

ROSELI MIEKO YAMAMOTO NÔMURA¹

ANA MARIA KONDO IGAI²

NATÁLIA CRISTINA FACIROLI³

ISABELA NETO AGUIAR⁴

MARCELO ZUGAIB⁵

Resultados maternos e perinatais em gestantes portadoras de leucemia

Maternal and perinatal outcomes in pregnant women with leukemia

Artigo original

Palavras-chave

Gestação
Feto
Leucemia
Assistência perinatal
Resultado da gravidez

Keywords

Pregnancy
Fetus
Leukemia
Perinatal care
Pregnancy outcome

Resumo

OBJETIVO: Descrever as complicações maternas e os resultados perinatais entre as gestantes com diagnóstico de leucemia que foram acompanhadas no pré-natal e no parto em hospital universitário. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo do período de 2001 a 2011, que incluiu 16 gestantes portadoras de leucemia acompanhadas pela equipe de pré-natal especializado em hemopatias e gestação. Nas leucoses agudas, diagnosticadas após o primeiro trimestre, a recomendação foi realizar a quimioterapia apesar da gestação em curso. Nas gestantes com leucoses crônicas, quando controladas do ponto de vista hematológico, foram mantidas sem medicação durante a gravidez, ou, foi introduzida terapêutica antineoplásica após o primeiro trimestre. Foram analisadas as complicações maternas e os resultados perinatais. **RESULTADOS:** A leucemia linfóide aguda (LLA) foi diagnosticada em cinco casos (31,3%), a leucemia mieloide aguda (LMA) em dois casos (12,5%) e a leucemia mieloide crônica (LMC) em nove casos (56,3%). Nos casos de leucemias agudas, dois (28,6%) casos foram diagnosticados no primeiro trimestre, dois (28,6%) no segundo e três (42,9%) no terceiro. Duas gestantes com LLA diagnosticada no primeiro trimestre optaram pelo aborto terapêutico. Quatro casos de leucemia aguda receberam tratamento quimioterápico na gestação, com diagnóstico estabelecido após a 20ª semana. Em um caso de LLA com diagnóstico tardio (30ª semana) a quimioterapia foi iniciada após o parto. Todas as gestantes com leucemia aguda evoluíram com anemia e plaquetopenia, quatro casos (57,1%) evoluíram com neutropenia febril. Das gestantes com LMC, quatro utilizavam mesilato de imatinibe quando engravidaram, três delas suspenderam no primeiro trimestre e uma no segundo. Durante a gravidez, três (33,3%) não necessitaram de terapêutica antineoplásica após suspensão do imatinibe; e em seis (66,7%) foram utilizadas as seguintes drogas: interferon (n=5) e/ou hidroxiureia (n=3). No grupo de gestantes com LMC, verificou-se a ocorrência de anemia em quatro casos (44,4%) e plaquetopenia em um (11,1%). Quanto aos resultados perinatais, nas gestações complicadas pela leucemia aguda, a média da idade gestacional no parto foi de 32 semanas (desvio padrão - DP=4,4) e a média do peso do recém-nascido foi 1476 g (DP=657 g). Houve 2 (40,0%) óbitos perinatais (um fetal e um neonatal). Nas gestações complicadas pela LMC, a média da idade gestacional no parto foi de 37,6 semanas (DP=1,1) e a média do peso do recém-nascido foi 2870 g (DP=516 g); não houve morte perinatal e nenhuma anomalia fetal foi detectada. **CONCLUSÕES:** É elevada a morbidade materna e fetal nas gestações complicadas pela leucemia aguda; enquanto que, nas complicadas pela LMC, o prognóstico materno e fetal parece ser mais favorável, com maior facilidade no manejo das complicações.

Abstract

PURPOSE: To describe the maternal and perinatal outcomes of pregnant women diagnosed with leukemia who were followed up for prenatal care and delivery at a university hospital. **METHODS:** A retrospective study of the period from 2001 to 2011, which included 16 pregnant women with a diagnosis of leukemia followed by antenatal care specialists in hematological diseases and pregnancy. For acute leukemia diagnosed after the first trimester, the recommendation was to perform chemotherapy despite the current pregnancy. For chronic leukemia, patients who were controlled in hematological terms were maintained without medication during pregnancy, or chemotherapy was introduced after the

Correspondência:

Roseli Mieko Yamamoto Nomura
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo – USP
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255 –
10º andar, sala 10037 – CEP: 05403-000
São Paulo (SP), Brasil

Recebido

02/08/2011

Aceito com modificações

11/09/2011

Disciplina de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

¹ Professora da Disciplina de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

² Médica Assistente da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

³ Médica Residente da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Aluna de graduação em medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Professor Titular do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

first trimester. We analyzed the maternal and perinatal outcome. **RESULTS:** Acute lymphoblastic leukemia (ALL) was diagnosed in five cases (31.3%), acute myeloid leukemia (AML) in two cases (12.5%) and chronic myeloid leukemia (CML) in nine cases (56.3%). Of the cases of acute leukemia, two (28.6%) were diagnosed in the first trimester, two (28.6%) in the second and three (42.9%) in the third. Two patients with ALL diagnosed in the first trimester opted for therapeutic abortion. Four patients with acute leukemia received chemotherapy during pregnancy, with a diagnosis established after the 20th week. In one case of ALL with a late diagnosis (30 weeks), chemotherapy was started after delivery. All pregnant women with acute leukemia developed anemia and thrombocytopenia, and four (57.1%) developed febrile neutropenia. Of nine pregnant women with CML, four were treated with imatinib mesylate when they became pregnant, with treatment being interrupted in the first trimester in three of them and in the second trimester in one. During pregnancy, three patients (33.3%) required no chemotherapy after discontinuation of imatinib, and six (66.7%) were treated with the following drugs: interferon (n=5) and/or hydroxyurea (n=3). In the group of pregnant women with CML, anemia occurred in four (44.4%) cases and thrombocytopenia in one (11.1%). The perinatal outcomes of pregnancies complicated by acute leukemia were as follows: mean gestational age at delivery was 32 weeks (standard deviation - SD=4.4) and the mean birth weight was 1476 g (SD=657 g), there were 2 (40.0%) perinatal deaths (a fetal one and a neonatal one). In pregnancies complicated by CML, the mean gestational age at delivery was 37.6 weeks (SD=1.1) and the mean birth weight was 2870 g (SD=516 g). There was no perinatal death and no fetal abnormality was detected. **CONCLUSIONS:** Maternal and fetal morbidity is high in pregnancies complicated by acute leukemia. Whereas, in pregnancies complicated by CML, the maternal and fetal prognosis appears to be more favorable, with greater ease in management of complications.

Introdução

A leucemia caracteriza-se pela proliferação anormal e desordenada dos glóbulos brancos do sangue ou da medula óssea, provocando alterações na contagem de leucócitos no hemograma. Trata-se de neoplasia rara, correspondendo a menos de 3,0% de todas as neoplasias malignas¹. A incidência associada à gestação é pequena, e as formas agudas são mais frequentes que as crônicas². Entretanto, devido à gravidade da doença, é fundamental que o obstetra esteja capacitado a orientar a conduta quando se deparar com esse diagnóstico. Além disso, o aumento progressivo da idade materna avançada tende a majorar a frequência dessa associação³.

As leucemias agudas são de difícil manejo na gravidez. O tratamento deve ser iniciado imediatamente após o diagnóstico para que não haja prejuízo do prognóstico materno. Sem tratamento, a paciente pode evoluir a óbito em meses³. É interessante o fato de que o diagnóstico ocorre comumente no segundo e terceiro trimestres da gestação⁴, o que reduz a necessidade de interrupção da gestação. No entanto, quando diagnosticada no primeiro trimestre, sabe-se que serão maiores os prejuízos fetais frente à quimioterapia a ser empregada. Apesar de alguns agentes serem considerados relativamente seguros no segundo e terceiro trimestres⁵, postergar o início da terapia traz agravos à mulher, e, por vezes, o aborto terapêutico é indicado. O tratamento da leucemia aguda é longo (em torno de três anos) e complexo, baseando-se em três fases: indução (visa pôr a leucemia em remissão, durando quatro a seis semanas); intensificação e consolidação (poliquimioterapia para manter a remissão e profilaxia do acometimento do sistema nervoso central) e manutenção (prevenção de recidiva nos primeiros anos)⁶.

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é caracterizada pela superprodução de células granulocíticas, cujo quadro clínico apresenta esplenomegalia acentuada e

leucometrias elevadas. Porém, as funções dos neutrófilos estão amplamente preservadas. Na LMC está presente o cromossomo Filadélfia nas células da medula óssea em 95,0% dos casos. Esse cromossomo ocorre nas células mieloides, monocíticas e megacariocíticas (células pluripotentes), e corresponde à translocação entre os cromossomos 9 e 22, que formam o oncogene BCR/ABL, responsável pela divisão celular inadequada. A incidência aumenta com a idade, e o diagnóstico ocorre, na maioria dos casos, dos 45 aos 50 anos. O manejo clínico da LMC na gestação é complexo, devido aos potenciais efeitos danosos da terapia antineoplásica, para a mãe e para o feto. A gravidez não parece afetar o curso da LMC, e, por vezes, esta não necessita de tratamento imediato. Entretanto, a doença pode aumentar o risco de insuficiência placentária e consequente baixo peso do recém-nascido, aumentando as taxas de prematuridade, morbidade e mortalidade perinatal. O tratamento quimioterápico convencional para LMC utiliza principalmente os seguintes componentes: hidroxiureia, busulfan (inibidores da síntese de DNA) e interferon-alfa-2b⁷⁻¹¹. Mais recentemente, tem sido utilizado o inibidor da tirosina quinase denominado mesilato de imatinibe¹², que, apesar de possuir potencial efeito teratogênico, relatos de caso têm sido apresentados na literatura sobre o uso desse medicamento na gravidez sem acometimento fetal¹³⁻¹⁷.

O dilema ético criado pela concomitância de neoplasias com a gestação é de difícil manejo. Ao promover tratamentos alternativos, com redução de risco de comprometimento fetal, pode-se alterar significativamente o prognóstico materno¹⁷. O presente trabalho tem como objetivo descrever o tratamento efetuado, as complicações maternas e os resultados perinatais nas gestantes com diagnóstico de leucemia, que foram acompanhadas no pré-natal e parto em um hospital universitário da região sudeste do Brasil.

Métodos

Este trabalho foi realizado em Hospital Universitário, de nível terciário, que atende a gestações de alto risco. Os sujeitos incluídos nesta pesquisa incluem gestantes com diagnóstico de leucemia, com acompanhamento da equipe de pré-natal especializada em hemopatias e gestação, no período de abril de 2001 a abril de 2011. O estudo foi do tipo retrospectivo e descritivo. O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da instituição.

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: gestante com diagnóstico de leucemia; feto vivo no início do pré-natal; pré-natal e parto realizados na instituição. As pacientes foram selecionadas por meio de consulta ao banco de dados do departamento, em funcionamento desde abril de 2001. Os dados foram coletados por meio de consulta aos prontuários médicos e livros de registro de partos, arquivados na Seção de Arquivo Médico da instituição.

As gestantes foram acompanhadas no pré-natal até o final da gravidez. Foram investigadas o tipo de tratamento antineoplásico instituído, as complicações da gestação (infecções, anemia, plaquetopenia ou plaquetose); alterações da vitalidade fetal anteparto, tipo de parto (vaginal ou cesárea), indicações da resolução e do tipo de parto, complicações puerperais. Foram investigadas as seguintes variáveis referentes aos resultados perinatais: idade gestacional no nascimento, ocorrência de sofrimento fetal, peso do recém-nascido, adequação do peso do recém-nascido, índices de Apgar de 1º, 5º e 10º minuto, e mortalidade perinatal.

O tipo de tratamento antineoplásico instituído seguiu as recomendações dos hematologistas e oncologistas que acompanhavam cada caso, em decisão conjunta com a equipe de pré-natal, considerando-se o trimestre gestacional em que se encontrava. A necessidade de quimioterapia foi decidida em conjunto com a paciente, explanando-se os riscos e benefícios da terapêutica frente ao estado gestacional. Quando se optou pelo aborto terapêutico, a decisão do casal foi estabelecida após aconselhamento com a equipe de psicologia, para que a decisão fosse realmente uma opção do casal. Nas leucoses agudas, diagnosticadas após o primeiro trimestre, a recomendação foi realizar a quimioterapia apesar da gestação em curso. Nas leucoses crônicas, as gestantes que se apresentavam controladas do ponto de vista hematológico foram mantidas sem medicação durante a gravidez, ou, foi introduzida terapêutica antineoplásica após o primeiro trimestre da gravidez.

O crescimento fetal foi verificado pela realização de ultrassonografias seriadas, bem como pela aferição da altura uterina. A idade gestacional foi calculada a partir da data da última menstruação, quando era compatível

com a idade gestacional estimada pela ultrassonografia realizada, no máximo, até a 20ª semana de gestação. Nos casos em que não foi observada tal concordância, a idade gestacional foi calculada pelos dados da primeira ultrassonografia. O peso do recém-nascido, em gramas, aferido na sala de parto, de forma que foram classificados como pequenos para a idade gestacional aqueles com o peso inferior ao 10º percentil¹⁸.

Os resultados foram analisados com o programa Medcalc (Medcalc *software* bvba, versão 11.5.1.0). As variáveis categóricas foram analisadas descritivamente, calculando-se frequências absolutas e relativas. Para análise das variáveis contínuas, os resultados foram expressos em médias, medianas, desvios padrão (DP), mínimos e máximos.

Resultados

Foram avaliadas 16 gestantes portadoras de leucemias, dentre as quais 7 (43,8%) eram portadoras de doença aguda e 9 (56,3%) de doença crônica.

No grupo de leucoses agudas, a leucemia linfóide aguda (LLA) foi diagnosticada em cinco casos (71,4%) e a leucemia mieloide aguda (LMA) em dois casos (28,6%) (Tabela 1). A média da idade materna foi de 29,0 anos (DP=6,5 anos), mediana de 30 anos (20 a 38 anos). Na maioria dos casos de leucemia aguda, a doença foi diagnosticada na segunda metade da gestação, especificamente: dois (28,6%) casos no primeiro trimestre, dois (28,6%) no segundo e três (42,9%) no terceiro. Nos casos em que o diagnóstico foi estabelecido no primeiro trimestre, após aconselhamentos médico e psicológico, houve opção pelo aborto terapêutico. Nos demais casos, a conduta foi iniciar a quimioterapia para tratamento da doença. Duas gestantes deste grupo de leucemias agudas apresentaram complicações no puerpério (28,6%), quatro casos (57,1%) com neutropenia febril e um caso (14,3%) de hematoma e infecção de ferida operatória.

No grupo de pacientes com leucoses crônicas, todos os casos eram de LMC (Tabela 1), uma (11,1%) diagnosticada no primeiro trimestre (13 semanas) e o restante com diagnóstico anterior à gestação. A média da idade materna foi de 23,9 anos (DP=7,9 anos), mediana de 22 anos (16 a 43 anos). Quatro pacientes utilizavam mesilato de imatinibe quando engravidaram, três delas suspenderam no primeiro trimestre e uma no segundo. Durante a gravidez, as seguintes drogas foram utilizadas: interferon (n=5, 55,6%), e/ou hidroxiureia (n=3, 33,3%).

Na Tabela 2 estão apresentados os resultados referentes ao exame hematológico de maior gravidade verificado durante a gestação. Nas gestantes complicadas com diagnóstico de leucemia aguda, todos os casos evoluíram com plaquetopenia materna: a média da contagem de plaquetas foi de $39,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ (DP= $33,2 \times 10^3/\text{mm}^3$), mediana de

Tabela 1. Características maternas e terapêutica utilizada em gestações complicadas pela leucemia

Caso	Idade	P	IG no Dx	Doença	Terapia antineoplásica na gestação	Terapia adicional	Complicações maternas
1*	25	1	6 s	LLA	-	-	Plaquetopenia
2*	30	0	7 s	LLA	-	-	Plaquetopenia
3	20	0	28 s	LLA	Citarabina, daunorrubicina, vincristina	Prednisona, alopurinol, granulokine	Anemia, plaquetopenia
4**	35	2	28 s	LLA	Ciclofosfamida, vincristina	Prednisona, vancomicina, tazobactam, granulokine	Anemia, plaquetopenia, neutropenia febril
5***	23	1	30 s	LLA	-	Ceftriaxone, clindamicina, imipenem, vancomicina, granulokine	Abcesso dentário, anemia, plaquetopenia, neutropenia febril
6	32	0	21 s	LMA	Citarabina, daunorrubicina	Dexametasona, vancomicina, piperacilina e tazobactam	Anemia, plaquetopenia, neutropenia febril
7	38	0	23 s	LMA	Citarabina, daunorrubicina, ácido altransretinoico	Dexametasona, vancomicina, metronidazol	Anemia, plaquetopenia, neutropenia febril, infecção e hematoma em cicatriz
8	22	0	há 9 a	LMC	Imatinibe até 10 s	-	Infecção urinária
9	24	0	há 1 a	LMC	Imatinibe até 12 s	Granulokine, nitrofurantoína	Infecção urinária
10	17	0	há 1 a	LMC	Imatinibe até 25 s	-	Não
11	25	0	há 2 a	LMC	Interferon	-	Infecção em cicatriz
12	22	0	há 8 a	LMC	Interferon	-	Não
13	16	0	13 s	LMC	Interferon	Plaquetofereze	Não
14	26	2	há 4 a	LMC	Hidroxiureia (18 s a 20 s), interferon	-	Não
15	43	1	-	LMC	Hidroxiureia	-	Não
16	20	1	há 2 a	LMC	Imatinibe (até 8 s) interferon e leucoferese, hidroxiureia	-	Não

* aborto terapêutico; ** óbito materno 6 m pós-parto; *** diagnóstico tardio e terapêutica iniciada após o parto.

P: paridade; IG: idade gestacional; Dx: diagnóstico; s: semanas; a: anos; LLA: leucemia linfóide aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; LMC: leucemia mieloide crônica

Tabela 2. Avaliação hematológica de pior gravidade em gestações complicadas pela leucemia

Caso	Doença	Hb g/dL	Ht (%)	Leucócitos $\times 10^3/\text{mL}$	N (%)	Desvio	Bt (%)	Seg (%)	E (%)	B (%)	L (%)	M (%)	Bl (%)	Plaq $\times 10^3/\text{mL}$
1	LLA	10,2	28,6	2,9	42,8	-	0,0	0,0	2,5	0,7	51,5	2,5	0,0	16
2	LLA	11,0	32,0	78,2	3,0	-	1,0	2,0	0,0	0,0	95,0	2,0	0,0	57
3	LLA	8,3	24,0	7,7	11,0	mielócitos	1,0	10,0	0,0	0,0	90,0	0,0	54,0	9
4	LLA	8,9	25,0	10,7	3,0	-	2,0	1,0	1,0	0,0	25,0	0,0	70,0	52
5	LLA	8,1	23,0	0,3	7,0	-	3,0	5,0	1,0	0,0	88,0	3,0	0,0	12
6	LMA	5,8	18,0	21,8	56,0	-	2,0	54,0	0,0	0,0	18,0	5,0	21,0	24
7	LMA	6,50	19,0	8,3	6,0	-	2,0	4,0	0,0	0,0	8,0	2,0	74,0	42
8	LMC	12,5	36,5	7,58	72,5	-	0,0	0,0	1,5	0,1	18,2	7,7	0,0	98
9	LMC	12,8	38,9	15,8	84,0	mieloblastos	4,0	77,0	1,0	1,0	12,0	2,0	0,0	523
10	LMC	12,3	36,9	8,8	65,0	-	0,0	0,0	0,8	0,7	25,2	8,3	0,0	217
11	LMC	11,8	36,2	3,5	61,0	-	0,0	0,0	0,3	0,3	29,3	8,8	0,0	448
12	LMC	10,8	34,0	86,9	86,0	mieloblastos	15,0	49,0	1,0	2,0	8,0	3,0	0,0	526
13	LMC	12,4	33,0	29,7	57,0	mieloblastos	9,0	48,0	0,0	10,0	10,0	0,0	0,0	1499
14	LMC	9,9	30,7	83,2	88,0	mieloblastos	20,0	49,0	1,0	0,0	8,0	3,0	0,0	364
15	LMC	8,7	28,7	263,4	42,0	mieloblastos	11,0	31,0	1,0	4,0	4,0	1,0	0,0	164
16	LMC	7,4	24,0	22,1	81,0	-	0,0	81,0	0,7	1,8	8,2	7,5	0,0	221

LLA: leucemia linfóide aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; LMC: leucemia mieloide crônica; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; N: neutrófilos;

Bt: bastonetes; Seg: segmentados; E: eosinófilos; B: basófilos; L: linfócitos; M: monócitos; Bl: blastos; Plaq: plaquetas.

$33,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ (9 a $57 \times 10^3/\text{mm}^3$). No grupo de gestantes complicadas pela LMC, verificou-se a ocorrência de anemia em quatro (44,4%) casos e plaquetopenia em um (11,1%). Quanto à contagem de plaquetas, a média da contagem de plaquetas foi de $495 \times 10^3/\text{mm}^3$ (DP= $429 \times 10^3/\text{mm}^3$), mediana de $406 \times 10^3/\text{mm}^3$ (99 a $1.499 \times 10^3/\text{mm}^3$). Em uma gestante foi necessário realizar plaquetofereze, pois apresentava plaquetose importante.

Os resultados perinatais estão apresentados na Tabela 3. Entre os casos de leucemias agudas, em 3 casos (42,9%) a vitalidade fetal permaneceu normal, e a resolução da gestação foi programada entre a 31^a e a 34^a semanas devido a gravidade da doença materna, com idade gestacional média no parto de 32 semanas (DP=4,4 semanas; mediana=32 semanas). Um caso evoluiu com óbito fetal na idade gestacional de 27 semanas e 4 dias, e uma

Tabela 3. Dados do parto e resultados perinatais em gestações complicadas pela leucemia

Caso	Doença	IG no parto	Peso do RN (g)	Adequação do peso do RN	Tipo de parto	Indicação da resolução	Apgar 1°, 5° e 10° min	Resultado perinatal
1	LLA	7 s 6 d	-	-	Aborto terapêutico	Doença materna		Aborto
2	LLA	8 s	-	-	Aborto terapêutico	Doença materna		Aborto
3	LLA	34 s 3 d	1870	PIG	cesárea	Doença materna	8, 9, 10	Vivo
4	LLA	31 s 5 d	1830	AIG	cesárea	Doença materna	6, 10, 10	Vivo
5	LLA	33 s	2140	AIG	cesárea	Doença materna	7, 10, 10	Vivo
6	LMA	27 s 4 d	710	PIG	normal	Óbito fetal	-	Óbito fetal
7	LMA	28 s	830	AIG	cesárea	Sofrimento fetal anteparto	1, 6, 7	Óbito neonatal
8	LMC	38 s 5 d	2530	PIG	normal	TP espontâneo	9, 9, 10	Vivo
9	LMC	38 s 3 d	3390	AIG	cesárea	Falha de indução	8, 9, 10	Vivo
10	LMC	37 s 1 d	3000	AIG	fórcipe	Alívio materno-fetal	10, 10, 10	Vivo
11	LMC	39 s	3800	AIG	normal	TP espontâneo	8, 9, 10	Vivo
12	LMC	37 s 5 d	2560	AIG	cesárea	Sofrimento fetal intraparto	9, 9, 10	Vivo
13	LMC	37 s 2 d	2070	PIG	cesárea	Apresentação pélvica	8, 9, 10	Vivo
14	LMC	39 s 2 d	2960	AIG	normal	TP espontâneo	8, 10, 10	Vivo
15	LMC	36 s 3 d	2540	AIG	normal	TP espontâneo	9, 9, 9	Vivo
16	LMC	37 s	2980	AIG	fórcipe	Alívio materno-fetal	8, 9, 9	Vivo

IG: idade gestacional; s: semans; d: dias; RN: recém-nascido; LLA: leucemia linfóide aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; LMC: leucemia mieloide crônica; s: semanas; d: dias; AIG: adequado para a idade gestacional; PIG: pequeno para a idade gestacional; TP: trabalho de parto.

gestante apresentou quadro de insuficiência placentária, com diástole 0 na doplervelocimetria da artéria umbilical e realização da cesárea com 28 semanas por sofrimento fetal. Neste grupo, a média do peso dos recém-nascidos foi de 1476 g (DP=657 g); 2 (40,0%) foram classificados como pequenos para a idade gestacional e, entre os 4 nativos, 2 apresentaram Apgar de 1º minuto inferior a 7, e 2 apresentaram Apgar de 5º minuto inferior a 7.

Nas gestações complicadas pela LMC, todas evoluíram sem comprometimento da vitalidade fetal, e a resolução da gestação ocorreu entre a 36ª e a 39ª semanas de idade gestacional (média=37,6 semanas, DP=1,1 semanas, mediana=37 semanas, mínimo=36 3/7 semanas, máximo=39 2/7 semanas). O peso dos recém-nascidos apresentou média de 2870 g (DP=516 g), 2 (22,2%) foram classificados como pequenos para a idade gestacional e todos com índices normais de Apgar de 1º, 5º e 10º minuto.

Discussão

O tratamento das neoplasias hematológicas na gestação deve ponderar o risco materno e as consequências para o produto conceptual, bem como as repercussões para o futuro reprodutivo da mulher. Para isso, é importante a

atuação de equipe multidisciplinar com participação de obstetras, pediatras, hematologistas e psicólogos, que, em conjunto, devem considerar o estágio e agressividade da neoplasia, a idade gestacional, os fatores maternos e fetais associados, bem como as preferências da paciente, na tomada de decisões sobre as condutas propostas.

Devido à baixa incidência de LLA em adultos, são conhecidos poucos casos associados a gestação. A LLA é a leucemia mais comum na infância, mas representa apenas 20,0% das leucemias do adulto. Enquanto 70,0% dos casos infantis são curados, apenas 25,0% dos casos em adultos mantêm remissão da doença após 5 anos. Há apenas algumas dezenas de casos descritos na literatura, e vários deles apresentam carência de dados. Neste estudo foram acompanhadas quatro gestantes com diagnóstico de LLA. A quimioterapia deve ser iniciada imediatamente após o diagnóstico, devido à natureza agressiva do tumor em adultos. A interrupção da gestação deve ser fortemente considerada para diagnóstico efetuado no primeiro trimestre gestacional¹³, tal como ocorreu em dois casos deste estudo.

Sem retardo para o início da terapêutica, a gestação parece não alterar a evolução das leucemias agudas. Entretanto, estudos de prognóstico na gestação são dificultados pela baixa incidência. Frequentemente são empregados agentes

quimioterápicos em associações no tratamento inicial das leucemias agudas. Os mais utilizados são: alcaloides da vinca, alquilantes, antraciclina, citarabina, antimetabólitos, ácido altransretinoico (ATRA) e esteroides¹⁹. Os alcaloides da vinca (vincristina, vinblastina) parecem menos teratogênicos que a maioria dos agentes, pois há na literatura número razoável de exposições no primeiro trimestre sem alterações na morfologia fetal¹⁹. A ciclofosfamida (alquilante) é associada a malformações no primeiro trimestre (anormalidades nos olhos, inserção baixa das orelhas, fenda palatina, atresia esofágica), mas seu uso parece seguro no segundo trimestre. De 92 casos relatados em que a ciclofosfamida foi utilizada na gestação, houve 2 casos de óbito fetal, 7 de restrição de crescimento e 1 de sepse neonatal²⁰. A doxorubicina e danorubicina são antraciclina frequentemente utilizadas, e as complicações na gestação estão mais relacionadas à pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal, neutropenia e sepse neonatal; com poucas malformações relatadas, mesmo com uso no primeiro trimestre²¹. A citarabina é empregada sempre em associação com outros agentes, como tioguaninas (antimetabólitos), doxorubicina, vincristina e prednisona; estando associada a malformações labiais fetais quando empregada isoladamente ou em associação²¹. Verificam-se dois relatos de óbitos fetais associados à sepse e gastroenterite, fazendo com que o risco de letalidade fetal por essa droga ainda não esteja bem determinado²⁰. O ATRA está associado à alta teratogenicidade no primeiro trimestre, mas é considerado seguro no segundo e terceiro trimestres²². Todos esses antineoplásicos foram relatados na presente casuística.

A LMA tem como particularidade a alta sensibilidade ao agente quimioterápico ATRA. Os sintomas são decorrentes da infiltração da medula pelos blastos, com consequente citopenia de uma ou mais séries, infiltração tecidual, hepatoesplenomegalia, hiperviscosidade e CIVD⁶. Antraciclina e ATRA, as drogas mais comumente utilizadas no tratamento, são consideravelmente teratogênicas no primeiro trimestre e seguras nos trimestres seguintes. Portanto, se o diagnóstico ocorre no primeiro trimestre, a conduta mais recomendada é a interrupção da gestação^{3,22}.

Além dos quimioterápicos, são administrados outros medicamentos no tratamento de leucemias agudas, na tentativa de impedir ou controlar a ocorrência de emergências oncológicas. Dentre eles cita-se o alopurinol, empregado para reduzir a hiperuricemia por síndrome da lise tumoral. Não há estudos suficientes para definir o risco de utilização do alopurinol na gestação, porém tem sido amplamente utilizado sem consequências danosas aparentes²³. Antibióticos e antifúngicos de amplo espectro são necessários nos episódios de neutropenia febril, decorrente da própria invasão medular ou da supressão causada pela quimioterapia. Nesse sentido, o cefepime e a anfotericina são classificadas como de risco “B”, a

vancomicina e o imipenem como risco “C” para uso na gestação. O uso do fator estimulador de granulócitos (Granulokine[®]) é preconizado para estimular a produção neutrofílica nas neutropenias graves, e seu uso em gestantes parece ser seguro²⁴.

Existem efeitos da própria leucemia aguda sobre a gestação, mesmo sem emprego de drogas antineoplásicas, culminando em aumento do risco de abortamento, prematuridade, restrição de crescimento intrauterino e óbito fetal. Na presente casuística, houve um caso de óbito fetal e um caso de óbito neonatal. Acredita-se que esses efeitos estejam relacionados com a gravidade da anemia, da coagulação intravascular disseminada e com prejuízo das trocas placentárias pela hemoconcentração²⁵. A quimioterapia intensiva permite a regressão completa da leucemia na taxa de 72,0 e 76,0%, em gestantes com LMA e LLA, respectivamente; mas, infelizmente a doença pode retornar no 1º ano¹.

A LMC na gestação é evento raro, em parte pelo fato dessa doença acometer indivíduos de mais idade, não mais na fase reprodutiva. No entanto, pelo fato deste serviço ser centro de referência, a casuística reúne importante número de casos de LMC. O manejo clínico na gestação é complexo, devido aos potenciais efeitos danosos da terapia antineoplásica para a mãe e para o feto. A gravidez não parece afetar o curso da LMC, e, por vezes, esta não necessita de tratamento imediato. O tratamento antineoplásico convencional para LMC utiliza principalmente dois componentes: hidroxiureia e busulfan (inibidores da síntese de DNA), compostos baratos e que trazem poucos efeitos adversos, mas que detêm potencial de causar abortamento, restrição de crescimento fetal e malformações congênitas¹². Apesar de serem descritos efeitos teratogênicos com o uso da hidroxiureia em camundongos, o mesmo não tem sido descrito em humanos^{7,8}. O interferon-alfa-2b também tem sido utilizado no tratamento da LMC, porém com maiores efeitos adversos¹¹ mais frequentes. O inibidor da tirosina quinase – mesilato de imatinibe – tem potencial efeito teratogênico. Em 2008, Pye et al.²⁶ relataram 12 casos (9,6%) de anormalidades fetais em 125 gestantes que utilizaram o imatinibe na gravidez. Entretanto, relatos de caso têm sido apresentados na literatura sobre o uso desse medicamento na gravidez¹³⁻¹⁵. Nesta casuística nenhum caso apresentou anomalia fetal.

Quanto aos efeitos colaterais, o interferon está associado a efeitos semelhantes aos da gripe: febre, dor muscular e fraqueza. Em alguns pacientes, a fadiga prolongada e perda de peso podem requerer a redução das doses administradas. Perda de cabelo, diarreia, depressão, ulceração da mucosa bucal e problemas cardíacos são efeitos colaterais ocasionais e podem requerer alterações da abordagem terapêutica²⁷. O mesilato de imatinibe provoca alguns efeitos colaterais, a maioria dos quais pode ser controlada sem necessidade de interrupção da terapia. Esses efeitos incluem retenção

de líquidos, náusea e vômitos, dores musculares, diarreia e erupções da pele²⁸.

Apesar de serem conhecidos os efeitos colaterais das drogas utilizadas no tratamento da LMC, tanto para o organismo materno quanto para o feto, os estudos encontrados na literatura restringem-se a relatos de casos ou pequenas casuísticas. Pouco se conhece sobre as repercussões da doença ou da terapêutica no bem-estar fetal ou no comprometimento em longo prazo.

No presente estudo, quanto às complicações fetais, nota-se maior ocorrência de alterações de vitalidade fetal, baixo peso ao nascer e prematuridade nas gestações complicadas pelas leucemias agudas. Entre os seis casos de leucemias agudas relatados, houve um óbito fetal no limite da viabilidade e um óbito neonatal, precedido por alteração de vitalidade. Os casos resolvidos eletivamente cursaram com bom prognóstico perinatal.

Na mesma tendência, as leucemias agudas foram caracterizadas por um maior índice de cesáreas indicadas pela patologia materna, enquanto as leucemias crônicas tiveram maior parte das gestações resolvidas por via obstétrica e em metade dos casos foi possível aguardar o trabalho de parto espontâneo. Entretanto, nesta casuística, em 22,0% dos casos de leucemias crônicas, o recém-nascido apresentou-se

pequeno para a idade gestacional, demonstrando que houve algum grau de insuficiência placentária apesar da vitalidade fetal preservada.

Em relação às complicações maternas, observamos neutropenia febril no puerpério imediato em um caso de leucemia linfóide aguda. Infecção de ferida operatória foi verificada em dois casos, sendo um deles de leucemia aguda e o outro de leucemia crônica. Hematoma de parede abdominal foi observado em um caso de leucemia aguda e infecção urinária em um caso de leucemia crônica. De qualquer forma, a despeito das alterações nas séries hematológicas pelas leucemias agudas e crônicas, a maioria dos casos evoluiu sem complicações maternas do procedimento.

Mulheres portadoras de leucemias agudas durante a gravidez apresentam risco para morbidade materna e resultados perinatais adversos. O principal desafio é o manejo clínico da terapêutica antineoplásica e a detecção precoce de anormalidades hematológicas, preparando a paciente para o parto. É elevada a morbidade materna e fetal nas gestações complicadas pela leucemia aguda, enquanto que, nas complicadas pela LMC, o prognóstico materno e fetal parece ser mais favorável, com maior facilidade no manejo das complicações.

Referências

1. Pejovic T, Schwartz PE. Leukemias. *Clin Obstet Gynecol*. 2002;45(3):866-78.
2. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist*. 2002;7(4):279-87.
3. Rizack T, Mega A, Legare R, Castillo J. Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol*. 2009;84(12):830-41.
4. Su WL, Liu JY, Kao WY. Management of pregnancy-associated acute leukemia. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2003;24(3-4):251-4.
5. Chelghoum Y, Vey N, Raffoux E, Huguet F, Pigneux A, Witz B, et al. Acute leukemia during pregnancy: a report on 37 patients and a review of the literature. *Cancer*. 2005;104(1):110-7.
6. Del Giglio A, Kaliks R. *Princípios de hematologia clínica*. São Paulo: Manole; 2007.
7. Celiloglu M, Altunyurt S, Undar B. Hydroxyurea treatment for chronic myeloid leukemia during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(9):803-4.
8. Baykal C, Zengin N, Coşkun F, Güler N, Ayhan A. Use of hydroxyurea and alpha-interferon in chronic myeloid leukemia during pregnancy: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2000;21(1):89-90.
9. Fadilah SA, Ahmad-Zailani H, Soon-Keng C, Norlaila M. Successful treatment of chronic myeloid leukemia during pregnancy with hydroxyurea. *Leukemia*. 2002;16(6):1202-3.
10. Kuroiwa M, Gondo H, Ashida K, Kamimura T, Miyamoto T, Niho Y, et al. Interferon-alpha therapy for chronic myelogenous leukemia during pregnancy. *Am J Hematol*. 1998;59(1):101-2.
11. Mesquita MM, Pestana A, Mota A. Successful pregnancy occurring with interferon-alpha therapy in chronic myeloid leukemia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(3):300-1.
12. Koh LP, Kanagalingam D. Pregnancies in patients with chronic myeloid leukemia in the era of imatinib. *Int J Hematol*. 2006;84(5):459-62.
13. Ali R, Ozkalemkaş F, Özçelik T, Ozkocaman V, Ozan U, Kimya Y, et al. Pregnancy under treatment of imatinib and successful labor in a patient with chronic myelogenous leukemia (CML). Outcome of discontinuation of imatinib therapy after achieving a molecular remission. *Leuk Res*. 2005;29(8):971-3.
14. Prabhash K, Sastry PS, Biswas G, Bakshi A, Prasad N, Menon H, et al. Pregnancy outcome of two patients treated with imatinib. *Ann Oncol*. 2005;16(12):1983-4.
15. Yilmaz M, Demirhan O, Kuçukosmanoglu E, Pehlivan M, Okan V, Balat O, et al. Pregnancy in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(12):2454-6.
16. Cole S, Kantarjian H, Ault P, Cortés JE. Successful completion of pregnancy in a patient with chronic myeloid leukemia without active intervention: a case report and review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9(4):324-7.
17. Ali R, Ozkalemkaş F, Kimya Y, Koksall N, Ozkocaman V, Gulden T, et al. Imatinib use during pregnancy and breast feeding: a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280(2):169-75.
18. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1996;87(2):163-8.

19. Molkenboer JF, Vos AH, Schouten HC, Vos MC. Acute lymphoblastic leukaemia in pregnancy. *Neth J Med.* 2005;63(9):361-3.
20. Avilés A, Niz J. Long-term follow-up of children born to mothers with acute leukemia during pregnancy. *Med Pediatr Oncol.* 1988;16(1):3-6.
21. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* 2004;5(5):283-91.
22. Ganzitti L, Fachechi G, Driul L, Marchesoni D. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy. *Fertil Steril.* 2010;94(6):2330.e5-6.
23. Van Dijk AJ, Parvizi N, Taverne MA, Fink-Gremmels J. Placental transfer and pharmacokinetics of allopurinol in late pregnant sows and their fetuses. *J Vet Pharmacol Ther.* 2008;31(6):489-95.
24. Carlo-Stella C, Di Nicola M, Longoni P, Cleris L, Lavazza C, Milani R, et al. Placental growth factor-1 potentiates hematopoietic progenitor cell mobilization induced by granulocyte colony-stimulating factor in mice and nonhuman primates. *Stem Cells.* 2007;25(1):252-61.
25. Carradice D, Austin N, Bayston K, Ganly PS. Successful treatment of acute promyelocytic leukaemia during pregnancy. *Clin Lab Haematol.* 2002;24(5):307-11.
26. Pye SM, Cortes J, Ault P, Hatfield A, Kantarjian H, Pilot R, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood.* 2008;111(12):5505-8.
27. Klamová H, Marková M, Moravcová J, Sisková M, Cetkovský P, Machová Polaková K. Response to treatment in women with chronic myeloid leukemia during pregnancy and after delivery. *Leuk Res.* 2009;33(11):1567-9.
28. Oweini H, Otroek ZK, Mahfouz RA, Bazarbachi A. Successful pregnancy involving a man with chronic myeloid leukemia on dasatinib. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(1):133-4.