de HV por mais de 24h | Risco de vida (colapso hemodinâmico) | morte |
| Doença periodontal | Gengivite, sangramento limitado, leve perda óssea local | Gengivite moderada, múltiplos sítios de sangramento, moderada perda óssea. | Sangramento espontâneo, grave perda óssea com ou sem perda de dentes, osteonecrose da maxila ou mandíbula | X | X |
| Diarréia | Aumento < 4x/dia | Aumento de 4 a 6x/dia, HV indicada por menos de 24h, não interfere com ADL | Aumento > 7 x/dia, incontinência, HV por mais de 24h, hospitalização interfere com ADL | Risco de vida (colapso hemodinâmico) | Morte |
| Disfagia | Sintomático, capaz de engolir dieta regular | Sintomático e alteração na deglutição, HV indicada por <24h | Sintomático e alteração na deglutição, HV, dieta enteral ou NPT indicados por >24h | Risco de vida (obstrução, perfuração) | Morte |
| Enterite | Assintomático apenas achados radiológicos ou patológicos | Dor abdominal, muco ou sangue nas fezes | Dor abdominal, febre, irritação peritoneal | Risco de vida (perfuração, sangramento, isquemia, necrose) | Morte |
| Esofagite | Assintomático apenas achados radiológicos, patológicos ou | Sintomático, alteração na deglutição, HV por < 24h | Sintomático, grave alteração na deglutição, HV, dieta enteral ou | Risco de vida | Morte |

| | | | | | |
|--|---|---|---|--|-------|
| | endoscópicos | | NPT por > 24h | | |
| Íleo | Assintomático apenas achados radiológicos | Sintomático alteração da função GI , HV por < 24H | Sintomático e alteração grave GI, HV, dieta enteral, ou NPT por > 24h | Risco de vida | Morte |
| Mucosite | Trato digestivo alto: dieta normal Trato digestivo baixo: desconforto mínimo, intervenção não indicada | Trato digestivo alto: sintomático mais engole dieta modificada Trato digestivo baixo: sintomático, intervenção médica indicada mas não interfere com ADL | Trato digestivo alto: sintomático e incapaz de ingesta oral Trato digestivo baixo: incontinência fecal ou outros sintomas que interferem com ADL | Risco de Vida | Morte |
| Náusea | Perda do apetite sem alteração na ingesta | Ingesta oral diminuída sem emagrecimento desidratação ou desnutrição significativa, HV por < 24h | Ingesta inadequada, HV, dieta enteral ou NPT por > 24h | Risco de vida | Morte |
| Necrose GI | X | X | Inabilidade para alimentação por trato GI, requer nutrição enteral ou parenteral, intervenção radiológica, endoscópica ou cirúrgica indicada | Risco de vida, intervenção cirúrgica requer, ressecção de órgão | Morte |
| Tiflite | Assintomático apenas achados radiológicos ou patológicos | Dor abdominal sangue ou muco nas fezes | Dor abdominal, febre, irritação peritoneal | Risco de vida (perfuração, sangramento, isquemia, necrose) intervenção cirúrgica indicada | Morte |
| Vômito | 1 episódio em 24h | 2 a 5 episódios em 24h, HV indicado < 24h | > ou = 6 episódios em 24h, NPT ou HV indicado > 24h | Risco de vida | Morte |
| Hemorragia associada com cirurgia, intra ou pós operatória | X | X | Requer transfusão de 10ml/Kg de hemácias, intervenção cirúrgica endoscópica, ou radiológica pós operatória | Risco de vida | Morte |

| | | | | | |
|----------------------|--|---|---|---|-------|
| | | | indicada | | |
| Hemorragia SNC | Assintomático Apenas achados radiológicos | Intervenção médica indicada | Ventriculos-tomia, monitorização PIC, trombólise intraventricular ou intervenção cirúrgica indicada | Risco de vida Déficit neurológico | Morte |
| Hemorragia GI | Leve, intervenção (outro que suplemento ferro) não indicado | Sintomáticos e intervenção médica ou cauterização menor indicada | Transfusão, intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica indicada, radiação | Risco de vida, Intervenção urgente maior indicada | Morte |
| Hemorragia GU | Sangramento mínimo ou microscópico, intervenção não indicada | Sangramento maior, intervenção médica ou irrigação do trato urinário indicado | Transfusão, intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica indicada, radiação | Risco de vida, Intervenção urgente maior indicada | Morte |
| Hemorragia pulmonar | Leve, intervenção não indicada | Sintomático e intervenção médica indicada | Transfusão, intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica indicada, radiação | Risco de vida, Intervenção urgente maior indicada | Morte |
| Petéquia | Algumas | Púrpura Moderada | Púrpura Generalizada | X | X |
| Outros sangramentos | Leve sem transfusão | X | Transfusão indicada | Sangramento catastrófico, requer intervenção não eletiva | Morte |
| Disfunção hepática | X | Icterícia | Asterixis | Encefalopatia ou coma | Morte |
| Pancreatite | Assintomático elevação de enzimas e/ou achados radiológicos | Sintomático, indicado intervenção médica | Indicado intervenção cirúrgica ou radiológica | Risco de vida (falência circulatória, hemorragia, sepses) | Morte |
| Colite infecciosa | Assintomático apenas achados radiológicos ou patológicos | Dor abdominal com sangue ou muco nas fezes | Antibiótico IV ou NPT indicados | Risco de vida (perfuração, sangramento, isquemia, necrose ou megacólon tóxico), ressecção cirúrgica indicada. | Morte |
| Neutropenia febril (| | | | Risco de vida choque séptico, | Morte |

| | | | | | |
|---|----------------|--------------------------------|---|--|-------|
| leucometria < 1000, febre > ou = 38,5°C | X | X | Presente | hipotensão, acidose, necrose | |
| Infecção com neutrófilos < 1000 | X | Indicação de intervenção local | Antibiótico, antifúngico, ou antiviral IV, intervenção cirúrgica indicado | Risco de vida choque séptico, hipotensão, acidose, necrose | Morte |
| Infecção com neutrófilos normais | X | Indicação de intervenção local | Antibiótico, antifúngico, ou antiviral IV, intervenção cirúrgica indicado | Risco de vida choque séptico, hipotensão, acidose, necrose | Morte |
| Infecção com leucometria desconhecida | X | Indicação de intervenção local | Antibiótico, antifúngico, ou antiviral IV, intervenção cirúrgica indicado | Risco de vida choque séptico, hipotensão, acidose, necrose | Morte |
| Infecção oportunista com linfopenia > ou = grau 2 | X | Indicação de intervenção local | Antibiótico, antifúngico, ou antiviral IV, intervenção cirúrgica indicado | Risco de vida choque séptico, hipotensão, acidose, necrose | Morte |
| Hipoalbuminemia | > 3g/dL | 2 a 3g/dL | < 2g/dL | X | Morte |
| Fosfatase alcalina | < 2,5 x normal | 2,5 a 5,0 x normal | 5,1 a 20 x normal | > 20 x normal | X |
| TGP | < 2,5 x normal | 2,5 a 5,0 x normal | 5,1 a 20 x normal | > 20 x normal | X |
| Amilase | < 1,5 x normal | 1,5 a 2,0 x normal | 2,1 a 5,0 x normal | > 5,0 x normal | X |
| TGO | < 2,5 x normal | 2,5 a 5,0 x normal | 5,1 a 20 x normal | > 20 x normal | X |
| Bilirrubina | < 1,5 x normal | 1,5 a 3,0 x normal | 3,1 a 10 x normal | > 10 x normal | X |
| Hipocalcemia | > 8mg/dL | 7,1 a 8mg/dL | 6 a 7mg/dL | < 6mg/dL | Morte |
| Creatinina | < 1,5 x normal | 1,5 a 3,0 x | 3,1 a 6,0 x | > 6,0 x | Morte |

| | | | | | |
|------------------------------------|---|---|--|---|-------|
| | | normal | normal | normal | |
| Hipocalemia | > 3,0mmol/L | X | 2,5 a 3,0mmol/L | < 2,5 mmol/L | Morte |
| Proteinúria | 1 + ou 0,15 a 1g/24h | 2 + a 3 + ou 1,0 a 3,5g/24h | 4 + ou > 3,5g/24h | Síndrome nefrótica | Morte |
| Hiponatremia | > 130mmol/L | X | 120 a 130mmol/L | < 120 mmol/L | Morte |
| Hiperuricemia | < 10mg/dL sem consequências fisiológicas | X | < 10mg/dL com consequências fisiológicas | > 10mg/dL | Morte |
| Confusão | Confusão transitória, desorientação ou déficit de atenção | Confusão, desorientação ou déficit de atenção, interferindo com função mas não interferindo com ADL | Confusão ou delírio interferindo com ADL | Perigoso para si ou outros, hospitalização indicada | Morte |
| Encefalopatia | X | Sinais ou sintomas leves não interferindo com ADL | Sinais ou sintomas interferindo com ADL, hospitalização indicada | Risco de vida | Morte |
| Irritabilidade (crianças < 3 anos) | Facilmente consolável | Requer maior atenção | Inconsolável | X | X |
| Perda de memória | Perda de memória, não interferindo com função | Perda de memória, interferindo com função, mas não interferindo com ADL | Perda de memória, interferindo com ADL | Amnésia | X |
| Neuropatia motora | Assintomático apenas fraqueza no exame | Sintomático, fraqueza interferindo com função mas não interferindo com ADL | Fraqueza interferindo com ADL, assistência para andar indicada | Paralisia | Morte |
| Convulsão | X | Convulsão generalizada breve, bem controlada por | Convulsões em que a consciência é alterada, | Convulsões de qualquer tipo que são prolongadas, | Morte |

| | | | | | |
|--------------------------|---|--|---|---|-------|
| | | anticonvulsivante ou focal motora não interferindo com ADL | pobremente controlada, apesar de intervenção médica | repetitivas ou de difícil controle | |
| Dor | Leve não interferindo com função | Moderado, dor ou analgésicos interferindo com função, mas não interferindo com ADL | Grave, dor ou analgésicos gravemente interferindo com ADL | Incapacitante | X |
| SARA | X | Morte | Presente, intubação não indicada | Presente, intubação indicada | Morte |
| Dispnéia | Dispnéia no exercício, mas pode caminhar um lance de escadas sem parar | Dispnéia no exercício, mas incapaz de caminhar um lance de escadas sem parar | Dispnéia com ADL | Dispnéia com repouso, indicado intubação | Morte |
| Hipóxia | X | Diminuição da saturação de O2 com exercício, suplementação intermitente de O2 | Diminuição da saturação de O2 no repouso, suplementação contínua de O2 | Indicado intubação | Morte |
| Intubação prolongada | X | Extubação dentro de 24 a 72h pós operatório | Extubação >72h pós operatório mas antes da indicação de traqueostomia | Traqueostomia indicada | Morte |
| Mucosite vaginal | Eritema da mucosa, sintomas mínimos | Ulcerações, sintomas moderados ou dispareunia | Úlceras confluentes, sangramento com trauma, incapaz de tolerar exame vaginal, relação sexual ou tampão | Necrose tecidual, sangramento espontâneo significativo, risco de vida | X |
| Vaginite | Leve, intervenção não indicada | Moderada, intervenção indicada | Grave, não alivia com tratamento, ulceração, mas não há indicação de intervenção cirúrgica | Ulceração e intervenção cirúrgica indicada | X |
| Síndrome ácido retinóico | Retenção líquida, menos de 3 Kg de ganho de peso, intervenção com restrição líquida ou diuréticos | Sinais ou sintomas leves a moderados, indicados esteróides | Sinais ou sintomas graves, indicado hospitalização | Risco de vida indicado suporte ventilatório | Morte |

| | | | | | |
|----------------------------|---|---|---|--|-------|
| Flebite | X | Presente | X | X | X |
| Trombose (acesso vascular) | X | Trombose em veia profunda ou trombose cardíaca, intervenção não indicada (anticoagulação, lise, filtro, procedimento invasivo) | Trombose em veia profunda ou trombose cardíaca, intervenção indicada (anticoagulação, lise, filtro, procedimento invasivo) | Evento embólico incluindo embolismo pulmonar ou trombo que ameaça a vida | Morte |
| Trombose embolismo | X | Trombose em veia profunda ou trombose cardíaca, intervenção não indicada (anticoagulação, lise, filtro, procedimento invasivo) | Trombose em veia profunda ou trombose cardíaca, intervenção indicada (anticoagulação, lise, filtro, procedimento invasivo) | Evento embólico incluindo embolismo pulmonar ou trombo que ameaça a vida | Morte |
| Lesão arterial | Assintomáticoachado diagnóstico, intervenção não indicada | Sintomático (claudicação), não interferindo com ADL, revisão não indicada | Sintomático interferindo com ADL, revisão indicada | Risco de vida incapacitante, evidência de lesão orgânica (AVC, IAM, perda orgânica) | Morte |

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)