



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**YVES GLÁUBER SILVA DOS SANTOS**

**CARACTERÍSTICAS DA MORTALIDADE E FATORES RELACIONADOS AO  
ÓBITO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM BAIXO NÍVEL SOCIOECONÔ-  
MICO EM TRATAMENTO PARA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA**

**ARACAJU**

**2017**

**YVES GLÁUBER SILVA DOS SANTOS**

**CARACTERÍSTICAS DA MORTALIDADE E FATORES RELACIONADOS AO  
ÓBITO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM BAIXO NÍVEL SOCIOECONÔ-  
MICO EM TRATAMENTO PARA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA**

Monografia apresentada ao Departamento de Medicina da Uni-  
versidade Federal de Sergipe como pré-requisito obrigatório para  
obtenção de título de bacharel em Medicina

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Rosana Cipolotti

**ARACAJU**

**2017**

**YVES GLÁUBER SILVA DOS SANTOS**

**CARACTERÍSTICAS DA MORTALIDADE E FATORES RELACIONADOS AO  
ÓBITO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM BAIXO NÍVEL SOCIOECONÔ-  
MICO EM TRATAMENTO PARA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA**

Monografia apresentada ao Departamento  
de Medicina como requisito parcial para  
obtenção de título de graduado em Medi-  
cina pela Universidade Federal de Sergipe.  
Orientadora: PROF. DRA. ROSANA CI-  
POLOTTI

---

Yves Gláuber Silva dos Santos

Doutorando

---

Prof. Dra. Rosana Cipolotti

Orientadora

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

---

Prof. Osvaldo Alves de Menezes-Neto

Examinador

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Rosana Cipolotti e Dr<sup>a</sup> Simone Viana, minhas orientadoras por todo o auxílio, orientação e paciência na elaboração deste trabalho.

Agradeço à Leyla Lima, por encontrar tempo na vida atribulada de R1 de pediatria para me ajudar nos meandros da análise estatística, onde, de outra maneira, eu estaria perdido.

Agradeço a meus amigos e companheiros de TCC. Compartilhamos as dúvidas e as crises, mas também sentimos o sucesso do outro como o nosso. Nós ajudamos uns aos outros nesse momento temido e de dificuldade, a monografia.

Agradeço a todo o grupo de pesquisa da Hemato-Onco pelo apoio nas reuniões e principalmente pelos momentos de descontração, conversas e risadas depois.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ACTH (Hormônio adrenocorticotrófico)

ALT (Alanina Amino Transaminase)

AST (Aspartato Amino Transaminase)

GBTLI-99 (Grupo Brasileiro para Tratamento de Leucemia na Infância-1999)

GBTLI-09 (Grupo Brasileiro para Tratamento de Leucemia na Infância-2009)

GC (Glicocorticoide)

HG (Hiperglicemia)

IR (Indução da Remissão)

LLA (Leucemia Linfoide Aguda)

LMA (Leucemia Mieloide Aguda)

MRT (Mortalidade Relacionada ao Tratamento)

Ph (Cromossomo Philadelphia)

SNC (Sistema Nervoso Central)

SPSS (Statistical Package for Social Sciences)

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO

**TABELA 1.** CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES COM LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA TRATADOS ENTRE 2005 E 2015 NO HOSPITAL DE URGÊNCIAS DE SERGIPE, ARACAJU, SE.....38

**TABELA 1.** CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICAS DE PACIENTES COM LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA TRATADOS ENTRE 2005 E 2015 NO HOSPITAL DE URGÊNCIAS DE SERGIPE, ARACAJU, SE.....39

**TABELA 2.** PREDITORES DE ÓBITO NA INDUÇÃO EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA TRATADOS ENTRE 2005 E 2016 NO HOSPITAL DE URGÊNCIAS DE SERGIPE, ARACAJU, SE.....40

**TABELA 3.** PREDITORES DE ÓBITO EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA TRATADOS ENTRE 2005 E 2016 NO HOSPITAL DE URGÊNCIAS DE SERGIPE, ARACAJU, SE.....41

### ANEXO I

**TABELA 1.** MEDICAMENTOS E DOSES ESPECIFICADAS NO PROTOCOLO GBTLI-99 PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES DE LLA COM BAIXO RISCO DE RECAÍDA .....48

### ANEXO II

**TABELA 1.** MEDICAMENTOS E DOSES ESPECIFICADAS NO PROTOCOLO GBTLI-99 PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES DE LLA COM ALTO RISCO DE RECAÍDA.....50

## **LISTA DE FIGURAS**

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>9</b>
<b>2.1. LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA.....</b>	<b>9</b>
2.1.1. EPIDEMIOLOGIA.....	9
2.1.2. FISIOPATOLOGIA.....	9
2.1.3. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓTICO.....	10
2.1.4. TRATAMENTO.....	10
2.1.4.1. INDUÇÃO DA REMISSÃO.....	11
2.1.4.1.1. GLICOCORTICÓIDES.....	12
2.1.4.1.2. L-ASPARAGINASE.....	13
2.1.4.2. INTENSIFICAÇÃO E CONSOLIDAÇÃO.....	14
2.1.4.3. MANUTENÇÃO.....	14
2.1.5. COMPLICAÇÕES.....	14
2.1.5.1. INFECÇÃO.....	15
2.1.5.2. ALTERAÇÕES METEBÓLICAS.....	16
2.1.5.2.1. HIPERGLICEMIA.....	16
2.1.5.2.2. HIPERTRIGLICEREMIA.....	17
2.1.5.2.3. ALTERAÇÕES HEPÁTICAS.....	18
2.1.6. MORTALIDADE.....	19
<b>2.2. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>22</b>
<b>3. REGRAS PARA PUBLICAÇÃO.....</b>	<b>33</b>
<b>4. ARTIGO.....</b>	<b>38</b>
4.1. RESUMO.....	39
4.2. ABSTRACT.....	40
4.3. INTRODUÇÃO.....	41
4.4. MÉTODOS.....	41
4.5. RESULTADOS.....	43
4.6. DISCUSSÃO.....	46
4.7. CONCLUSÃO.....	48
4.8. REFERÊNCIAS.....	48
<b>5. ANEXOS.....</b>	<b>52</b>

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, com o avanço do tratamento quimioterápico, a leucemia linfóide aguda (LLA) deixou de ser uma doença mortal e se tornou uma doença curável. As taxas de cura chegam a mais de 80% nos países desenvolvidos. Protocolos com multidrogas são periodicamente atualizados, com o intuito de atingir os menos de 20% que ainda não são curados. No entanto esses resultados são muito diferentes dos encontrados nos países em desenvolvimento, onde vivem a maioria das crianças do mundo, e as taxas de cura ficam em torno de 35%.

Os países em desenvolvimento lidam com um cenário muito diferente e desconhecido para os países desenvolvidos. Os pacientes não conseguem chegar ao serviço de referência para tratamento do câncer por viverem em locais distantes e muitas vezes não terem acesso ao atendimento básico de saúde. Após o diagnóstico, as dificuldades para seguir o tratamento proposto são variadas, e a maioria é relacionada ao nível socioeconômico. A falta de entendimento dos pais em relação ao tempo do tratamento e à necessidade de repetidas internações que afetam toda estrutura familiar costuma ser causa frequente de abandono e recusa ao tratamento nesses locais. Em alguns casos ocorre adesão parcial ao tratamento, com faltas recorrentes, que contribuem para uma recaída precoce.

Utilizar um tratamento proposto por serviços de referência de países desenvolvidos não tem sido simples para as nações em desenvolvimento. A quimioterapia intensiva requer cuidados de suporte adequados, que muitas vezes não se encontram disponíveis. São protocolos caros e complexos, que exigem um grande esforço para serem estabelecidos. Quimioterápicos e antibióticos de amplo espectro e alto custo podem não estar disponíveis em tempo hábil, reduzindo as chances de sucesso do tratamento.

Desenvolver protocolos eficientes, mas com menor toxicidade e menor custo, é uma das soluções apontadas por alguns autores. Outros propõem identificar fatores associados a complicações e morte, e combatê-los energicamente. Em qualquer cenário, apoio e orientação aos cuidadores deve impactar positivamente na sobrevivência dos pacientes.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA**

#### **2.1.1 Epidemiologia**

As leucemias são o principal tipo de neoplasia na infância. Representam 20% dos casos de câncer em pacientes menores que 20 anos. O principal subtipo nesta faixa etária é a leucemia linfoide aguda (LLA), responsável por 75% dos casos das leucemias agudas. (PUI; ROBISON; LOOK, 2008). A leucemia mieloide aguda (LMA) ocorre com maior frequência em adultos (HOWLADER et al., 2013; NORONHA et al., 2011).

A LLA tem seu pico de prevalência entre os 2-5 anos de idade, mais comum em meninos e com uma incidência de aproximadamente 4 em cada 100.000 crianças (QURESHI; HALL, 2013). São diagnosticados cerca de 6000 casos novos/ano no EUA, sendo que 60% ocorrem em menores de 20 anos (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013).

#### **2.1.2 Fisiopatologia**

Leucemias agudas são definidas como neoplasias do sistema hematopoiético caracterizadas pela expansão desregulada de uma cópia celular anormal no interior da medula óssea, que resulta em acúmulo de células jovens imaturas e perda da capacidade de diferenciação destas em células maduras (BRAND et al., 2009; GABE; ALMEIDA; SIQUEIRA, 2009; LAMEGO et al., 2010). Devido a esta proliferação descontrolada, as células leucêmicas inibem a produção de células sanguíneas normais. Somado ao fato de as células leucêmicas não serem funcionais, os indivíduos afetados sofrem de anemia, desordens hemorrágicas e são mais susceptíveis às infecções. As leucemias podem ser classificadas em mieloide ou linfoide, de acordo com a linhagem hematológica das quais se originam (LICÍNIO; SILVA, 2010).

A etiologia de LLA é multifatorial e inclui a interação entre exposições a fatores endógenos, exógenos, genéticos e infecciosos. Algumas síndromes genéticas como Down, Noonan e trissomia do 9 apresentam maior risco de desenvolver a doença (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013). A LLA pode ser subclassificada em linhagem B e linhagem T, de acordo com a etapa de maturação do linfócito. A linhagem B ocorre em 80 a 85% dos casos de LLA em crianças e adolescentes, e a linhagem T em cerca de 15%.

Os subgrupos da LLA com piores prognósticos são os da linhagem T, os da linhagem B com rearranjo MLL (gene resultante de translocação 4,11 – 11q23) e o da translocação entre os cromossomos 9 e 22, que resulta na produção da proteína quimérica BCR-ABL, mais conhecida como cromossomo Philadelphia (Ph) (DEN BOER et al., 2009; JEHA; PUI, 2009; NORONHA et al., 2011). Existem, também, anormalidades genéticas favoráveis, associadas com precursores B, que envolvem hiperploídia (mais de 50 cromossomos), que provocam maior sensibilidade dos blastos à quimioterapia, e a fusão TEL-AML1 ou t(12:21), que induz alta sensibilidade à asparaginase (FARIAS; CASTRO, 2004).

Em menores de um ano a leucemia é o segundo câncer mais comum, sendo a LLA a mais frequente, com características clínicas e biológicas distintas e protocolo de tratamento diferenciado (IBAGY et al., 2013).

### **2.1.3 Apresentação clínica e diagnóstico**

As primeiras manifestações clínicas da LLA podem surgir de forma aguda ou insidiosa sendo, às vezes, indistinguíveis de um processo infeccioso inespecífico ou de uma doença reumatológica (GONZÁLEZ; CASAS; CALEROS, 1999). As crianças com LLA desenvolvem sintomas relacionados com a infiltração de blastos na medula óssea, sistema linfóide, além de locais extramedulares, tais como o sistema nervoso central (SNC). Sintomas constitucionais comuns incluem febre (60%), fadiga (50%), palidez (25%) e perda de peso (26%). Infiltração de células na cavidade medular e periósteo levam frequentemente a dor óssea (23%) e falência da hematopoiese normal. Trombocitopenia com contagem plaquetária inferior a 100.000/mL são vistas em cerca de 75% dos pacientes e em 40% deles a hemoglobina é inferior a 7g/dL (SILVERMAN; SALLAN, 2003).

A avaliação imunofenotípica por citometria de fluxo para definir a linhagem celular é essencial para o diagnóstico, além da identificação morfológica dos linfoblastos por microscopia. A avaliação das anormalidades cromossômicas encontradas na citogenética tem sua importância, principalmente em relação ao prognóstico da doença (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013).

### **2.1.4 Tratamento**

O tratamento da LLA deve ser iniciado assim que o diagnóstico é confirmado, com o objetivo de alcançar remissão, com restauração da produção normal de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas (HAMERSCHLAK, 2008). Ele é direcionado de acordo com a imunofenotipagem e o risco de recaída. Assim, a LLA de célula B madura é o único subtipo tratado com curto período de intensificação na quimioterapia (PUI; EVANS, 2006). Todos os outros pacientes são tratados de acordo com uma estratégia similar. Esta terapia consiste de quatro fases: indução da remissão, intensificação, consolidação e a fase de manutenção. A terapia direcionada ao SNC também faz parte do protocolo de tratamento (TUCCI; ARICÒ, 2008).

Um aumento significativo nas taxas de cura para crianças com LLA foi visto ao longo das últimas décadas. Atualmente a sobrevida em cinco anos é superior a 80%. Essa evolução surgiu devido aos avanços na compreensão da genética molecular e patogênese da doença, à incorporação da terapia adaptada ao risco e ao advento de novos agentes direcionados (ASSE-LIN; GAYNON; WHITLOCK, 2013). A duração do tratamento varia entre os centros e os protocolos, mas, em média, dura aproximadamente dois anos e seis meses (CHESSELLS et al., 2003).

O transplante de medula óssea (TMO) é indicado em pacientes com LLA de alto risco na primeira recaída e os que tenham positividade para o cromossomo Philadelphia (YEOH et al., 2013).

Resultados do TMO em LLA mostram sobrevida geral de 43% em três anos, incidência de falha de pega de 7% e mortalidade em torno de 20% (MORANDO et al., 2010).

#### **2.1.4.1 Indução da remissão**

O objetivo da primeira fase do tratamento denominada Indução da remissão (IR) é erradicar mais de 99% da carga de células leucêmicas e restaurar a hematopoiese normal (PUI; EVANS, 2006). A remissão pode ser definida como ausência de doença evidente, que inclui ausência de doença no SNC ou testicular e mielograma com celularidade normal, com menos de 5% de blastos (ESPARZA; SAKAMOTO, 2005). Essa etapa inclui a presença de glicocorticoide (prednisona ou dexametasona), vincristina e, pelo menos, uma terceira droga (L-asparaginase, antraciclina ou ambas). A dose ideal, melhor horário, tempo de uso e o melhor tipo de corticoide a ser utilizado ainda é tema de vários estudos (RAINER et al., 2009)

A quimioterapia intratecal com metotrexato é padrão para todos os pacientes, pelo menos durante os primeiros seis a 12 meses de tratamento e é responsável por um aumento na sobrevida livre de doença (TUCCI; ARICÒ, 2008). A irradiação do SNC é utilizada em alguns protocolos, mas geralmente é restrita à terapia de alto risco e a pacientes com doença no SNC, devido às significativas sequelas neurotóxicas (ESPARZA; SAKAMOTO, 2005).

#### **2.1.4.1.1 Glicocorticoide (GC)**

Os GC são produzidos e secretados pelo córtex adrenal. Eles exercem um papel importante em diversos órgãos e sistemas, participando da regulação fisiológica e da adaptação às situações de estresse, como também modulando a amplitude da resposta imune. O hipotálamo é o responsável pela síntese do hormônio liberador de corticotrofina, o qual estimula a hipófise a secretar o hormônio adrenocoticotrófico (ACTH), que induz a zona fasciculata do córtex adrenal a sintetizar cortisona. Ao longo do dia, dez pulsos de secreção hipofisária de ACTH são liberados. A secreção média diária de cortisona é de 20 a 30 mg (DONATTI et al., 2011; PEREIRA et al., 2007).

Os GC possuem as seguintes funções: a diminuição de moléculas próinflamatórias como interleucinas, fatores de adesão, fatores de crescimento, proteases, dentre outras; a inibição da COX 2; o aumento das anexinas 1 e 2, com subsequente inibição da fosfolipase A, o que reduz a síntese de prostaglandinas e leucotrienos pelo ácido araquidônico; dentre outros efeitos (McNEER; NACHMAN, 2010).

No sistema imunológico os GC produzem neutrofilia, devido à marginação endotelial, aumento da saída de neutrófilos da medula para a corrente sanguínea e diminuição da migração dos vasos para os tecidos. Os eosinófilos e macrófagos diminuem em número e ação. Distúrbios em qualquer nível do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal ou na ação dos GC levam a um desequilíbrio desse sistema e aumento da suscetibilidade a infecções e doenças inflamatórias ou autoimunes, mas, com a interrupção da terapia esses efeitos desaparecem (DONATTI et al., 2011; McNEER; NACHMAN, 2010; PEREIRA et al., 2007).

Os GC foram a primeira classe de droga utilizadas no tratamento da LLA, e até hoje continuam sendo componentes essenciais no tratamento, porém seu uso varia de acordo com o

protocolo seguido. São utilizados durante a indução e têm ação antiproliferativa e apoptótica (DONATTI et al., 2011; McNEER; NACHMAN, 2010).

A dexametasona e a prednisona são análogos sintéticos do cortisol, que diferem um do outro em alguns aspectos moleculares. A dexametasona difere da prednisolona – metabólito ativo da prednisona – apenas por um átomo de flúor na posição 9 $\alpha$  no anel B e um grupo metil na posição C 16 do anel D. O flúor 9 $\alpha$  lentifica o metabolismo da dexametasona, aumentando a sua meia-vida. O grupo metil C16 minimiza o efeito de retenção de sódio da dexametasona (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013)

Um estudo randomizado sobre prednisona *versus* dexametasona demonstrou uma sobrevida livre de doença maior em pacientes em uso de dexametasona. A sobrevida global em cinco anos teve resultado similar. Não houve diferença na proporção de remissão medular ao final da fase de IR entre os dois grupos de GC (McNEER; NACHMAN, 2010).

Durante a terapia de IR, a dexametasona é associada a maior toxicidade. Os pacientes que receberam dexametasona durante essa fase apresentaram maior índice de mortalidade (TEUFFEL et al., 2011). Não se sabe ainda a causa exata da maior toxicidade pela dexametasona (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013; INABA; PUI, 2010)

O uso dos GC causa osteonecrose em alguns pacientes. A patogênese ainda não é bem conhecida, mas inclui aumento da pressão intraóssea secundária a hipertrofia dos adipócitos, estado protrombótico, apoptose de endotélio, osteoblastos e osteoclastos, reparo ósseo comprometido e dano vascular (McNEER; NACHMAN, 2010). A dexametasona aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de osteonecrose, e é mais frequente nas meninas com idade superior a dez anos (HYAKUNA et al., 2014).

#### **2.1.4.1.2 L-asparaginase**

A L-asparaginase é encontrada em bactérias como *Escherichia coli* (*E. coli*) ou *Erwinia chrysanthemi* dentre outras, porém, nem todas têm atividade antitumoral. (GUILLEME et al., 2013). Além das formas nativas, existe o PEG-L-asparaginase, que é a L-asparaginase derivada da *E. coli* conjugada com um grupo polietilenoglicol e desenvolvida com o objetivo de melhorar as características farmacocinéticas. Apesar de mesma efetividade e menor toxicidade, o custo do tratamento com o preparado da *Erwinia chrysanthemi* é significativamente superior (ALVES; CHAVES; SOUZA, 2007; PALMA et al., 2013).

Por volta de 1960, a L-asparaginase era inicialmente administrada como agente único no tratamento da LLA e era efetiva na remissão completa em até 60% dos casos. Na década seguinte, alguns estudos demonstraram melhora na sobrevida livre de doença em crianças e adolescentes com LLA quando Lasparaginase era utilizada associada a GC na fase de IR e na fase de consolidação tardia da quimioterapia (KEARNEY et al., 2009).

Embora tenha sido uma das maiores contribuições para a LLA nos últimos 50 anos, seu uso ainda é marcado pelos seus efeitos colaterais, já que a depleção desse aminoácido também se associa a uma menor síntese de proteínas, como albumina, insulina e outras que interferem no processo da coagulação e fibrinólise, o que pode originar trombose, pancreatite ou hiperglicemia. Além disso, por sua origem bacteriana, existe a desvantagem das reações de hipersensibilidade e da formação de anticorpos (GUILLEME et al., 2013).

#### **2.1.4.2 Intensificação e consolidação**

A terapia de intensificação é iniciada após o final da IR e tem como função a erradicação das células leucêmicas residuais. Altas doses de metotrexate associadas com mercaptopurina fazem parte dessa fase, que tem duração de 20 semanas. O resgate com ácido folínico é necessário após o uso do metotrexate nessa fase, no entanto o uso excessivo pode reduzir a ação da droga e aumentar o risco de recaída. A fase de consolidação é realizada após o término da intensificação e é composta de citarabina, vincristina, L-asparaginase e GC (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013).

#### **2.1.4.3 Manutenção**

A fase de manutenção caracteriza-se pelo uso semanal do metotrexato e doses diárias de mercaptopurina associado com pulsos de dexametasona e vincristina, a cada oito semanas (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013). Muitos pesquisadores defendem que as doses das drogas sejam ajustadas para manter a contagem de leucócitos abaixo de 3.000/L e a contagem de neutrófilos entre 500 e 1.500/L para assegurar dose adequada para controle da doença, durante a fase de manutenção (PUI; EVANS, 2006).

#### **2.1.5 Complicações**

Com o desenvolvimento de regimes mais agressivos de quimioterapia para doenças hematológicas, a sobrevida dos pacientes com leucemias agudas melhorou, chegando a atingir mais de 80% de sobrevida em cinco anos (LIGHTFOOT et al., 2012). A imunodepressão como consequência da intensificação do tratamento torna os pacientes susceptíveis a infecções (PANCERA et al., 2004).

Nos últimos anos, estudos começaram a demonstrar que alterações metabólicas como a hiperglicemia eram fator de mau prognóstico nas leucemias agudas, aumentando a mortalidade. Outras alterações metabólicas podem ocorrer durante o tratamento e ainda há poucos estudos sobre o impacto das mesmas no prognóstico. A hipertrigliceridemia pode ocorrer em decorrência do uso associado de L-asparaginase e GC (RAJA; SCHMIEGELOW; FRANDSEN, 2012). O aumento das enzimas intracelulares hepáticas, alanino aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), no início do tratamento pode levar à necessidade de redução de doses de quimioterápicos, o que pode ter impacto na resposta ao tratamento (SEGAL et al., 2010).

#### **2.1.5.1 Infecções**

Neutropenia é identificada como contagem absoluta de neutrófilos inferior a  $1,0 \times 10^3/\text{dL}$ . Neutropenia grave é definida como contagem de neutrófilos abaixo de  $0,5 \times 10^3/\text{dL}$  (FREIFELD et al., 2011).

Processo infeccioso pode ocorrer em qualquer fase do tratamento, porém é mais comum durante a IR. Alguns autores relatam que as infecções aparecem com maior frequência no começo do tratamento, antes de o paciente atingir a remissão da doença (AFZAL et al., 2009). Há um maior risco de aparecimento de infecção durante neutropenia grave, na presença de mucosite, com o uso de cateter venoso central e pela imunodeficiência causada pelo tratamento quimioterápico e pela própria doença (AFZAL et al., 2009; CHRISTENSEN et al., 2005; TANAKA et al., 2009). A taxa de mortalidade nos pacientes em tratamento para LLA na fase de IR tem diminuído, mas ainda é de 1 a 3% entre as crianças e de 3 a 11% na população adulta (AFZAL et al., 2009).

A febre pode ser o primeiro e único sinal de infecção. Portanto, todo paciente neutropênico febril deve ser imediatamente avaliado, com uma história detalhada, obtenção de cultura sanguínea e administração antibioticoterapia empírica. Sítios comuns de infecção incluem pele,

local de inserção de cateter, cavidade oral, pulmões, abdome, genitálias e região perianal (KENG; SEKERES, 2013).

Gram negativos são uma categoria de patógenos que mais frequentemente se associam à bacteremia nos neutropênicos febris, sendo *E.coli* o microrganismo mais frequentemente isolado. Dentre os gram positivos, *Staphylococcus aureus* é o mais comum e, entre os fungos, *Candida albicans*. A utilização de antibioticoterapia empírica precoce associada a cuidados de suporte representam as principais medidas na redução da mortalidade desses pacientes (BISWAL; GODNAIK, 2013; KARANWAL et al., 2013).

Para a determinação da escolha da via e duração da antibioticoterapia, deve ser feita avaliação de risco de óbito. Pacientes de baixo risco são aqueles que tiveram neutropenia anterior breve (com menos de sete dias de duração), sem ou com poucas comorbidades, os quais são candidatos a terapia empírica via oral, sendo recomendada a combinação entre ciprofloxacina e amoxicilina/clavulonato. São considerados pacientes de alto risco os que apresentam história de neutropenia anterior prolongada (duração maior que sete dias) e com contagem absoluta de neutrófilos inferior a 1000 células/dL e/ou comorbidade importante. Esses pacientes devem ser internados para antibioticoterapia empírica. Para monoterapia, é recomendado o uso de agentes anti-pseudomonas beta-lactâmicos, como cefepime e os carbapenêmicos. Outros antimicrobianos, como aminoglicosídeos, fluorquinolonas e/ou vancomicina, podem ser adicionados ao regime inicial para o tratamento de complicações, ou nos casos de suspeita de resistência ao tratamento inicial (FREIFELD et al., 2011).

Alguns estudos sugerem a importância da profilaxia com antifúngico e antibiótico para pacientes submetidos à quimioterapia intensiva. O uso de voriconazol associado com ciprofloxacina reduziram as taxas de sepse e infecção fúngica disseminada, quando iniciados em pacientes que vão ser submetidos a tratamento quimioterápico intensivo, e, portanto, sujeitos a períodos de neutropenia prolongada (YEH et al., 2014).

### **2.1.5.2 Alterações metabólicas**

#### **2.1.5.2.1 Hiperglicemia**

Os GC podem induzir hiperglicemia através dos mecanismos de decréscimo da secreção da insulina, gliconeogênese e diminuição da utilização periférica da glicose. Hiperglicemia tem sido relatada em cerca de 1-2% dos pacientes tratados com L-asparaginase, especialmente

quando se utiliza o preparado produzido a partir da *E coli* (ALVES; CHAVES; SOUZA, 2007). L-asparaginase reduz a síntese de insulina através da depleção da asparagina, reduz a secreção de insulina das células  $\beta$ -pancreáticas, interfere negativamente na função do receptor da insulina e causa hipergliconemia. O uso concomitante da L-asparaginase e dos glicocorticoides pode produzir sinergicamente hiperglicemia e pancreatite (BAILLARGEON et al., 2005; CLORE; THURBY-HAY, 2009; ULLASTRE; PÉREZ, 2011; PALMA et al., 2013).

A maioria dos episódios de hiperglicemia ocorre durante a terapia de IR, enquanto que nas fases seguintes há um discreto aumento ou os níveis de glicemia permanecem normais (PALMA et al., 2013). Bang et al. (2012), porém, encontraram um nível de glicose mais elevado antes do início do tratamento de manutenção após ser completada a quimioterapia intensiva sequencial, que inclui IR, intensificação e consolidação tardia. O pico de glicemia aleatória diminuiu significativamente em seis a 12 meses após a conclusão do tratamento, retornando para níveis normais.

Parece haver piora no prognóstico da LLA quando se associa hiperglicemia. A detecção e tratamento precoces da hiperglicemia são considerados um passo chave na prevenção de complicações agudas, como o coma hiperosmolar hiperglicêmico e a cetoacidose diabética (CRAIG; HATTERSLEY; DONAGHUE, 2009; ROBERSON et al., 2009).

#### **2.1.5.2.2 Hipertrigliceridemia**

Hipertrigliceridemia transitória é complicação frequentemente associada ao uso de L-asparaginase, especialmente quando combinada ao uso de GC (RAJA; SCHMIEGELOW; FRANDSEN, 2012). Salvador et al. (2012) analisaram 122 pacientes pediátricos diagnosticados com LLA e tratados com glicocorticoide e Lasparaginase, com nível de triglicérides normal ou próximo ao nível de normalidade ao diagnóstico, e encontraram 33,6% de pacientes que se apresentaram com hipertrigliceridemia e sem sintomas clínicos durante a terapia de indução.

Na presença de hipertrigliceridemia, os triglicérides são hidrolisados no pâncreas pela enzima pancreática lipase. Os ácidos lipídicos que são assim formados podem causar injúria celular acinar, ativação do tripsinogênio e iniciar uma pancreatite (RAJA; SCHMIEGELOW; FRANDSEN, 2012).

Não há um consenso sobre quando ou como se deve iniciar o tratamento para a hipertrigliceridemia nos casos associados ao uso de L-asparaginase. As modalidades de tratamento incluem restrição dietética, uso de fibratos, estatinas, infusão de insulina-glicose, de heparina e plasmaferese. Normalmente, os níveis de triglicérides diminuem significativamente em alguns dias (RAJA; SCHMIEGELOW; FRANDSEN, 2012).

### **2.1.5.2.3 Alterações hepáticas**

As enzimas hepáticas, facilmente mensuráveis, são uma ferramenta de baixo custo para detecção de doença hepática assintomática. No entanto, os níveis superiores normais de ALT e AST na população pediátrica não estão bem estabelecidos e provavelmente estão superestimados, pois derivam de estudos feitos na década de 1980, não tendo sido excluídos do grupo saudável os casos de infecção crônica por vírus C nem de esteatose hepática não alcoólica (KUMAR; AMARAPURKAR; AMARAPURKAR, 2013; PARK et al, 2012).

Segal et al. (2010) relataram enzimas hepáticas alteradas ao diagnóstico em mais de um terço dos pacientes e icterícia em menos de 5%. A presença de hepatite foi associada ao subtipo células T, contagem de glóbulos brancos e LDH elevados, presença de massa mediastinal, idade avançada ao diagnóstico, sexo feminino, ácido úrico elevado e ausência de hepatoesplenomegalia.

A manifestação hepática mais comumente encontrada ao diagnóstico de LLA na faixa pediátrica é a hepatoesplenomegalia assintomática, relatada em cerca de 68% dos pacientes (FREI et al., 1963; MARGOLIN; STEUBER; POPLACK, 2006). Durante o tratamento pode-se encontrar alteração bioquímica hepática, compatível com hepatite, que usualmente reflete lesão hepática secundária a complicações da quimioterapia, como infecção, doença veno-oclusiva ou isquemia (SULKES; COLLINS, 1987; ZIMMERMAN, 1979).

O espectro de envolvimento hepático em crianças portadoras de LLA envolve elevação de enzimas hepáticas sem icterícia, icterícia com disfunção hepática e falência hepática avançada (FELICE et al., 2000; LEVENDOGLU-TUGAL et al., 1999). Em autópsia de 23 pacientes com diagnóstico de leucemia ou linfoma não tratados, a maioria evidenciou infiltração portal e sinusoidal do fígado, com infiltrado leucêmico e graus variáveis de fibrose e esteatose (SCHEIMBERG et al., 1995).

### 2.1.6 Mortalidade

O uso de protocolos terapêuticos por grupos cooperativos nas últimas décadas transformou a LLA em uma doença curável, com taxas de cura que chegam próximas a 90% (PUI et al., 2012). No entanto esses resultados não se repetem nos países em desenvolvimento onde a sobrevida livre de eventos é significativamente menor que a dos países em desenvolvimento. Estimativas de coortes da América Central, Guatemala, Paquistão e Brasil informam as respectivas taxas de sobrevida em 5 anos: 56%; 64,1%; 52,9% e 47,1% (VIANA et al, 2014; JABEEN et al, 2016; ANTILLON et al, 2016; NAVARRETE, 2014). Os resultados inferiores têm como principais causas o abandono, as taxas elevadas de recaída e a mortalidade relacionada ao tratamento (MRT). Atraso diagnóstico, falta de aderência ao tratamento, suporte inadequado às complicações do tratamento, infraestrutura pobre, baixo nível educacional dos pais, desnutrição e baixo *status* socioeconômico estão entre os muitos problemas que dificultam o tratamento para LLA (CANIZA et al., 2015).

A intensificação do tratamento quimioterápico é considerada como um dos fatores envolvidos na redução da mortalidade associada a LLA. No entanto, maior intensidade associa-se a aumento da toxicidade relacionada ao tratamento, particularmente durante a indução (OZDEMIR et al, 2016; JACKSON, 2016). A incidência de neutropenia febril aumentou desde os anos 2000, e é proporcional aos anos de tratamento. É também superior durante o tratamento de pacientes classificados como de alto risco para recaída (JACKSON et al, 2106). Em países desenvolvidos, o ganho na sobrevida compensa o concorrente aumento na toxicidade. Mas em países em desenvolvimento, a falta de infraestrutura, suporte terapêutico inadequado e desnutrição tornam pacientes de LLA susceptíveis a desfechos adversos (ARORA et al, 2016; THERAN et al, 2016). A mortalidade durante indução nesses países, por exemplo, permanece elevada, entre 10 e 22,1% (VIANA et al, 2015; THERAN et al, 2016; ANTILLON et al, 2016). As infecções são a causa mais importante de morbidade e mortalidade em crianças tratadas para LLA, apesar dos grandes avanços em termos de antibioticoterapia e tratamento de suporte (SONABEND et al., 2009). As taxas de mortalidade associada à infecção são até dez vezes maiores em países em desenvolvimento. Em El Salvador a MRT é responsável por 13% das mortes de crianças com LLA e 37% daquelas com LMA. Infecções foram a causa mais comum de MRT e 12,3% dos episódios de neutropenia febril resultaram em morte (GAVIDIA et al., 2012). Diferentes estratégias podem ser adotadas para redução dos óbitos precoces por processos infecciosos. Tratamento adequado das complicações infecciosas com diagnóstico precoce e rápida

instituição de antibioticoterapia (FADDOO et al, 2016), ou redução da intensidade da terapia de acordo com realidades locais.

Desnutrição é frequente em pacientes com LLA em países em desenvolvimento, por fatores relacionados a doença e características socioeconômicas subjacentes. Estimativas da Guatemala e do Líbano indicam os seguintes índices de desnutrição: 50% e 25%. A influência do estado nutricional no momento do diagnóstico sobre a sobrevida de pacientes com LLA, no entanto, é controversa (YAZBECK et al, 2016; ANTILLON et al, 2016). Trehan et al, em 2016, identificaram desnutrição, definida como peso inferior ao percentil 5, como um fator independente preditor de mortalidade. Já Yazbeck et al, em 2016, reportaram diferença na mortalidade de pacientes desnutridos ao diagnóstico, mas que não alcançou diferença significativa. Por outro lado, obesidade definida com uso do índice de massa corpórea também se associa a pior prognóstico segundo meta-análise conduzida por Orgel et al (2016).

Abandono do tratamento é um obstáculo significativo (ARORA et al, 2016; JABEEN et al, 2016; NADERI et al, 2016). Ocorre na indução e nas fases posteriores. O *status* socioeconômico dos pais parece influenciar fortemente na decisão de abandonar tratamento. Segundo estudo conduzido no Irã por Naderi et al, em 2016, as principais razões para abandonar tratamento foram: pais com renda baixa, dificuldade de transporte, baixo nível educacional dos pais e crença na incurabilidade da doença por tratamentos convencionais, sob influência de credos religiosos e espirituais. Resultados similares quanto ao impacto de variáveis socioeconômicas no abandono da terapia foram encontrados por JABEEN et al, 2016. Intervenções voltadas para suporte financeiro e programas educacionais tem potencial para reduzir drasticamente as taxas de abandono (ANTILLON et al, 2016).

Fatores prognósticos em LLA na faixa pediátrica tradicionalmente incluem características demográficas, clínicas e biológicas (SOUZA et al, 2015; VROOMAN et al, 2016). Mais recentemente fatores socioeconômicos foram descritos como potenciais preditores de mortalidade nesses pacientes em países em desenvolvimento (JABEEN et al, 2016). O *status* socioeconômico pode interferir na aderência ao tratamento de manutenção e no abandono ao tratamento. Por exemplo, Oberoi et al, em 2016, descrevem baixa aderência ao tratamento de manutenção em pacientes acompanhados em uma clínica oncológica pediátrica no norte da Índia. Fatores de risco para não aderência foram renda mensal baixa e baixo nível educacional (OBEROI et al, 2014). O impacto do tratamento sub-ótimo é refletido pelo maior risco de recaída em pacientes não aderentes.

Em países desenvolvidos também há disparidades na taxa de sobrevida global e livre de eventos conforme raça, etnia e *status* socioeconômico (KHAN et al, 2016; WALSH et al 2016). Entre 527 pacientes nos Estados Unidos submetidos ao protocolo do Instituto Dana Farber, aqueles que residiam em áreas com alto índice de pobreza apresentaram taxas superiores de recaída precoce e sobrevida global inferior (BONA et al, 2016). Abrahão et al, em 2016, reportaram a melhora na taxa de sobrevida para pacientes hispânicos, negros e brancos não-hispânicos na Califórnia, mas com resultados inferiores para pacientes negros e hispânicos. Residência em áreas com nível socioeconômico inferior também se relacionou independentemente com piores desfechos. Similarmente, outros autores encontraram diferenças na mortalidade entre grupos étnicos nos Estados Unidos, mas com progressiva aproximação entre a taxa de sobrevida de negros e brancos não-hispânicos ao longo do tempo (WANG et al, 2016; KHAN et al, 2016). Na Dinamarca, características familiares como número de irmãos e idade dos pais mostrou associação com mortalidade (ERDMANN, 2016).

A identificação de problemas e realização de intervenções que possam melhorar esses resultados devem ser o foco de futuros estudos (GUPTA et al., 2011). Esforços já realizados nesse sentido mostram resultados promissores (JABEEN et al, 2016; ANTILLON et al, 2016). Assim, Trehan et al, em 2016, descrevem como aplicaram protocolo UKALL 2003 em uma coorte de pacientes no norte da Índia, com repercussões positivas na taxa de sobrevida. Além disso, estudo realizado na Guatemala relatou redução drástica do abandono ao tratamento e de desnutrição após intervenções voltadas para educação dos cuidadores, apoio financeiro e suporte nutricional (ANTILLON et al, 2016).

## 2.2 REFERÊNCIAS

ABRAHÃO, R. et al. Racial/ethnic and socioeconomic disparities in survival among children with acute lymphoblastic leukemia in California, 1988–2011: A population-based observational study. **Pediatric blood & cancer**, v. 62, n. 10, p. 1819-1825, 2015.

ACHARYA, S. et al. Effects of Race/Ethnicity and Socioeconomic Status on Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 2016.

AFZAL, S. et al. Risk factors for infection-related outcomes during induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 28, n. 12, p. 1064-8, Dec. 2009.

ALVES, C.; CHAVES, C.; SOUZA, M. Diabetes melito transitório relacionado à terapia com L-Asparaginase. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 51, n. 4, p. 635-8, 2007.

ANTILLÓN, F. G. et al. The treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in Guatemala: Biologic features, treatment hurdles, and results. **Cancer**, 2016.

ARORA, R.S.; ARORA, B. Acute leukemia in children: A review of the current Indian data. **South Asian Journal of Cancer**, v. 5, n. 3, p. 155, 2016.

ASSELIN, B. L.; GAYNON, P.; WHITLOCK, J. A. Recent advances in acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: an expert panel discussion. **Curr. Opin. Oncol.**, v. 25, p. S1-13, Dec. 2013. Supplement 3.

BAILLARGEON, J. et al. Transient hyperglycemia in hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr. Blood Cancer**, v. 45, n. 7, p. 960-3, Dec. 2005.

BRANDALISE S. R. et al. Benefits of the intermittent use of 6-mercaptopurine and methotrexate in maintenance treatment for low-risk acute lymphoblastic leukemia in children: randomized trial from the Brazilian Childhood Cooperative Group—Protocol ALL-99. **J Clin Oncol.**, v. 28, n.11, p. 1911-1918, May 2010.

BRAND, H. et al. Leucemia de células T do adulto. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 375-83, 2009.

BANG, K. W. et al. Evaluation of changes in random blood glucose and body mass index during and after completion of chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. **Korean J. Pediatr.**, v. 55, n. 4, p. 121-7, Apr. 2012.

BISWAL, S.; GODNAIK, C. Incidence and management of infections in patients with acute leukemia following chemotherapy in general wards. **Ecancermedicalsecience**, v. 7, p. 310, Apr. 2013.

BONA, K et al. Impact of Socioeconomic Status on Timing of Relapse and Overall Survival for Children Treated on Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocols (2000–2010). **Pediatric blood & cancer**, v. 63, p. 1012-18, 2016.

CANIZA, M. A. et al. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated in low-middle-income countries. *Expert Rev. Hematol.*, v. 27, p. 119, July 2015.

CAZÉ, M. O.; BUENO, D.; SANTOS, MEF. Estudo Referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. **Rev HCPA** v.30(1): 5-12, 2010

CHESELLES, J. M. et al. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. **British Journal of Haematology**, v. 123, n. 3, p. 396–405, Nov. 2003.

CHRISTENSEN, M. S. et al. Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992–2001. **Br. J. Haematol.**, v. 131, n.1, p. 50-8, 2005.

CLORE, J. N.; THURBY-HAY, L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. **Endocr. Pract.**, v. 15, n. 5, p. 469-74, July-Aug. 2009.

CRAIG, M.; HATTERSLEY, A.; DONAGHUE, K. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. **Pediatr. Diabetes**, v. 10, p. 312, Sep. 2009. Supplement 12.

BRASIL. [Decreto nº 6135 - Presidência da República](#) de 26/06/2007.

Available:[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2007-2010/2010/lei/l12305.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2010/lei/l12305.htm). Accessed 2014.

DEN BOER, M. L. et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. **Lancet Oncol.**, v. 10, n. 2, p. 125-34, Feb. 2009.

DONATTI, T. L. et al. Effects of glucocorticoids on growth and bone mineralization. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 1, p. 4-12, 2011.

ERDMANN, F. et al. Survival From Childhood Hematological Malignancies in Denmark: Is Survival Related to Family Characteristics? **Pediatric blood & cancer**, v. 63, p. 1096-1104, 2016.

ESPARZA, S. D.; SAKAMOTO, K. M. Topics in Pediatric Leukemia - Acute Lymphoblastic Leukemia. **Med. Gen. Med.**, v. 7, n. 1, p. 23, 2005.

FADOO, Z. et al. Clinical features and induction outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in a lower/middle income population: A multi-institutional report from Pakistan. **Pediatric blood & cancer**, v. 62, n. 10, p. 1700-1708, 2015.

FARIAS, M. G.; CASTRO, S. M. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, n. 02, p. 91-8, 2004.

FELICE, M. S. et al. Acute lymphoblastic leukemia presenting as acute hepatic failure in childhood. **Leukemia Lymphoma**, v. 38, n. 5-6, p. 633-7, Aug. 2000.

FREIFELD, A. G. et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clin. Infect. Dis.**, vol. 52, n. 4, p. e56- e93, 2011.

FREI, E. et al. Renal and hepatic enlargement in acute leukemia. **Cancer**, v. 16, p. 8, 1089-92, Aug. 1963.

GABE, C; ALMEIDA, D. R.; SIQUEIRA, L. O. Avaliação de eventos infecciosos oportunistas em crianças portadoras de leucemias. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 31, n. 2, p. 74-9, 2009.

GAVIDIA, R. et al. Low socioeconomic status is associated with prolonged times to assessment and treatment, sepsis and infectious death in pediatric fever in El Salvador. **Plos One**, v. 7, n. 8, p. e43639, Aug. 2012.

GONZÁLEZ, E. P.; CASAS, F. V.; CALERO, J. S. Leucemia linfóide aguda: sintomatología de inicio orientativa a su diagnóstico. **Vox Paediatrica**, v. 7, p. 162-5, 1999.

GUILLEME, C. M. et al. Actualización del tratamiento con L-asparaginasa en pediatría. **Anales de Pediatría**, Barcelona, v. 79, n. 5, p. 329.e1-329.e11, nov. 2013.

GUPTA, S. et al. Treatment-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in Central America. **Cancer**, v. 117, n. 20, p. 4788-95, Oct. 2011.

GUPTA, S.; BHATIA, S. Optimizing medication adherence in children with cancer. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 28, n.00, p. 1-5, May. 2016.

HAMERSCHLAK, N. Leucemia: fatores prognósticos e genética. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, vol. 84, n. 4, p. S52-7, ago. 2008. Suplemento 4.

HOWLADER, N. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2013. Disponível em <[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010)>. Acesso em: 30 out. 2014.

HUNGER, S. P.; MULLIGHAN, Charles G. Acute lymphoblastic leukemia in children. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 16, p. 1541-1552, 2015.

HYAKUNA, N. et al. Assessment of corticosteroid-induced osteonecrosis in children undergoing chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia: a report from the Japanese childhood cancer and leukemia study group. **J. Pediatr. Hematol. Oncol.**, v.36, n. 1, p. 22-9, Jan. 2014.

IBAGY, A. et al. Leucemia linfoblástica aguda em lactentes: 20 anos de experiência. **J. Pediatr., Rio de Janeiro**, v. 89, n. 1, p. 64-9, 2013.

INABA, H.; GREAVES, M.; MULLIGHAN, C. G. Acute lymphoblastic leukaemia. **The Lancet**, v. 381, n. 9881, p. 1943-55, June 2013.

\_\_\_\_\_; PUI, C. H. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukemia. **Lancet Oncol.**, v. 11, n. 11, p. 1096-106, Nov. 2010.

JABEEN, K. et al. The Impact of Socioeconomic Factors on the Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Treatment in a Low/Middle Income Country (LMIC). **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 38, n. 8, p. 587-596, 2016.

JACKSON, R. K.; IRVING, J. AE; VEAL, G. J. Personalization of dexamethasone therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. **British journal of haematology**, v. 173, n. 01, p. 13-24, 2016.

JEHA, S.; \_\_\_\_\_. Risk-adapted treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, v. 23, n. 5, p. 973-90, 2009.

KAHN, J. M. et al. Racial disparities in the survival of American children, adolescents, and young adults with acute lymphoblastic leukemia, acute myelogenous leukemia, and Hodgkin lymphoma. **Cancer**, v. 122, n. 17, p. 2723-30, Sept. 2016.

KARANWAL, A. B. et al. Review of clinical profile and bacterial spectrum and sensitivity patterns of pathogens in febrile neutropenic patients in hematological malignancies: A retrospective analysis from a single center. **Indian J. Med. Paediatr. Oncol.**, v. 34, n. 2, p. 85-8, Apr. 2013.

KEARNEY, L. et al. Specific JAK2 mutation (JAK2R683) and multiple gene deletions in Down syndrome acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, v. 113, n. 3, p. 646-8, Jan. 2009.

KENG, M. K.; SEKERES, M. A. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. **Curr. Hematol. Malig. Rep.**, v. 8, n. 4, p. 370-8, Dec. 2013.

KUMAR S, AMARAPURKAR A, AMARAPURKAR D. Serum aminotransferase levels in healthy population from western India. **Indian J Med Res.**, v. 138, n. 6, p. 894-9, Dec. 2013.

LAMEGO, R. M. et al. Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 32, n. 2, p. 108-15, 2010.

LEVENDOGLU-TUGAL, O. et al. Acute lymphoblastic leukemia presenting as leukemic hepatitis. **Int. J. Pediatr. Hematol. Oncol.**, v. 6, p. 89-93, 1999.

LICÍNIO, M. A.; SILVA, M. C. S. Importância da detecção das mutações no gene FLT3 e no gene NPM1 na leucemia mielóide aguda – Classificação da Organização Mundial de Saúde 2008. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 32, n. 6, p. 476-81, 2010.

LIGHTFOOT, T. J. et al. Survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: The impact of social inequality in the United Kingdom. **Eur. J. Cancer**, v. 48, n. 2, p. 2639, Jan. 2012.

MARGOLIN, J. F.; STEUBER, C. P.; POPLACK, D. G. Acute lymphoblastic leukemia. In: PIZZO, P. A., POPLACK, D. G. (Ed.). **Principles and practice of pediatric oncology**. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. cap. 3, p. 538-90.

MCNEER, J. L.; NACHMAN, J. B. The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: no easy answers. **Br. J. Haematol.**, v. 149, n. 5, p. 638-52, June 2010.

MEESKE, K. A. et al. Comparative Toxicity by Sex Among Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. **Pediatric blood & cancer**, v. 62, n. 12, p. 2140-2149, 2015.

MORANDO, J. et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas em crianças e adolescentes com leucemia aguda. Experiência de duas instituições brasileiras. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 32, n. 5, p. 350-7, 2010.

MÖRICKE A. et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. **Blood**, v.111, p. 4477–4489, May. 2008

NADERI, M. et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: refusal and abandonment of treatment in the southeast of Iran. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 46, n. 3, p. 706-711, 2016.

NORONHA, E. P. et al. Immunophenotypic characterization of acute leukemia at public oncology reference center in Maranhão, northeastern Brazil. **São Paulo Med. J.**, São Paulo, v. 129, no. 6, p. 392-401, Dec. 2011.

OBEROI, S.; TREHAN, A.; MARWAHA, R. K.. Medication errors on oral chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in a developing country. **Pediatric blood & cancer**, v. 61, n. 12, p. 2218-2222, 2014.

ORGEL, E. et al. Association of body mass index and survival in pediatric leukemia: a meta-analysis. **The American journal of clinical nutrition**, v. 103, n. 3, p. 808-817, 2016.

ÖZDEMİR, N. et al. Febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia: single center experience. **Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi**, v. 51, n. 2, p. 79, 2016.

PALMA, P. et al. Hiperglicemia en niños con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con L-asparaginasa. **Rev. Chil. Pediatr.**, Santiago, v. 84, n. 4, p. 387-95, jul. 2013.

PANCERA, C. F. et al. Sepsis grave e choque séptico em crianças com câncer: fatores preditores de óbito. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 439-43, out./dez. 2004.

PARK, S. H. et al. Aminotransferase upper reference limits and the prevalence of elevated in the Korean adolescent population. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.**, v. 55, n.6, p. 668-72, Dec. 2012.

PEREIRA, A. L. C. et al. Uso sistêmico de corticóides: revisão da literatura. **Med. Cutan. Iber. Lat. Am.**, v. 35, n. 1, p. 35-50, 2007.

PUI, C. H. et al. Rationale and design of Total Therapy Study XV for newly diagnosed childhood acute. **Ann. Hematol.**, v 83, S 124- S126, 2004.

PUI, C.H.; ROBISON, L. L.; LOOK, A. T. Acute lymphoblastic leukaemia. **The Lancet**, v. 371, n. 9617, p. 1030-43, Mar. 2008.

PUI, C.H.; EVANS, W. E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. **N. Engl. J. Med.**, v. 354, n. 2, p. 166-78, Jan. 2006

PUI, C.H. et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? **Blood**, v. 120, n. 6, p.1165-74, Aug. 2012.

QUINTANILLA-FLORES D. L. et al. Acute Pancreatitis and Diabetic Ketoacidosis following L-Asparaginase/Prednisone Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. **Case Rep Oncol Med.**, v. 2014, Feb. 2010

QURESHI, A. K.; HALL, G. W. Leukaemias: a review. **Paediatrics and Child Health**, v. 23, n. 11, p. 461-6, Nov. 2013.

RAINER, J. et al. Glucocorticoid-regulated microRNAs and mirtrons in acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**, v. 23, n. 4, p. 746-52, 2009.

RAJA, R. A.; SCHMIEGELOW, K.; FRANDBSEN, L. Asparaginase-associated pancreatitis in children. **British Journal of Haematology**, v. 159, n. 1, p. 18-27, Oct. 2012.

ROBERSON et al. Clinical consequences of hyperglycemia during remission induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**, v. 23, n. 2, p. 245-50, Feb. 2009.

SALVADOR, C. et al. Management of hypertriglyceridemia in children with acute lymphoblastic leukemia under persistent therapy with glucocorticoids and LAsparaginase during induction chemotherapy. **Pediatr. Blood Cancer**, v. 59, n. 4, p. 771, Oct. 2012.

SCHEIMBERG, I. B. et al. Pathology of the liver in leukemia and lymphoma. A study of 110 autopsies. **Histopathology**, v. 26, n. 4, p. 311-21, Apr. 1995.

SEIF, A. E. et al. Patient and hospital factors associated with induction mortality in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*, v. 61, n. 5, p. 846-852, 2014.

SEGAL, I. et al. Abnormal liver transaminases and conjugated hyperbilirubinemia at presentation of acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr. Blood Cancer**, v. 55, n. 3, p. 434-9, Sept. 2010.

SILVERMAN, L. B.; SALLAN, S. E. Newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors and treatment. **Curr. Opin. Hematol.**, v. 10, n. 4, p. 290-6, July 2003.

SONABEND, R. Y. et al. Hyperglycemia during induction therapy is associated with poorer survival in children with acute lymphocytic leukemia. **J Pediatr.**, v. 155, n. 1, p. 73-8, July 2009.

SOUSA, D.W.L. de et al. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 37, n. 4, p. 223-229, 2015.

SULKES, A.; COLLINS, J. M. Reappraisal of some dosage adjustment guidelines. **Cancer Treat. Reports**, v. 71, n. 3, p. 229-33, Mar. 1987.

TANAKA, F. et al. Suppressed neutrophil function in children with acute lymphoblastic leukemia. **Int. J. Hematol.**, v. 90, n. 3, p. 311-7, Oct. 2009.

TEUFFEL, O. et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. **Leukemia**, v. 25, n. 8, p. 1232-8, Aug. 2011.

TOLBERT, J.; KEARNS, G. L. The challenge of obesity in paediatric leukaemia treatment: it is not just size that matters. **Archives of disease in childhood**, v. 100, n. 1, p. 101-105, 2015.

TREHAN, A. et al. Improving outcome of acute lymphoblastic leukemia with a simplified protocol: report from a tertiary care center in north India. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 00, n. 00, p. 1-8, May 2016.

TUCCI, F.; ARICÒ, M. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Haematologica**, v. 93, n. 8, p. 1124-8, Aug. 2008.

ULLASTRE I. S.; PÉREZ. P. A. Hiperglucemia inducida por glucocorticoides. **Semin. Fund. Esp. Reumatol.**, v. 12, n. 3, p. 83-90, jul-sept. 2011.

XAVIER H. T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 4, S1, Oct. 2013

VROOMAN, L. M.; SILVERMAN, L. B. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Prognostic Factors and Clinical Advances. **Current hematologic malignancy reports**, v. 11, n. 5, p. 385-394, 2016.

WALSH, A. et al. Inferior outcomes for black children with high risk acute lymphoblastic leukemia and the impact of socioeconomic variables. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 00, p. 1-8, Jul. 2016.

WANG, L. et al. Differential Inequality Trends Over Time in Survival Among US Children with Acute Lymphoblastic Leukemia by Race/Ethnicity, Age at Diagnosis, and Sex. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 24, n. 11, p. 1781-1788, 2015.

YAZBECK, N. et al. Effect of Malnutrition at Diagnosis on Clinical Outcomes of Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. **Journal of pediatric hematology/oncology**, v. 38, n. 2, p. 107-110, 2016.

YEOH, A. E. J. et al. Management of adult and paediatric acute lymphoblastic leukaemia in Asia: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2013. **Lancet Oncol.**, v.14, p. e508–23, 2013.

YEH, T. C. et al. Severe infections in children with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy can successfully be prevented by ciprofloxacin, voriconazole, or micafungin prophylaxis. **Cancer**, v. 120, n. 8, p. 1255-62, Apr. 2014.

ZIMMERMAN, H. J. Hepatotoxic effects of oncotherapeutic agents. In: **The adverse effect of drugs and other chemicals on the liver**. 2nd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. p. 621–642.

### **3. REGRAS PARA PUBLICAÇÃO**

#### **Information for authors**

#### **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**

Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy

The Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, ISSN 1516 8484, the official scientific publication of the Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Associazione Italo-Brasiliana di Ematologia and Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica aims to promote scientific development in Hematology, Transfusion Medicine and related areas. All manuscripts, after initial acceptance by the editors, will be sent for analysis by two peer reviewers. Anonymity is guaranteed throughout the evaluation process. When considered necessary, a list of modifications will be sent to authors to correct their work or justify their decision not to do so. The responsibility for opinions expressed in articles is solely of the authors. Manuscripts should not be submitted simultaneously to more than one journal. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution NonCommercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Reproduction, in full or partial, translated into other languages requires prior permission of the editors. The journal publishes the following sessions: Original Article, Special Article, Review Article, Updates in the Specialty, Case report, Letter to the Editor, Images in Clinical Hematology, Editorial, Scientific Comment and What is the Evidence. Other types of publications of interest in the area will be published at the discretion of the editors. All manuscripts must be submitted in English.

#### **PREPARATION OF THE MANUSCRIPT**

##### **General information**

For any manuscript to be evaluated, it must be accompanied by the following documentation:

- Conflict of interest: Situations that may improperly influence the development or the conclusions of the work such as participation in drug- or equipment-producing companies cited or used in the work, as well as competitors of these companies should be mentioned. Financial

assistance, payments received for consultancies, relationships related to employment, etc. are also considered sources of conflict.

- Approval of the study by a Research Ethics Committee recognized by the National Research Ethics Committee (CONEP);

- Articles that deal with clinical research involving human beings must include a statement in the Methods Section that all study participants signed an informed consent form. Authors should also confirm that the study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration as revised in 2008;

- For works involving animal experimentation, the authors should confirm in the Methods Section that the study followed the rules contained in the Ethical Code for Animal Experimentation of the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) [WHO Chronicle 1985; 39 (2): 51-6] and the principles of the Brazilian College of Animal experimentation - COBEA ([www.cobea.org.br](http://www.cobea.org.br)). Authors must complete the Declaration - Statement of Human and Animal Rights.

All randomized controlled trials and clinical trials submitted for publication must be registered in a clinical trials database. This is a guideline of the International Clinical Trial Registry Platform (ICTPR) of the World Health Organization (WHO) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The instructions for the registry are available at <http://www.icmje.org/clintrialup.htm> and registration can be attained in the Clinical Trials Database of the National Library of Medicine available at <http://clinicaltrials.gov/ct/gui>.

### **Technical requirements**

1. **Article identification:** a) A concise however informative title; b) Complete names of authors without abbreviations and their institutions; c) Department and official name of the institution(s) to which the work should be attributed; d) Name, full address including telephone and e-mail of corresponding author; e) financial support (if any).

2. **Abstract and keywords:** Abstract in English of not more than 250 words. For Original Articles this should be structured with background, method, main results and conclusion. For the other article types, the abstract need not be structured but should contain information illustrating the importance of the work. Specify up to five keywords, which define the theme of the paper. The keywords should be based on MeSH (Medical Subject Headings) from the National Library of Medicine available at: <http://www.sgponline.com.br/rbhh/sgp/naveg/>

mesh.asp. For clinical trials, indicate the International Clinical Trials Registry Number below the summary.

3. **Manuscript content:** **a) Original Article:** Used to publish the results of scientific research, it must be original and should comprise the following: Introduction, Objective, Method, Results, Discussion, Conclusion and References. The work should not exceed 4000 words (including references), up to 6 authors, up to 7 tables, illustrations and photos and up to 30 references; **b) Special Article:** With the same structure as original articles, Original Articles are reclassified by the Editor depending on their importance; **C) Review Articles:** narrative reviews addressing an important issue in the specialty. These articles should not exceed 5000 words (including references), a maximum of 7 tables, Figures and Photos and up to 60 references; **d) Update in the Specialty:** on a theme, method, treatment, etc. It must contain a brief history of the topic, its current state of knowledge and the reasons for the work; study methods (data sources, selection criteria), hypotheses, study lines, etc., criteria similar to review articles; **e) Case Report:** should have an introduction with a brief literature review, a description of the case showing significant results for the diagnosis and differential diagnoses (if any), discussion or comments and references. It should not exceed 1800 words, two tables, illustrations and photographs, up to four authors and ten references; **f) Letters to the Editor:** a maximum of 1000 words (including references), three authors, and two illustrations; **g) Images in Clinical Hematology:** Maximum 100 words, two images, three authors and three references; **h) Scientific comments:** will only be accepted by invitation of the editors.

4. **Acknowledgements:** Should be addressed to collaborators who deserve recognition, but whose participation does not justify their inclusion as an author such as technical assistants, as well as financial support received.

5. **References:** References should always be numbered in the order they appear in the text. The format must be based on the “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” guidelines proposed by the International Committee of Medical Journal Editors and updated in 2009, as follows: the titles of journals should be abbreviated following the List of Journals Indexed in Index Medicus of the National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Cite the first six authors after which add the words et al.

**Examples of references: Printed documents**

- Journals: Padley DJ, Dietz AB, Gastineau DA. Sterility testing of hematopoietic progenitor cell products: a single-institution series of culture-positive rates and successful infusion of culture-positive products. *Transfusion*. 2007;47(4):636-43.

- Books: Chalmers J. *Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention*. 3rd ed. London: Science Press; 2002. 70 p. Richardson MD, Warnock DW. *Fungal Infection Diagnosis and Management*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd Editorial Offices; 1997. 249 p.

- Book chapters: F. Reyes. Lymphocyte differentiation. In P Solal-Céligny, N Brousse, F Reyes, C Gisselbrecht, B Coiffier. *Non-Hodgkin's Lymphomas*. Paris: Éditions Frison-Roche; 1993. p.19-29.

- Annals: Souza AM, Vaz RS, Carvalho MB, Arai Y, Hamerschilak N. Prevalência de testes sorológicos relacionados à hepatitis B e não-A, não-B em doadores de sangue. In: 19º Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia / 26º Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2003 Ago 6-9; São Paulo, 2003. Anais. p.103.

- Theses: Sandes AF. *Caracterização imunofenotípica da diferenciação eritrocitária, granulocítica e megacariótica em pacientes com síndromes mielodisplásicas [thesis]*. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2009. 126p.

### **Electronic documents**

- Articles in Periodicals: Almeida ID, Coitinho AS, Juckowsky CA, Schmalfluss T, Balsan AM, Röhsig LM. Controle de esterilidade de produtos de células progenitoras hematopoéticas do sangue periférico. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet] 2010 [cited 2010 Jun 10]; 32(1):23-8. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n1/aop03010.pdf>

- Books: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical methods. The history, physical, and laboratory examinations*. 3rd ed. [Internet]. Boston: Butterworths; 1990. [cited 2010 Jun 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=cm>

- Illustrations and photos: Must have a resolution of at least 1000 dpi. Color figures should be in CMYK and will be published in color only if essential and must be in TIFF, JPEG or CDR format. Do not send the figures within the text.

- Tables: should be numbered consecutively using Arabic numerals and cited in the text in numerical order. If the table requires special symbols, it should be sent as a high resolution image (1000 dpi) in TIFF or JPG format.

## SUBMISSION

The submission of the manuscript must be via the website of the Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, (Journal of Hematology and Hemoterapy) [www.rbhh.org](http://www.rbhh.org). A copyright transfer form (available on the website) must be completed and signed by all authors and sent to the editorial office e-mail [brazilbloodjournal@yahoo.com.br](mailto:brazilbloodjournal@yahoo.com.br). When a manuscript is accepted for publication, the author(s) will be requested to complete a conflict of interest form which must be sent to the editorial office. It is the responsibility of authors to obtain written permission to reproduce any previously published data included in the manuscript. The editors can publish papers that do not exactly follow the instructions after careful evaluation always taking into account the interests of the readership.

### **Correspondence address:**

Fernando Ferreira Costa

Editor in Chief

Rua Carlos Chagas, 480

Campinas, SP, Brazil

CEP: 13083-970

#### 4. ARTIGO

### **CARACTERÍSTICAS DA MORTALIDADE E FATORES RELACIONADOS AO ÓBITO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM BAIXO NÍVEL SOCIOECONÔMICO EM TRATAMENTO PARA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA**

### **MORTALITY CHARACTERISTICS AND FACTORS ASSOCIATED WITH DEATH IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH LOW SOCIOECONOMIC LEVEL ON TREATMENT FOR ACUTE LYMPHOID LEUKEMIA**

**AUTORES:** Yves Gláuber Silva dos Santos,<sup>1</sup> Marcel José Cardoso Barros,<sup>1</sup> Simone Santana Viana,<sup>1</sup> Leyla Manoella Maurício Rodrigues de Lima,<sup>1</sup> Rosana Cipolotti<sup>1</sup>

1. Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe

#### **INSTITUIÇÃO:**

Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe

Não há conflitos de interesse

#### **Endereço de correspondência:**

Yves Gláuber Silva dos Santos

Avenida Carlos Bulamarqui, nº 429, Centro, Aracaju/SE, Brasil

CEP: 49010-660

Telefone: (79) 999547702

E-mail: yves.glauber@hotmail.com

## RESUMO

**Introdução:** Os desfechos do tratamento de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) na infância em países em desenvolvimento são inferiores aos reportados por países desenvolvidos. Variáveis socioeconômicas são potenciais preditores de mortalidade em pacientes com LLA tratados em países em desenvolvimento. O presente estudo tem por objetivo determinar o impacto de características socioeconômicas sobre a mortalidade de pacientes com LLA pediátrico. **Métodos:** Estudo prospectivo, longitudinal, tipo coorte. Admitimos pacientes com até 19 anos de idade, diagnosticados com LLA através de imunofenotipagem de sangue periférico ou de medula óssea entre 2005 e outubro de 2016. Coletamos dados clínicos, demográficos e socioeconômicos ao diagnóstico e analisamos o impacto dessas variáveis sobre sobrevida, óbito na indução e recaídas. **Resultados:** Analisamos 131 pacientes. A média de idade foi de 8 anos com desvio padrão de 5 anos. Óbito ao longo de todas as fases do tratamento foi registrado em 58 casos (43,6%). A maioria (69%) secundário a sepse. Em 31 pacientes (54,4%) o óbito ocorreu na indução. Entre as variáveis estudadas, apenas idade a partir de 9 anos, categorização como “alto risco” para recaída e evento infeccioso na IR associaram-se a óbito ao longo do tratamento. Categorização como “alto risco” para recaída no momento do diagnóstico associou-se à maior risco de recaída. **Conclusão:** Medidas realistas e acessíveis para prevenção, diagnóstico e tratamento imediato dos episódios infecciosos necessitam ser testadas e rapidamente implantadas nos serviços com elevada mortalidade por infecção entre crianças e adolescentes em tratamento para LLA.

**Palavras-chave:** Criança; Leucemia; Mortalidade

## ABSTRACT

**Introduction:** The outcomes of treatment of Acute Lymphoid Leukemia (ALL) in childhood in developing countries are inferior than those reported in developed nations. Socio-economic factors are potential predictors of mortality in this setting. The present study aims to assess the impact of socioeconomic characteristics on childhood ALL mortality. **Methods:** This is a longitudinal, prospective cohort study. Patients up to 19 year, diagnosed with immunophenotyping of peripheral blood or bone marrow between 2005 and October 2016. **Results:** We collected clinical, demographic and socioeconomic data at diagnosis and analyzed the impact of these variables on survival, death on induction and relapse. We analyzed 131 patients. The mean age was 8 years with standard deviation of 5 years. Death throughout all phases of treatment was recorded in 58 cases (43.6%). Most (69%) were secondary to sepsis. Death occurred at induction In 31 cases (54.4%). Among the variables studied, only age equal or superior to 9 years, categorization as "high risk" for relapse and infectious event on IR were associated with death throughout the treatment. Categorization as "high risk" for relapse at diagnosis was associated with a higher risk of relapse. **Conclusions:** Realistic and accessible measures for the prevention, diagnosis and immediate treatment of infectious episodes need to be tested and rapidly implemented in services with high morbidity due to infection among children and adolescents receiving treatment for ALL.

**Keywords:** Acute Lymphoid Leukemia; Developing Country; Factors, Socioeconomic; Mortality

## **Introdução**

O tratamento de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) na infância progrediu ao longo das últimas décadas com a instituição de novos esquemas quimioterápicos e estratégias para estratificação de risco mais acuradas<sup>1</sup>. A sobrevivência para LLA, atualmente, alcança 90% em países desenvolvidos. Entretanto, o impacto dos avanços no tratamento de LLA é desigual entre diferentes países de acordo com seu grau de desenvolvimento socioeconômico.<sup>1</sup>

Aproximadamente 80% dos casos anuais de LLA são diagnosticados em países em desenvolvimento. O desfecho do tratamento de LLA nesses países é inferior ao observado em países desenvolvidos. Centros do Oriente Médio, da América Latina e da América Central estimam taxas de sobrevivência entre 47,1% e 64,1%.<sup>2-5</sup> Obstáculos não compartilhados por países ricos em recursos incluem elevada taxa de abandono, má aderência, infraestrutura pobre e suporte inadequado às complicações do tratamento.<sup>5</sup>

As principais causas de mortalidade são o abandono do tratamento, recaídas e mortalidade relacionada ao tratamento (MRT). A mortalidade precoce, particularmente, permanece elevada, secundária a elevada incidência de infecção na indução.<sup>6,7</sup>

Variáveis socioeconômicas podem ter impacto na evolução clínica de pacientes com LLA tanto em países em desenvolvimento, quanto desenvolvidos.<sup>8,9</sup> São potenciais preditores de mortalidade. Além disso, podem ser alvos de intervenção visando a melhora da sobrevivência.<sup>9</sup>

O presente estudo avaliou o impacto de variáveis socioeconômicas na mortalidade de pacientes pediátricos portadores de LLA residentes em Sergipe, um estado na região Nordeste do Brasil.

## **Método**

O presente estudo foi conduzido em um serviço de Oncologia Pediátrica localizado em Aracaju, capital do estado de Sergipe. Este centro é a referência estadual para tratamento oncológico pediátrico financiado pelo Sistema Único de Saúde.

Foram incluídos pacientes com até 19 anos de idade. O diagnóstico de LLA foi estabelecido através de imunofenotipagem de sangue periférico ou medula óssea. Foram incluídos casos diagnosticados entre 2005 e outubro de 2016. Como tratamento, os pacientes diagnosticados até julho de 2015 foram submetidos ao protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento às Leucemias na Infância (GBTLI), versão de 1999 (GBTLI-99). Pacientes admitidos posteriormente a este período foram submetidos ao protocolo GBTLI versão 2009. O protocolo GBTLI 99 é constituído por 4 etapas: indução de remissão (IR), intensificação, re-intensificação e ma-

nutenção. A IR tem 42 dias de duração e tem por objetivo a recuperação hematológica e remissão da doença confirmada por novo aspirado de medula óssea. Em seguida, inicia-se a intensificação (12 semanas) e a re-intensificação, com duração similar de 12 semanas. A última etapa é a manutenção, com duração de 84 semanas. O protocolo GBLTI 09, é composto por 5 etapas: indução da remissão (35 dias), consolidação (3 semanas), intensificação (8 semanas), consolidação tardia (8 semanas) e manutenção (18 meses). O protocolo GBLTI 09 introduziu a pesquisa de blastos no sangue periférico no oitavo dia da indução (D8) e a pesquisa de doença residual mínima na medula óssea por citometria de fluxo no D15 e no D35 da IR. A avaliação precoce da resposta medular permite a reclassificação do paciente e alteração do seu planejamento terapêutico.

Os pacientes foram inicialmente estratificados em dois grupos: alto ou baixo risco de recaída. Pacientes com qualquer um dos seguintes critérios; leucócitos > 50.000 no momento do diagnóstico, subtipo T, idade menor ou igual a 1 ano ou maior ou igual a 9 anos; pertenciam ao grupo de alto risco de recaída, enquanto pacientes sem nenhuma dessas características eram considerados como baixo risco de recaída. O protocolo BFM era o esquema de escolha para tratamento da primeira recaída. Pacientes em segunda recaída eram submetidos ao protocolo St. Jude Total XV.

Tratamento profilático de *Pneumocystis jiroveci* com sulfametazol e trimetropina é administrado aos pacientes desde o início do tratamento quimioterápico.

O serviço conta com com duas “Casas de Apoio”, organizações não governamentais, que provêm suporte financeiro e social aos pacientes oncológicos pediátricos e suas famílias.

No momento da inclusão do estudo foi registrado o risco estimado de recaída, o subtipo segundo a imunofenotipagem, o corticoide escolhido para ser utilizado na indução da remissão, dados antropométricos e dados demográficos. Foi aplicado um questionário socioeconômico para obter dados referentes a renda familiar, localização da residência, escolaridade dos cuidadores, número de residentes no domicílio, acesso a saneamento básico e consumo de água filtrada. Foi considerado baixa renda familiar quando a renda *per capita* foi inferior a meio salário mínimo (\$160,00 US) ou renda mensal total de até três salários mínimos (\$960,00 US), conforme definido pelo Decreto No 6135 de 26/06/2007 da Presidência da República do Brasil. A escolaridade do cuidador principal foi classificada de acordo com o número de anos de estudo: menos de oito anos de estudo (incluindo os analfabetos e com ensino fundamental incompleto), e com oito ou mais anos de estudo (indivíduos com ensino fundamental completo, médio ou superior, completo ou não).

Intercorrências infecciosas e não infecciosas, óbitos, recaídas e abandono do tratamento foram monitorizados e registrados em planilha durante toda a duração do tratamento.

A análise dos dados foi feita utilizando-se o programa *Statistical Package for Social Science* versão 16.0. As variáveis categóricas foram descritas como frequência absoluta e relativa e as variáveis contínuas como média e desvio padrão. Os testes Qui-quadrado ou exato de Fisher foram usados para avaliar associações entre as variáveis categóricas. Foi considerado estatisticamente significativo o  $p < 0,05$ .

Foi avaliado o impacto das seguintes variáveis sobre o óbito na indução e ao longo de todo o tratamento: renda familiar, escolaridade do cuidador principal, saneamento básico, consumo de água filtrada, quantidade de residentes na moradia, risco de recaída, protocolo utilizado, infecção na indução, imunofenotipagem, sexo, idade.

## Resultados

A coorte entre 2005 e 2016 é composta por 133 pacientes. O protocolo GBLTI 99 foi aplicado a 109 pacientes desta amostra, enquanto o protocolo GBLTI 09 foi utilizado em 22 casos. Dois pacientes foram excluídos da análise de dados por possuírem idade inferior a 1 ano de idade e, portanto, serem submetidos a um protocolo específico.

A maioria dos pacientes pertencia ao sexo masculino (55,6%). A média de idade foi de 8 anos de idade com 5 anos de desvio padrão. Estavam disponíveis os resultados de imunofenotipagem de 118 pacientes, dos quais 106 (89,8%) apresentavam LLA de células B e 12 pacientes (10,2%), de células T. O risco de recaída foi considerado como elevado para 85 (64,9%). Recaída foi um desfecho registrado em 26 casos (19,5%).

Observou-se que 58 pacientes (43,6%) evoluíram para o óbito ao longo do tratamento, sendo a maioria secundariamente a complicações infecciosas: foram 40 óbitos por sepse (69%), contra 18 óbitos (31%) por causas metabólicas. Em 31 pacientes (54,4%) os óbitos ocorreram durante a etapa inicial (IR) e 26 pacientes (45,6%) ao longo das etapas restantes do restante do tratamento, chamadas aqui em conjunto de pós-indução (Tabela 1).

**Tabela 1.** Características clínicas de pacientes com Leucemia Linfóide Aguda tratados entre 2005 e 2015 no Hospital de Urgências de Sergipe, Aracaju, SE

CARACTERÍSTICAS	N (%)
Sexo masculino	74 (55,6)
Idade inferior a nove anos	76 (58,5)
Imunofenotipagem	
Células B	106 (89,8)

Células T	12 (10,2)
Alto risco de recaída	85 (64,9)
Número de óbitos	58 (43,6)
Infecção como causa do óbito	40 (69)
Óbito na etapa de Indução da Remissão	31 (54,4)
Diagnóstico de infecção na etapa de Indução da Remissão	69 (64,5)
Recaídas	26 (19,5)
Protocolo de tratamento	
GBLTI 99*	111 (83,5)
GBLTI 09*	22 (16,5)

\*GBLTI: protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento das Leucemias na Infância

99: ano de 1999; 09: ano de 2009

Em 87,8% dos casos (115 pacientes) as famílias foram classificadas como de baixa renda, e 81 pacientes (67,5%) residem em zona urbana. Compartilham a moradia com quatro ou mais pessoas 67% (77 pacientes). A escolaridade dos cuidadores principais foi de até oito anos de estudo em 66 casos (49,6%). As famílias dos pacientes dispunham de água filtrada e saneamento básico em, respectivamente, 67,5 e 68,1% dos casos. (Tabela 2).

**Tabela 2.** Características socioeconômicas de pacientes com Leucemia Linfóide Aguda tratados entre 2005 e 2016 no Hospital de Urgências de Sergipe, Aracaju, SE.

CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICAS	N (%)
Baixa renda familiar	101 (87,8)
Escolaridade inferior a oito anos de estudo	66 (49,6)
Consume água filtrada	77 (67,5)
Moradia com saneamento básico	76 (68,1)
Moradia compartilhada com quatro ou mais pessoas	77 (67)
Moradia localizada em zona urbana	81 (67,5)

Infecção na etapa IR associou-se com elevado risco de óbito ( $p < 0,002$ ). As outras variáveis estudadas não se associaram significativamente ao risco de óbito (Tabela 3).

**Tabela 3.** Preditores de óbitos na etapa de Indução da Remissão em pacientes com Leucemia Linfóide Aguda tratados entre 2005 e 2016 no Hospital de Urgência de Sergipe, Aracaju, SE.

VARIÁVEIS	N	ÓBITOS	P
Número de pacientes estudados	131	31	
Renda familiar	113		
Baixa renda		16 (16,2%)	0,858
Não baixa renda		2 (14,3%)	
Escolaridade do cuidador	115		
Inferior a oito anos		11 (16,9%)	0,895
Igual ou superior a oito anos		8 (16%)	
Quantidade de pessoas no domicílio (além do paciente)	113		0,203

Menos de quatro pessoas		4 (10,5%)	
Quatro pessoas ou mais		15 (20%)	
Local da residência	118		
Urbana		11 (13,9%)	0,213
Rural		9 (23,1%)	
Moradia com saneamento básico	111		
Sim		13 (17,1%)	0,996
Não		6 (17,1%)	
Consumo de água filtrada pela família	112		
Sim		11 (14,5%)	0,308
Não		8 (22,2%)	
Sexo	131		
Masculino		13 (17,6%)	0,061
Feminino		18 (31,6%)	
Idade no diagnóstico	131		
Menos que nove anos		15 (19,7%)	0,214
Nove anos ou mais		16 (29,1%)	
Imunofenotipagem	116		
Células T		4 (33,3%)	0,180
Células B		18 (17,3 %)	
Risco de recaída ao diagnóstico	129		
Baixo		7 (15,2%)	0,108
Alto		23 (27,7%)	
Infecção na indução	106		
Sim		27 (39,7%)	0,002
Não		4 (10,5%)	

Avaliando-se os desfechos negativos (óbitos e recaídas ocorridos ao longo de todas as fases de tratamento) observou-se que se associaram à ocorrência de óbito: idade a partir de nove anos, categorização como “alto risco” ao diagnóstico e evento infeccioso durante a etapa de IR. Associou-se à recaída a estratificação como “alto risco” ao diagnóstico (Tabela 4).

**Tabela 4.** Fatores associados ao óbito em pacientes com Leucemia Linfóide Aguda tratados entre 2005 e 2016 no Hospital de Urgência de Sergipe, Aracaju, SE

VARIÁVEIS	N	ÓBITOS	P	N	RECAÍDAS	P
Número de pacientes estudados	131	56		131	24	
Renda familiar	113			113		
Baixa renda		37 (37,4%)	0,521		18 (18,2%)	0,77
Não baixa renda		4 (28,6%)			3 (21,4%)	
Escolaridade do cuidador	115			115		
Inferior a 8 anos		25 (38,5%)	0,473		14 (21,1%)	0,181
Igual ou superior a 8 anos		16 (32%)			6 (12%)	
Quantidade de pessoas no domicílio (além do paciente)	113			113		
Menos de 4 pessoas		13 (34,2%)	0,851		7 (18,4%)	0,886
Quatro pessoas ou mais		27 (36%)			13 (17,3%)	

Local de residência	118			118	
Urbana		25 (31,6%)	0,123		12 (15,2%)
Rural		18 (46,2%)			9 (23,1%)
Moradia com saneamento básico	111			111	
Sim		27 (35,5%)	0,869		13 (17,1%)
Não		13 (37,1%)			7 (20%)
Consumo de água filtrada pela família	112			112	
Sim		26 (34,2%)	0,629		14 (18,4%)
Não		14 (38,9%)			6 (16,7%)
Sexo	131			131	
Masculino		31 (41,9%)	0,821		17 (23%)
Feminino		25 (43,9%)			7 (12,3%)
Idade no diagnóstico	131			128	
Menos que nove anos		25 (33,3%)	0,007		10 (13,5%)
Nove anos ou mais		31 (56,4%)			12 (22,2%)
Imunofenotipagem	116			116	
Células T		7 (58,3%)	0,124		3 (25%)
Células B		37 (35,6%)			18 (17,3%)
Risco de recaída ao diagnóstico	129			129	
Baixo risco		12 (26,1%)	0,005		4 (8,7%)
Alto risco		43 (51,8%)			19 (22,9%)
Infecção na indução	106			106	
Sim		37 (54,4%)	0,000		9 (13,2%)
Não		7 (18,4%)			4(10,5%)

## Discussão

O presente estudo avaliou prospectivamente durante 130 meses uma coorte de crianças e adolescentes portadores de LLA tratados em um serviço público especializado em oncologia pediátrica, situado em uma capital da região nordeste do Brasil. Observou-se que 43,6% dos pacientes evoluíram para o óbito, sendo mais da metade destes durante as oito semanas que correspondem à etapa inicial do tratamento, a IR. Tiveram a infecção como causa 69% dos casos de óbito. As taxas de óbito na amostra estudada são muito mais elevadas que as observadas nos países desenvolvidas que se aproximam de 10%,<sup>1</sup> semelhantes às observadas em países com baixo nível socioeconômico, entre 35,9% e 52,9%, na América Latina, Guatemala e Paquistão.<sup>2-5</sup>

Observou-se que os pacientes estudados apresentavam características clínicas diferentes das descritas em países desenvolvidos. A média da idade ao diagnóstico (oito anos) foi superior à dos pacientes tratados na Califórnia, que foi de cinco anos,<sup>8</sup> mas similar a resultados de grupos do Paquistão e Guatemala.<sup>5, 6</sup> A proporção de pacientes classificados como de alto risco ao

diagnóstico também foi elevada, 64,9%, semelhante aos achados da Guatemala, Índia e Paquistão, e diferente dos países desenvolvidos. Observou-se, em países pobres, maior proporção de pacientes com hiperleucocitose e infiltração do sistema nervoso central ao diagnóstico.<sup>4,5, 6, 9</sup> Não é possível, até o momento, afirmar se as diferenças demográficas e laboratoriais ao diagnóstico observadas entre países desenvolvidos e subdesenvolvidos justificam ou não as diferenças observadas no comportamento da doença e na mortalidade.

Infecção na etapa de IR associou-se com risco elevada de óbito ( $p < 0,002$ ). Estudos anteriores identificaram que episódios de infecção exercem papel determinante na mortalidade durante o tratamento de LLA na infância em países em desenvolvimento, principalmente na fase de IR.<sup>6, 9</sup> Os esquemas recentes, com uso de múltiplos quimioterápicos, são considerados imprescindíveis para o sucesso obtido com o tratamento de LLA nas últimas décadas.<sup>1</sup> No entanto, associam-se com maior incidência de toxicidade e neutropenia febril.<sup>10-12</sup> Um estudo recente considera que meninas podem ser mais susceptíveis a toxicidade do tratamento.<sup>13</sup>

Suporte clínico adequado, na forma de leitos hospitalares disponíveis e acessíveis, com estrutura física e de recursos humanos para prevenir, diagnosticar rapidamente e tratar os episódios infecciosos, funciona como contrapartida para o maior risco de complicações infecciosas, mas essa não é a realidade dos países pobres.<sup>9</sup> Iniciativas para reduzir a mortalidade são reportadas por grupos da América Central e Paquistão. No primeiro caso, Antillon et al, em 2016, propuseram protocolos institucionais para manejo de neutropenia febril, além de prevenção de sepse por meio de programas educacionais aos cuidadores. No segundo caso, na ausência de infraestrutura adequada, Jabeen et al, em 2016, optaram por reduzir a intensidade do esquema quimioterápico na indução da remissão visando diminuir a incidência de mortalidade relacionada ao tratamento.<sup>4, 5</sup>

Fatores tradicionalmente descritos na literatura como preditores de óbito em pacientes pediátricos com LLA incluem variáveis clínicas e biológicas.<sup>14, 15</sup> Recentemente, novos estudos conduzidos em países desenvolvidos e em desenvolvimento, apontam nível socioeconômico como fator prognóstico.<sup>4, 8, 16-18</sup> Abando ou recusa do tratamento é um problema substancial em países em desenvolvimento, assim como a aderência durante a fase de manutenção.<sup>7, 19, 20</sup> Nível educacional dos pais, renda familiar e distância do centro de tratamento parecem influenciar na incidência do abandono e aderência.<sup>19</sup> Entretanto, as variáveis socioeconômicas avaliadas no presente estudo não se mostraram discriminadoras para o grupo de pacientes que evoluiu para o óbito, precoce ou tardio, ou para o grupo que apresentou recaída da doença. Ainda as taxas de abandono e de recusa ao tratamento sejam elevadas em alguns estudos,<sup>4-6, 19</sup> na amostra es-

tudada houve um único caso de abandono temporário, tendo o paciente posteriormente retornado e reiniciado o tratamento. É possível que essa incapacidade de se identificar fatores socioeconômicos associados aos desfechos desfavoráveis (recaída e óbito) se deva, por um lado, ao fato de a amostra estudada ser uniformemente de baixo nível socioeconômico, e por outro à participação das Casas de Apoio na redução dos entraves de natureza financeira na logística do tratamento.

A taxa de recaídas foi de 19,5%, semelhante à observada em estudos anteriores, inclusive em países desenvolvidos.<sup>1,8</sup>

O sucesso alcançado no tratamento da LLA nos países desenvolvidos não se repete nos países em desenvolvimento, onde vivem 70% das crianças do mundo e ocorre a maioria dos casos da doença.<sup>4</sup> Os serviços públicos especializados no tratamento de pacientes com doenças oncológicas desses países enfrentam problemas específicos, relacionados às limitações financeiras das instituições e ao baixo nível socioeconômico e educacional dos pacientes e de suas famílias.<sup>5</sup> O abandono e a maior mortalidade relacionada ao tratamento estão entre as maiores causas de insucesso de tratamento nesses países.<sup>4-6</sup> No estudo atual a maior causa de insucesso do tratamento encontrada foi a mortalidade relacionada ao tratamento, que ocorreu com maior frequência no período da IR e por infecção.

## **Conclusão**

A taxa de óbitos na amostra estudada foi muito elevada. Infecção nas oito semanas iniciais do tratamento é a principal causa para os óbitos. A taxa de recaída foi semelhante à da literatura.

Medidas realistas e acessíveis para prevenção, diagnóstico e tratamento imediato dos episódios infecciosos necessitam ser testadas e rapidamente implantadas nos serviços com elevada mortalidade por infecção entre crianças e adolescentes em tratamento para LLA.

## **Referências**

1. Hunger, Stephen P MCG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1541–52.

2. Navarrete M, Rossi E, Brivio E, Carrillo JM, Bonilla M, Vasquez R, et al. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Central America: A Lower-Middle Income Countries Experience. *J Clin Oncol*. 2014;14(5):1526–31.
3. Viana SS, de Lima LMMR, do Nascimento JB, Cardoso CAF, Rosário ACD, Mendonça C de Q, et al. Secular trends and predictors of mortality in acute lymphoblastic leukemia for children of low socioeconomic level in Northeast Brazil. *Leuk Res*. 2015;39(10):1060–5.
4. Jabeen K, Ashraf MS, Iftikhar S, Belgaumi AF. The Impact of Socioeconomic Factors on the Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Treatment in a Low/Middle Income Country (LMIC). *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2016;38(8):587–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467375>
5. Antillon FG, Blanco JG, Valverde PD, Castellanos M, Garrido CP, Gir On V, et al. The Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Guatemala: Biologic Features, Treatment Hurdles, and Results. *Cancer*. 2016;1–13.
6. Fadoo Z, Nisar I, Yousuf F, Lakhani LS, Ashraf S, Imam U, et al. Clinical Features and Induction Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Lower/Middle Income Population: A Multi-Institutional Report From Pakistan. *J Clin Oncol*. 2015;62:1700–1708
7. Arora, RS, Arora, B. Acute leukemia in children: A review of the current Indian data. *South Asian J Cancer*. 2016; 5(3): 155-160
8. Bona K, Blonquist TM, Neuberg DS, Silverman LB, Wolfe J. Impact of Socioeconomic Status on Timing of Relapse and Overall Survival for Children Treated on Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocols (2000–2010). *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:1012–1018
9. Trehan A, Bansal D, Varma N, Vora A. Improving outcome of acute lymphoblastic leukemia with a simplified protocol: report from a tertiary care center in north India. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2016;(May):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27762058>
10. Jackson RK, Irving JAE, Veal GJ. Personalization of dexamethasone therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2016;173(1):13–24.

11. Ozdemir N, Tuysuz G, Celik N, Yantri L, Erginoz E, Apak H, et al. Febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia: single center experience. *Türk Pediatr Arşivi* [Internet]. 2016;51(2):79–86. Available from: <http://www.turkpediatri-arsivi.com/eng/makale/3930/302/Full-Text>
12. Graubner UB, Porzig S, Jorch N, Kolb R, Wessalowski R, Escherich G, et al. Impact of Reduction of Therapy on Infectious Complications in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Ulrike. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:259–263
13. Meeske KA, Ji L, Freyer DR, Gaynon P, Ruccione K, Butturini A, et al. Comparative Toxicity by Sex Among Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children’s Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:2140–2149
14. Vrooman LM, Silverman LB. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Prognostic Factors and Clinical Advances. *Curr Hematol Malig Rep* [Internet]. 2016;1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11899-016-0337-y>
15. Lustosa de Sousa DW, de Almeida Ferreira FV, Cavalcante Félix FH, de Oliveira Lopes MV. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015;37(4):223–9
16. Walsh A, Chewning J, Li X, Dai C, Whelan K, Madan-Swain A, et al. Inferior outcomes for black children with high risk acute lymphoblastic leukemia and the impact of socioeconomic variables. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2016;(July):1–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pbc.26222>
17. Wang L, Bhatia S, Gomez SL, Yasui Y. Differential inequality trends over time in survival among U.S. children with acute lymphoblastic leukemia by race/ethnicity, age at diagnosis, and sex. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(11):1781–5.
18. Kahn JM, Keegan THM, Tao L, Abrahão R, Bleyer A, Viny AD. Racial disparities in the survival of American children, adolescents, and young adults with acute lymphoblastic leukemia, acute myelogenous leukemia, and Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2016;122(17):2723–30.
19. Naderi M, Reykande SE, Tabibian S, Alizadeh S, Dorgalaleh A, Shamsizadeh M. Turkish Journal of Medical Sciences Childhood acute lymphoblastic leukemia: refusal and abandonment of treatment in the southeast of Iran. *Turk J Med Sci*. 2016;46:706–11.

20. Oberoi S, Trehan A, Marwaha RK. Medication Errors on Oral Chemotherapy in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in a Developing Country. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:2218–2222

## ANEXO I – Protocolo do Grupo Brasileiro Para Tratamento de LLA de Baixo Risco

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

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

GBTLI = Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância;

MADIT = combinação de metotrexato, citarabina e dexametasona administrada intratecalmente

## ANEXO II – Protocolo do Grupo Brasileiro Para Tratamento de LLA de Alto Risco

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

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

GBTLI = Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância;

MADIT = combinação de metotrexato, citarabina e dexametasona administrada intratecalmente