



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**MORTALIDADE E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA TRATADAS EM UM
SERVIÇO DE REFERÊNCIA NO NORDESTE DO BRASIL**

Área de Concentração: Cancerologia/Oncopediatria

MARCOS HERNANI SILVA SANTOS

Orientadora: Profª Drª Rosana Cipolotti

ARACAJU

2017.1

MARCOS HERNANI SILVA SANTOS

**MORTALIDADE E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA TRATADAS EM UM
SERVIÇO DE REFERÊNCIA NO NORDESTE DO BRASIL**

Orientadora: Profª Drª Rosana Cipolotti

Monografia apresentada ao Departamento de Medicina
da Universidade Federal de Sergipe como pré-requisito
parcial para obtenção de título de bacharel em Medicina

MARCOS HERNANI SILVA SANTOS

**MORTALIDADE E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA TRATADAS EM UM
SERVIÇO DE REFERÊNCIA NO NORDESTE DO BRASIL**

Monografia apresentada ao Departamento de Medicina como requisito parcial para obtenção de título de graduado em Medicina pela Universidade Federal de Sergipe.

Orientadora: PROF. DRA. ROSANA CIPOLOTTI

Marcos Hernani Silva Santos

Doutorando

Prof. Dra. Rosana Cipolotti

Orientadora

Aprovada em: ____/____/____

Prof. Osvaldo Alves Menezes-Neto

Examinador

ARACAJU/2017

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Rosana Cipolotti, pelos seus ensinamentos, confiança em todas as etapas do trabalho, com dedicação, contribuiu imensamente para minha formação e a construção deste trabalho.

À Marcelle Vieira pela ajuda na compilação e análise dos dados estatísticos, um grande abraço.

À minha querida mãe, Josefa Célia, pelo imenso apoio e carinho em todos esses anos.

À minha namorada, Ana Cláudia, minha grande companheira, sempre esteve a meu lado.

Aos médicos e a equipe de saúde multiprofissional pela dedicação aos pacientes.

Aos pacientes, aos pais e aos cuidadores que contribuíram com a pesquisa durante o momento delicado em suas vidas.

Àqueles que não foram citados, sintam-se lembrados.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

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

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

GC (Glicocorticoide)

IR (Indução da Remissão)

IMF (Imunofenotipagem)

LLA (Leucemia Linfóide Aguda)

LMA (Leucemia Mieloide Aguda)

MRT (Mortalidade Relacionada ao Tratamento)

Ph (Cromossomo Philadelphia)

SNC (Sistema Nervoso Central)

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA TRATADOS ENTRE 2005 E OUTUBRO DE 2017 NO HOSPITAL DE URGÊNCIAS DE SERGIPE, ARACAJU, SE.....44

TABELA 2. CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICAS DE PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA TRATADOS ENTRE 2005 E OUTUBRO DE 2017 NO HOSPITAL DE URGÊNCIAS DE SERGIPE, ARACAJU, SE.....44

TABELA 3. PREDITORES DE ÓBITO NA INDUÇÃO EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA TRATADOS ENTRE 2005 E OUTUBRO DE 2017 NO HOSPITAL DE URGÊNCIAS DE SERGIPE, ARACAJU, SE.....45

TABELA 4. PREDITORES DE ÓBITO EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA TRATADOS ENTRE 2005 E OUTUBRO DE 2017 NO HOSPITAL DE URGÊNCIAS DE SERGIPE, ARACAJU, SE.....46

ANEXO I

TABELA 1. MEDICAMENTOS E DOSES ESPECIFICADAS NO PROTOCOLO GBTLI-99 PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES DE LLA COM BAIXO RISCO DE RECAÍDA.....53

ANEXO II

TABELA 2. MEDICAMENTOS E DOSES ESPECIFICADAS NO PROTOCOLO GBTLI-99 PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES DE LLA COM ALTO RISCO DE RECAÍDA.....54

RESUMO

Introdução: Os desfechos favoráveis do tratamento de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) de crianças e adolescentes tratados 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 sequencialmente os 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 2017. Coletamos dados clínicos, demográficos e socioeconômicos ao diagnóstico e analisamos o impacto dessas variáveis sobre a sobrevida e óbitos na fase de indução e óbitos em geral. **Resultados:** Analisamos 149 pacientes. A média de idade foi de 8,7 anos com desvio padrão de 5,2 anos. Óbito ao longo de todas as fases do tratamento foi registrado em 66 casos (44,9%), a maioria (65,2%) secundário a sepse. Em 36 pacientes (54,5%) o óbito ocorreu durante a fase de “indução da remissão”. Entre as variáveis estudadas categorização como “alto risco” para recaída, evento infeccioso na indução da remissão e recaídas associaram-se aos óbitos ao longo do tratamento. **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

SUMÁRIO

1. REVISÃO DA LITERATURA.....	9
1.1 LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA.....	9
1.1.1 Epidemiologia.....	10
1.1.2 Fisiopatologia.....	11
1.1.3 Apresentação Clínica e Diagnóstico.....	12
1.1.4 Tratamento.....	13
1.1.4.1 Indução da Remissão.....	15
1.1.4.2 Intensificação e Consolidação.....	15
1.1.4.3 Manutenção.....	16
1.1.5 Complicações.....	16
1.1.5.1 Infecções.....	17
1.1.5.2 Hiperglicemia.....	18
1.1.6 Mortalidade.....	19
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23
3. REGRAS PARA PUBLICAÇÃO.....	32
4. ARTIGO.....	37
4.1 Introdução.....	40
4.2 Métodos.....	41
4.3 Resultados.....	43
4.4 Discussão.....	46
4.5 Conclusões.....	49
4.6 Referências Bibliográficas.....	50
5. ANEXOS.....	51

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

A leucemia linfóide aguda (LLA) é doença maligna caracterizada pelo acúmulo de células linfóides imaturas na medula óssea. É predominantemente uma doença da infância e a neoplasia mais comum em crianças, representando um terço dos cânceres pediátricos, ocorrendo raramente em adultos. A incidência anual é aproximadamente 1 caso por 100.000 na população geral, variando de 4 casos a 1 caso por 100.000 em crianças e adultos, respectivamente. A incidência máxima ocorre entre as idades de 2 e 5 anos (RUDIN et al, 2017).

A doença pode se originar em células linfóides de linhagens diferentes, dando assim origem a leucemias de células B ou células T ou, às vezes, leucemia de linhagem mista. A doença é mais comum em crianças com anormalidades cromossômicas, tais como síndrome de Down, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia e síndrome de Fanconi (RAO et al, 2013).

O tratamento da LLA evoluiu nas últimas décadas e, como resultado, as taxas de sobrevivência são agora próximas de 90% em muitos países desenvolvidos. Protocolos terapêuticos multicêntricos baseados em combinações sequenciais de drogas citotóxicas, tratamento da doença subclínica no sistema nervoso central e a extensão da fase de manutenção da quimioterapia (dois a três anos) tem feito a LLA uma doença curável. Estratificação por riscos, identificação de fatores prognósticos e melhoria no suporte clínico têm também contribuído para o aumento da sobrevivência. No entanto, este não é o caso nos países em desenvolvimento onde as taxas de sobrevivência são frequentemente inferiores a 35%. (VIANA et al, 2015).

Alocação de tratamento adaptada ao risco pode otimizar os resultados e poupar muitos pacientes de regimes desnecessariamente agressivos. Apesar destas melhorias, no entanto, um considerável número de crianças com recaída da LLA, morre em sua maioria (ASSELIN et al, 2013).

As principais causas de falha incluem abandono do tratamento, altas taxas de recaída e maior mortalidade relacionada ao tratamento (MRT). Além disso os serviços de oncologia pediátrica em países em desenvolvimento enfrentam problemas, muitas vezes, desconhecidos, como a falta temporária ou permanente de drogas quimioterápicas

essenciais, ou acesso limitado a cirurgia e a radioterapia. Mesmo quando o tratamento adequado está disponível, as disparidades socioeconômicas, como o acesso a serviços de saúde adequados, especialmente em áreas rurais, resultam em taxas de sobrevivência reduzidas (VIANA et al, 2015).

O tratamento da LLA em países de baixa renda, enfrenta muitos obstáculos. O atraso no diagnóstico, desnutrição, terapia de suporte inadequada, abandono da terapia, falta de agentes quimioterápicos, a má aderência ao tratamento e as variantes polimórficas genéticas podem contribuir para um prognóstico negativo (ANTILLÓN et al, 2016).

Melhorias adicionais na sobrevivência devem ser implementadas através de educação em programas para facilitar o diagnóstico precoce, melhor gestão de complicações infecciosas, melhor conhecimento da doença e possivelmente diferentes estratégias de tratamento. Um benefício potencial adicional pode ser obtido através de uma melhor adaptação do tratamento com base no início da detecção de doença residual mínima, usando metodologias que são aplicáveis em centros com recursos limitados e podem ser bem-sucedidos na diminuição da intensidade de tratamento para pacientes com os prognósticos mais favoráveis (ANTILLÓN et al, 2016).

1.1.1 Epidemiologia

A leucemia é o tipo mais comum de câncer que ocorre nas crianças. Aproximadamente 6000 casos de leucemia linfóide aguda (LLA) são diagnosticados anualmente nos Estados Unidos e metade dos casos ocorrem em crianças e adolescentes. A LLA é o câncer mais comum entre as crianças e a causa mais frequente de morte por câncer antes de 20 anos de idade nos Estados Unidos (HUNGER; MULLIGHAN et al, 2015).

As taxas são maiores em crianças de 1 a 4 anos (75,2 por 1 milhão) e foram maiores no sexo masculino (38,0 por 1 milhão) do que nas mulheres (29,7 por 1 milhão). Entre os grupos étnicos, a maior taxa de incidência (42,9 por 1 milhão) estava entre os hispânicos, seguido de brancos não hispânicos (34,2 por 1 milhão) e a menor incidência (18,7 por 1 milhão) ocorreu entre negros não hispânicos (SIEGEL et al, 2017).

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).

As taxas de sobrevivência dos pacientes pediátricos LLA melhorou em aproximadamente 90% nos últimos anos, especialmente para grupos com bom prognóstico (PUI et al, 2012). Esses resultados se devem a protocolos terapêuticos multicêntricos baseados em combinações sequenciais de drogas citotóxicas, tratamento de doença subclínica no sistema nervoso central e extensão da fase de manutenção da quimioterapia tornou uma doença curável. No entanto, este não é o caso dos países em desenvolvimento onde as taxas de sobrevivência são frequentemente inferiores a 35% (MOSTERT et al, 2006).

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 linfóide 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., 2014; NORONHA et al., 2011).

Em menores de 1 ano de idade 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).

1.1.2 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 linfóide, 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) (DENBOER et al., 2009; JEHA; PUI, 2009; NORONHA et al., 2011).

Estudos da associação Genomewide identificaram variantes polimórficas em vários genes (incluindo ARID5B, CEBPE, GATA3 e IKZF1) que estão associados a um risco aumentado de LLA ou subtipos LLA específicos. Mutações genéticas raras em PAX5 e ETV6 e LLA tem ligação familiar. Poucos fatores de risco ambientais são associados a LLA em crianças. Aumento das taxas da doença foram ligados à exposição a radiações e a certos produtos químicos, mas essas associações explicam apenas uma minoria muito pequena de casos (HUNGER e MULLIGHAN, 2015).

A identificação de anormalidades cromossômicas específicas desempenha um papel importante na determinação de terapia e prognóstico em certos subtipos de LLA. Algumas das anormalidades cromossômicas mais comuns em LLA incluem o gene de fusão TEL-AML1 ou t(12:21), que pode ser encontrado em 25% dos casos de LLA pré-B sendo a presença desta translocação um prognóstico mais favorável e que induz alta sensibilidade à asparaginase ((ESPARZA; SAKAMOTO, 2005; FARIAS; CASTRO, 2004).

1.1.3 Apresentação clínica e diagnóstico

A apresentação clínica da LLA é inespecífica, sintomas como anorexia, fadiga, irritabilidade e febre baixa intermitente estão presentes. A dor articular em membros inferiores pode surgir e de tão grave pode acordar os pacientes durante a noite. À medida que a doença progride sinais e sintomas de invasão da medula óssea ficam mais evidentes, tais como palidez, fadiga, hematomas, epistaxe e febre de causa infecciosa (RAO et al, 2013).

O envolvimento do SNC é encontrado em menos de 5% das crianças na apresentação. Quando presente, os sinais e sintomas incluem dor de cabeça, vômitos, papiledema e paralisia do sexto nervo craniano. A trombocitopenia com contagem plaquetária

inferior a 100.000/mL são vistas em cerca de 75% dos pacientes com LLA e em 40% deles a hemoglobina é inferior a 7g/dL (ESPARZA; SAKAMOTO, 2005).

No exame físico, achados de palidez, falta de pelos, lesões cutâneas purpúricas e petéquiais ou hemorragia de mucosas podem refletir insuficiência da medula óssea. Linfadenopatia, esplenomegalia ou menos comumente hepatomegalia, além de manifestações orais como úlceras, hemorragias gengivais também podem ser vistas (RAO et al, 2013).

Em pacientes com grande carga leucêmica, a quimioterapia pode revelar sinais de lise tumoral, incluindo hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia e acidose láctica. O ácido úrico sérico pode ser elevado devido ao aumento do volume de lise celular. A lise tumoral pode ser uma emergência metabólica no momento da apresentação e pode ser exacerbada pelo início da terapia (ESPARZA; SAKAMOTO, 2005).

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

A história da cura da leucemia inicia-se na metade do século passado com o famoso trabalho do Dr. Sidney Farber, publicado no *New England Journal of Medicine*, em 1948, em que ele descreve uma sobrevida por mais de cinco anos em 50 crianças portadoras de LLA tratadas com aminopterina. Infelizmente representava menos que 1% de todas as crianças tratadas (PEDROSA; LINS, 2002).

Atualmente o tratamento da LLA tem como objetivo atingir a remissão da doença, ou seja, desaparecimento de evidência clínica de leucemia e restauração da hematopoiese normal em 80 a 90% das crianças, e deve ser iniciado o quanto antes (HUNGER; MULLIGHAN, 2015). A terapia envolve combinações complexas com o uso de múltiplas drogas quimioterápicas e esquemas terapêuticos que dependem do protocolo adotado em cada centro de especializado.

No tratamento completo da LLA deve-se considerar a imunofenotipagem, a citogenética, a contagem inicial de glóbulos brancos, as condições clínicas e o envolvi-

mento ou não do sistema nervoso, testículos e gânglios (HAMERSCHLAK, 2008). Desse modo, a LLA de célula B madura é o único subtipo tratado com curto período de quimioterapia intensiva (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 (ASSELIN et al, 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).

A sobrevivência aumentou consideravelmente com a adição da irradiação cranial ou cranioespinal e quimioterapia intratecal. Porém a irradiação foi associada a um aumento do risco de tumores secundários do SNC, retardo do crescimento, endocrinopatias e efeitos neurocognitivos. Consequentemente, a irradiação do SNC foi limitada a subgrupos de pacientes progressivamente menores ao longo do tempo (HUNGER e MULLIGHAN, 2015).

Os avanços notáveis na tecnologia biomédica, o sequenciamento do genoma da próxima geração de células leucêmicas e células hospedeiras normais e sistemas de rastreamento de alto rendimento para novos medicamentos devem levar a promessa de tratamento personalizado com agentes direcionados, resultando em tratamentos mais efetivos e menos tóxicos para pacientes com LLA (PUI et al, 2012).

1.1.4.1 Indução da remissão

O objetivo da terapia de indução é a obtenção da remissão, definida como a ausência de evidência de leucemia, que inclui a ausência de SNC ou doença testicular e de exame de medula óssea com celularidade normal com menos de 5% de linfoblastos. (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)

Nesta fase inicial de tratamento deve incluir o tratamento ou prevenção da doença no sistema nervoso central que inclui a quimioterapia e intratecal (HAMERSC-HLAK, 2008). A quimioterapia intratecal com metotrexato é padrão para todos os pacientes, pelo menos durante os primeiros 6 a 12 meses de tratamento (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).

1.1.4.2 Intensificação e consolidação

Para esse fim, muitos grupos utilizam um programa de tratamento que inclui medicamentos idênticos ou muito parecidos daqueles que são usados na fase da indução (TUCCI; ARICÒ, 2008).

O uso de doses elevadas de metotrexato, em combinação com 6-mercaptopurina ou com etpósido e citarabina e a L-asparaginase, tem duração de 20 semanas, contribuiu significativamente para uma taxa de cura de 70 a 80% (RAO et al, 2013). 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).

1.1.4.3 Manutenção

Embora já tenhamos aprendido que até dois terços dos pacientes podem ser curados com apenas 12 meses de tratamento, mas ainda não conseguimos reconhecê-los antecipadamente, por tanto, a duração do tratamento na maioria dos ensaios atuais ainda é de pelo menos 24 meses (TUCCI; ARICÒ, 2008).

Nesta fase faz-se o uso semanal ou mensal 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).

1.1.5 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). Praticamente todos os sistemas de órgãos correm o risco de desenvolver um efeito tardio devido à exposição a cirurgia, quimioterapia, terapia de radiação e/ou regimes de cuidados de suporte no tratamento da LLA (BONA et al., 2016).

Nos últimos anos, estudos começaram a demonstrar que alterações metabólicas como a hiperglicemia eram fatores 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 et al., 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).

A maioria dos efeitos tardios ao tratamento são comuns, incluindo necrose avascular, alterações cardíacas, disfunção cognitiva, atraso no crescimento, infertilidade, redução no desempenho escolar. O desafio é projetar protocolos de tratamento que produzam menos deficiências sem comprometer a eficácia antileucêmica, e assim, um equilíbrio entre cura e toxicidade a longo prazo (ASSELIN et al, 2013).

1.1.5.1 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 neu-

tropenia 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).

1.1.5.2. 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, et al, 2007). L-asparaginase reduz a síntese de insulina através da depleção da asparagina, reduz a secreção de insulina das células β -pancreáticas, interfere negativamente na função do receptor da insulina e causa hiperplacogonemia. 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).

Segundo um estudo tipo coorte 11,0% dos pacientes tratados com LLA desenvolveu hiperglicemia transitória durante a fase de quimioterapia de indução. Sendo que a idade e índice de massa corporal, foram ambos associados positivamente com o risco de hiperglicemia (BAILLARGEON, et al, 2005).

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, et al, 2009; ROBERSON et al., 2009).

1.1.6 Mortalidade

O uso adequado de agentes antileucêmicos existentes e cuidados de suporte aprimorados em ensaios clínicos contemporâneos, melhoraram a taxa de sobrevivência de 5 anos da leucemia linfóide aguda infantil, para taxas acima de 85% em países desenvolvidos. (PUI et al., 2012). Por outro lado, os resultados obtidos em 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, 2015; JABEEN et al, 2016; ANTILLON et al, 2016; NAVARRETE, 2014).

Os resultados inferiores têm como principais causas o abandono, as altas taxas 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 da 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 fase de indução (OZDEMIR et al, 2016; JACKSON, 2016). A incidência de neutropenia febril aumentou desde os anos 2000, e é proporcional aos anos de tratamen-

to. É também superior durante o tratamento de pacientes classificados como de alto risco para recaída (JACKSON et al, 2016). Em países desenvolvidos, o ganho na sobrevivência 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, ou redução da intensidade da terapia de acordo com realidades locais (FADOO et al, 2015).

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% respectivamente. A influência do estado nutricional no momento do diagnóstico sobre a sobrevivência 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 baixa renda, dificuldade de transpor-

te, 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; SILVERMAN et al, 2016). Mais recentemente fatores socioeconômicos foram descritos como potenciais preditores de mortalidade nesses pacientes nos 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 2014, descrevem baixa aderência ao tratamento de manutenção em pacientes acompanhados em uma clínica oncológica pediátrica no norte da Índia. Fatores de risco para a não aderência foram baixa renda mensal 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 (KAHN 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 2015, 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, 2015; KAHN 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, um 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. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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.

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.

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. *Ecancermedicalscience*, 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.

CHESELLE, 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.

DENBOER, 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.

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.

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.

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.

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.

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

HARRISON, C. J. Acute lymphoblastic leukemia. Clin Lab Med [Internet]. 2011;31(4):631–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2011.08.016>

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>. 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.

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.

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; PUI, C-H. Risk-adapted treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Hematol. Oncol. Clin. North Am., v. 23, n. 5, p. 973-90, 2009.

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.

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.

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

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.

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.

MOSTERT, S. et al. Influence of socioeconomic status on childhood acute lymphoblastic leukemia treatment in Indonesia. *Pediatrics*, v. 118(6), p. 1600-6, Dec. 2006.

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.

NAVARRET, M. 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

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.

OZDEMIR, 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.

PEDROSA, F. LINS, M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. *Rev. bras. saúde matern. infant.*, Recife, 2 (1): 63-68, jan. - abril, 2002.

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; MULLIGHAN, C.G.; EVANS, RELLING. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood* 120 (6) (2012) 1165–1174.

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

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.; FRANDSEN, L. Asparaginase-associated pancreatitis in children. *British Journal of Haematology*, v. 159, n. 1, p. 18-27, Oct. 2012.

RAO, D.G., et al. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*, July-September 2013;25(3):178-183

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.

RUDIN, S., MARABLE, M. & HUANG, R. S. The Promise of Pharmacogenomics in Reducing Toxicity During Acute Lymphoblastic Leukemia Maintenance Treatment. *Genomics, Proteomics Bioinforma.* **15**, 82–93 (2017).

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.

SIEGEL, D. A.; HENLEY, S.J.; LI, J.; POLLACK, L. A., DYNE, E. A. Van; WHITE, A. Morbidity and Mortality Weekly Report Rates and Trends of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia — United States, 2001–2014. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(36):950–4.

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.

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.

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.

VIANA, S.S., LIMA, L, NASCIMENTO, J.B.; CARDOSO, C.A.F.; ROSÁRIO, A.C.D.; MENDONÇA, C. 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.

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.

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). 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, Schmalfuss 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. 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. 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

FATORES PROGNÓSTICOS EM CRIANÇAS COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA DE BAIXO NÍVEL SOCIOECONÔMICO NO NORDESTE DO BRASIL

PROGNOSTIC FACTORS IN LOW SOCIOECONOMIC STATUS CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOID LEUKEMIA IN NORTHEAST OF BRAZIL

AUTORES: Marcos Hernani Silva Santos,¹ Marcel José Cardoso Barros,¹ Simone Santana Viana,¹ Leyla Manoella Maurício Rodrigues de Lima,¹ Rosana Cipolotti¹

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:

Marcos Hernani Silva Santos

Rua 13-B, nº 65, Conjunto João Alves Filho, bairro Taiçoca, Nossa Senhora do Socorro/SE, Brasil

CEP: 49160-000

Telefone: (79) 999525457

E-mail: marcoshernani2012@gmail.com

RESUMO

Introdução: Os desfechos favoráveis do tratamento de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) de crianças e adolescentes tratados 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 sequencialmente os 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 2017. Coletamos dados clínicos, demográficos e socioeconômicos ao diagnóstico e analisamos o impacto dessas variáveis sobre a sobrevida e óbitos na fase de indução e óbitos em geral. **Resultados:** Analisamos 149 pacientes. A média de idade foi de 8,7 anos com desvio padrão de 5,2 anos. Óbito ao longo de todas as fases do tratamento foi registrado em 66 casos (44,9%), a maioria (65,2%) secundária a sepse. Em 36 pacientes (54,5%) o óbito ocorreu durante a fase de “indução da remissão”. Entre as variáveis estudadas categorização como “alto risco” para recaída, evento infeccioso na indução da remissão e recaídas associaram-se aos óbitos ao longo do tratamento. **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. Socioeconomic 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 years, diagnosed with immunophenotyping of peripheral blood or bone marrow between 2005 and October 2017. **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 149 patients. The mean age was 8,7 years with standard deviation of 5,2 years. Death throughout all phases of treatment was recorded in 66 cases (44.9%). Most (65.2%) were secondary to sepsis. Death occurred at induction in 36 cases (54.5%). Among the variables considered categorization as "high risk" for relapse, infectious event in induction of remission and relapses were associated with deaths throughout the treatment. **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: Child; Leukemia; Mortality

Introdução

A leucemia linfóide aguda (LLA) é doença maligna caracterizada pelo acúmulo de células linfóides imaturas na medula óssea. É predominantemente uma doença da infância e a neoplasia mais comum em crianças, representando um terço dos cânceres pediátricos, ocorrendo raramente em adultos. A incidência anual é aproximadamente 1 caso por 100.000 na população geral, variando de 4 casos a 1 caso por 100.000 em crianças e adultos, respectivamente. A incidência máxima ocorre entre as idades de 2 e 5 anos.¹

O tratamento da LLA evoluiu nas últimas décadas e, como resultado, as taxas de sobrevivência são agora próximas de 90% em muitos países desenvolvidos.^{2,3} Protocolos terapêuticos multicêntricos baseados em combinações sequenciais de drogas citotóxicas, tratamento da doença subclínica no sistema nervoso central e a extensão da fase de manutenção da quimioterapia (dois a três anos) tem feito a LLA uma doença curável. Estratificação por riscos, identificação de fatores prognósticos e melhoria no suporte clínico têm também contribuído para o aumento da sobrevivência. No entanto, este não é o caso nos países em desenvolvimento onde as taxas de sobrevivência são frequentemente inferiores a 35%.³

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 da Ásia, da América Latina e da América Central estimam taxas de sobrevida entre 47,1% e 64,1%.³⁻⁶

O tratamento da leucemia linfóide aguda em países de baixa renda enfrenta muitos obstáculos. Diagnóstico atrasado, desnutrição, terapia de suporte inadequada, abandono da terapia, falta de agentes quimioterápicos, a má aderência ao tratamento e as variantes polimórficas genéticas podem contribuir para um prognóstico negativo.⁶

Variáveis socioeconômicas podem ter impacto na evolução clínica de pacientes com LLA tanto em países em desenvolvimento, quanto desenvolvidos.^{7,8} São potenciais preditores de mortalidade. Além disso, podem ser alvos de intervenção visando a melhoria da sobrevida.⁸

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 estudo foi realizado no serviço de referência Oncologia Pediátrica do Hospital de Urgência de Sergipe financiado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), localizado na capital Aracaju, estado de Sergipe.

Foram incluídos neste estudo pacientes entre 1 a 19 anos de idade, pacientes abaixo de 1 ano de idade foram excluídos desse estudo pois existem protocolos específicos para essa faixa etária. O diagnóstico de LLA foi realizado através de exames específicos de imunofenotipagem de sangue periférico ou medula óssea. O período de inclusão desse estudo corresponde aos casos pacientes diagnosticados LLA entre janeiro de 2005 a junho de 2017.

Em relação ao protocolo de tratamento adotado, os pacientes diagnosticados até julho de 2015 foram tratados de acordo com protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento às Leucemias na Infância (GBTLI), versão de 1999 (GBTLI-99). Já os pacientes diagnosticados após este período foram tratados baseando-se no protocolo GBTLI-09, versão 2009 (GBTLI-09).

O protocolo GBTLI-99 é constituído por 4 etapas: indução de remissão (IR), intensificação, reintensificação e manutenção. A IR tem duração de 42 dias e tem por objetivo a restauração da hematopoiese normal e remissão da doença, confirmada através de novo aspirado de medula óssea ao final deste período. Posteriormente é iniciada a fase da intensificação com duração de 12 semanas, e a reintensificação também com duração de 12 semanas. E finalmente é introduzida a fase de manutenção, com duração de 84 semanas.

O protocolo GBTLI-09, é constituído por 5 etapas: indução da remissão (IR), com duração de 35 dias, consolidação em 3 semanas, intensificação em 8 semanas, consolidação tardia em 8 semanas, e por fim, a manutenção com duração de 18 meses. O protocolo GBTLI-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 décimo-quinto (D15) e trigésimo-quinto dia (D35) da IR. A avaliação precoce da resposta medular permite a reclassificação do paciente em baixo risco de recaída (BRR) ou alto risco (ARR) 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, LLA subtipo T, idade menor ou igual a 1 ano ou maior ou

igual a 9 anos, são classificados no grupo de alto risco de recaída (ARR), enquanto pacientes sem nenhuma dessas características eram considerados como baixo risco de recaída (BRR). 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 trimetoprima é administrado aos pacientes antes do início do tratamento quimioterápico.

O serviço conta com duas “Casas de Apoio”, organizações não governamentais, que provêm suporte financeiro e social aos pacientes oncológicos pediátricos e seus familiares responsáveis pelo paciente.

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 dos pais 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.

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

O banco de dados foi construído no programa Excel. A análise dos dados foi feita utilizando-se o programa *Statistical Package for Social Science* versão 24.0. 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. O nível de significância foi estabelecido em 5% ($p < 0,05$).

Estabeleceu-se a data limite para análise 31/10/2017.

Resultados

A coorte entre 2005 e 2017 é composta por 149 pacientes. O protocolo GBLTI 99 foi aplicado a 108 pacientes desta amostra, enquanto o protocolo GBLTI 09 foi utilizado em 39 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 85 (57,8%). A média de idade foi de 8,7 anos de idade com 5,2 anos de desvio padrão e 7,9 de mediana geral. A média de idade do sexo masculino foi superior em relação do sexo feminino, sendo 9,3 contra 7,9 anos, respectivamente. Estavam disponíveis os resultados de imunofenotipagem de 124 pacientes, dos quais 111 (89,5%) apresentavam LLA de células B e 13 pacientes (10,5%), de células T. O risco de recaída foi considerado como elevado para 88 (62,9%). Recaída foi um desfecho registrado em 20 casos (20,4%). Observou-se que 66 pacientes (44,9%) evoluíram para o óbito ao longo do tratamento, sendo a maioria secundariamente a complicações infecciosas: foram 43 óbitos por sepse (65,2%), contra 23 óbitos (34,8%) por outras causas (recaída, sangramentos, transtornos metabólicos). Em 36 pacientes (54,5%) os óbitos ocorreram durante a indução da remissão (IR) e 30 pacientes (45,5%) ao longo das etapas restantes do restante do tratamento, chamadas aqui em conjunto de pós-indução. Tiveram diagnóstico de infecção durante a IR 67 pacientes (45,6%). (Tabela 1).

Tabela 1. Características clínicas de pacientes com LLA tratados entre 2005 e 2017 no HU-SE, Aracaju-SE.

Características clínicas	N	%
Sexo masculino	85	57,8
Sexo feminino	62	42,2
Idade inferior a 9 anos	80	54,4
Idade igual ou superior a 9 anos	67	45,6
GBLTI-99*	108	73,5
GBLTI-09*	39	26,5
LLA de células B	111	89,5
LLA de células T	13	10,5
Baixo risco de recaída	52	37,1
Alto risco de recaída	88	62,9
Baixo risco de recaída sem células T	46	40,4
Alto risco de recaída sem células T	68	59,6
Óbitos totais	66	44,9
Óbitos na fase de indução da remissão	36	54,5
Óbitos na fase de pós-indução da remissão	30	45,5
Óbito como causa infecção	43	65,2
Óbito como causa metabólica	23	34,8
Diagnóstico de infecção na fase de indução da remissão	67	45,6
Recaídas	20	20,4

*GBLTI: protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento das Leucemias na Infância 99: ano de 1999; 09: ano de 2009

Na tabela 2 mostra que 97 pacientes (87,4%) dos casos as famílias foram classificadas como de baixa renda, e 78 pacientes (67,8%) residem em zona urbana. Compartilham a moradia com quatro ou mais pessoas 73 pacientes (66,4%).

Tabela 2. Características socioeconômicas de pacientes com LLA tratados entre 2005 e 2017 no HUSE, Aracaju-SE

Características socioeconômicas	N	%
Baixa renda familiar	97	87,4
Não-baixa renda familiar	14	12,6
Mãe com até 8 anos de estudo	70	61,9
Mãe com 8 anos ou mais de estudo	43	38,1
Pai com até 8 anos de estudo	65	65,0
Pai com 8 anos ou mais de estudo	35	35,0
Tem consumo de água filtrada	74	67,9
Não tem consumo de água filtrada	35	32,1
Moradia com saneamento básico	70	64,8
Moradia sem saneamento básico	38	35,2
Moradia compartilhada com menos de quatro pessoas	37	33,6
Moradia compartilhada com quatro ou mais pessoas	73	66,4
Moradia em zona urbana	78	67,8
Moradia em zona rural	37	32,2

** Incluindo o paciente

A escolaridade dos pais foi de até oito anos de estudo em 65 casos (65,0%) e das mães em 70 casos (61,9%). As famílias dos pacientes dispunham de água filtrada e saneamento básico em, respectivamente, 67,9% e 64,8% dos casos. (Tabela 2).

Sexo feminino ($p=0,025$), moradia com saneamento básico (0,019) e tratamento com protocolo GBLTI-09 (0,027) associaram ao risco de óbito na fase de IR. Diagnóstico de infecção na etapa IR associou-se com elevado risco de óbito ($p<0,001$). As demais 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 LLA tratados entre 2005 e 2017 no Hospital de Urgência de Sergipe, Aracaju, SE

Variáveis	Óbitos	Óbitos na IR (%)	p
Total de pacientes estudados	66	36 (54,5%)	
Sexo feminino	28	20 (71,4%)	0,025
Sexo masculino	38	16 (42,1%)	
Idade inferior a 9 anos	36	18 (50,0%)	0,464
Idade igual ou superior a 9 anos	30	18 (60,0%)	
GBLTI-99*	53	25 (47,2%)	0,027
GBLTI-09*	13	11 (84,6%)	
LLA de células B	44	21 (47,7%)	0,728
LLA de células T	9	5 (55,6%)	
Baixo risco de recaída	16	8 (50,0%)	0,776
Alto risco de recaída	50	28 (56,0%)	
Baixo risco sem células T	15	6 (40,0%)	0,358
Alto risco sem células T	35	20 (57,1%)	
Diagnóstico de infecção na fase de IR	43	32 (74,4%)	<0,001
Não diagnóstico de infecção na fase de IR	23	4 (17,4%)	
Baixa renda	47	21 (44,7%)	0,051
Não baixa renda	4	4 (100,0%)	
Moradia com menos de 4 pessoas**	18	8 (44,4%)	0,774
Moradia com 4 ou mais pessoas**	32	16 (50,0%)	
Moradia em zona urbana	32	18 (56,3%)	0,264
Moradia em zona rural	21	8 (38,1%)	
Saneamento básico	30	19 (63,3%)	0,019
Sem saneamento básico	19	5 (26,3%)	
Água filtrada	31	17 (54,8%)	0,255
Sem água filtrada	19	7 (36,8%)	
Mãe com até 8 anos de estudo	34	16 (47,1%)	0,555
Mãe com 8 ou mais anos de estudo	17	10 (58,8%)	
Pai com até 8 anos de estudo	30	14 (46,7%)	0,747
Pai com 8 ou mais anos de estudo	14	8 (57,1%)	

*GBLTI: protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento das Leucemias na Infância 99: ano de 1999; 09: ano de 2009

** Incluindo o paciente

Avaliando-se os óbitos durante todas as fases de tratamento, observou-se que se associaram à ocorrência de óbito: categorização como “alto risco de recaída” ao diag-

nóstico ($p=0,03$), recaídas em qualquer fase do tratamento ($p<0,001$), e evento infeccioso durante a etapa de IR ($p<0,001$) (Tabela 4).

Tabela 4. Fatores associados ao óbito em pacientes com LLA tratados entre 2005 e 2017 no HUSE, Aracaju-SE

Variáveis	N	Óbitos (%)	p
Total de pacientes	147	66 (44,9%)	
Sexo feminino	62	28 (45,2%)	1,000
Sexo masculino	85	38 (44,7%)	
Idade inferior a 9 anos	80	36 (45,0%)	1,000
Idade igual ou superior a 9 anos	67	30 (44,8%)	
GBLTI-99*	108	53 (49,1%)	0,096
GBLTI-09*	39	13 (39,3%)	
LLA de células B	111	44 (39,6%)	0,072
LLA de células T	13	9 (69,2%)	
Baixo risco de recaída	52	16 (30,8%)	0,003
Alto risco de recaída	88	50 (56,8%)	
Baixo risco sem células T	46	15 (32,6%)	0,056
Alto risco sem células T	68	35 (51,5%)	
Recaídas	20	18 (90,0%)	<0,001
Não recaídas	78	33 (42,3%)	
Diagnóstico de infecção na fase de IR	67	43 (64,2%)	<0,001
Não diagnóstico de infecção na fase de IR	80	23 (28,8%)	
Baixa renda	97	47 (48,5%)	0,251
Não baixa renda	14	4 (28,6%)	
Moradia com menos de 4 pessoas**	37	18 (48,6%)	0,688
Moradia com 4 ou mais pessoas**	73	32 (43,8%)	
Moradia em zona urbana	78	32 (41,0%)	0,161
Moradia em zona rural	37	21 (56,8%)	
Saneamento básico	70	30 (42,9%)	0,546
Sem saneamento básico	38	19 (50,0%)	
Água filtrada	74	31 (41,9%)	0,303
Sem água filtrada	35	19 (54,3%)	
Mãe com até 8 anos de estudo	70	34 (48,6%)	0,437
Mãe com 8 ou mais anos de estudo	43	17 (39,5%)	
Pai com até 8 anos de estudo	65	30 (46,2%)	0,673
Pai com 8 ou mais anos de estudo	35	14 (40,0%)	

*GBTLI: protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento das Leucemias na Infância 99: ano de 1999; 09: ano de 2009

** Incluindo o paciente

Discussão

O presente estudo avaliou prospectivamente durante 148 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 44,9% dos pacientes evoluíram para o óbito, sendo mais da metade destes 36 (54,5%) durante as semanas que correspondem à etapa inicial do tratamento (cinco a

seis semanas, a depender do tipo de protocolo que a paciente foi submetido, que corresponde a IR. Tiveram a infecção como causa 65,2% dos casos de óbito. As taxas de óbito na amostra estudada são muito mais elevadas que as observadas nos países desenvolvidos que se aproximam de 10%⁹, e são semelhantes às observadas em países com baixo nível socioeconômico, entre 35,9% e 52,9%, na América Latina, Guatemala e Paquistão.^{3-6,10}

Observou-se que os pacientes estudados apresentavam características clínicas diferentes das descritas em países desenvolvidos. A média da idade ao diagnóstico (8,7 anos) foi superior à dos pacientes tratados na Califórnia, que foi de cinco anos⁷, mas similar a resultados de grupos do Paquistão e Guatemala.^{6,10} A proporção de pacientes classificados como de alto risco ao diagnóstico também foi elevada, de 62,9%, semelhante aos achados da Guatemala, Índia e Paquistão, e diferente dos países desenvolvidos.^{6,8,10} 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 ($p < 0,001$). 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.^{8, 10} Os esquemas recentes, com uso de múltiplos quimioterápicos, são considerados imprescindíveis para o sucesso obtido com o tratamento de LLA nas últimas décadas.⁹ No entanto, associam-se com maior incidência de toxicidade e neutropenia febril.¹¹⁻¹³ Um estudo recente considera que meninas podem ser mais susceptíveis a toxicidade do tratamento.¹⁴

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.⁸ 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.^{5, 6}

Fatores tradicionalmente descritos na literatura como preditores de óbito em pacientes pediátricos com LLA incluem variáveis clínicas e biológicas.^{15, 16} Recentemente, novos estudos conduzidos em países desenvolvidos e em desenvolvimento, apontam nível socioeconômico como fator prognóstico.^{5, 7, 17, 18} Abando ou recusa do tratamento é um problema substancial em países em desenvolvimento, assim como a aderência durante a fase de manutenção.^{19, 20, 21} Nível educacional dos pais, renda familiar e distância do centro de tratamento parecem influenciar na incidência do abandono e aderência.¹⁹ 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. Ainda que as taxas de abandono e de recusa ao tratamento sejam elevadas em alguns estudos,^{4-6, 19} na amostra estudada 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 como óbitos, 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 recaída foi de 20,4%, semelhante à observada em estudos anteriores, inclusive em países desenvolvidos que foi de 20%.^{7, 9} Em El Salvador, país de baixo nível socioeconômico, a taxa de recaída é de 18,4%²².

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.⁶ 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.⁶ O abandono e a maior mortalidade relacionada ao tratamento estão entre as maiores causas de insucesso de tratamento nesses países.^{5, 6, 10} 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.

Os países em desenvolvimento enfrentam diversos obstáculos que interferem tanto no diagnóstico rápido e adequado como na evolução do tratamento. A maioria dos pacientes não tem acesso de maneira adequada a assistência básica de saúde, ao diagnóstico, por vezes os pacientes já estão em fase avançada da doença, diminuindo os índices de cura. Durante o tratamento as dificuldades de seguimento estão relacionadas

as condições socioeconômicas, pois muitos moram distante dos centros especializados de tratamento. O baixo nível cultural dos pais e estrutura familiar precária é mais um fator de contribuem para o insucesso do tratamento devido as faltas constantes, e o abandono do tratamento, bem como os recursos públicos financeiros reduzidos e mau aplicados direcionados a saúde pública corroboram para os baixos índices de cura.

Os protocolos de tratamento utilizados em países desenvolvidos se tornam tarefa praticamente inviável de serem aplicadas em países subdesenvolvidos, por serem muito onerosos e de complexa aplicação, o que demandariam recursos financeiros aos quais tais países não dispõem. Tanto os quimioterápicos e antibióticos de amplo espectro de alto custo muitas vezes não se encontram disponíveis para serem utilizados quando necessário, o que acarreta em perda significativa do momento ideal para utilizarem tais medicações.

O desenvolvimento de novas medicações mais eficazes e específicas, com menor toxicidade e de baixo custo, com o objetivo de aumentar as taxas de cura são necessárias, bem como a implementação de protocolos que identificassem e tratassem precocemente possíveis eventos infecciosos. Em uma outra abordagem seria minimizar os fatores que predis põem aos resultados fatais de modo agressivo, além da melhoria da assistência das redes de apoio, educação continuada aos pais e aos profissionais de saúde envolvidos bem como em nível socioeconômico, como fatores de melhoria impactando de maneira positiva na sobrevida dos pacientes.

Conclusões

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. Harrison, C. J. Acute lymphoblastic leukemia. *Clin. Lab. Med.* **31**, 631–647 (2011).
2. Rudin, S., Marable, M. & Huang, R. S. The Promise of Pharmacogenomics in Reducing Toxicity During Acute Lymphoblastic Leukemia Maintenance Treatment. *Genomics, Proteomics Bioinforma.* **15**, 82–93 (2017).
3. Viana, S. S. et al. Secular trends and predictors of mortality in acute lymphoblastic leukemia for children of low socioeconomic level in Northeast Brazil. *Leuk. Res.* **39**, 1060–1065 (2015).
4. 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.
5. Jabeen, K., Ashraf, M. S., Iftikhar, S. & Belgaumi, A. F. 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.* **38**, 587–596 (2016).
6. 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.
7. Bona, K., Blonquist, T. M., Neuberg, D. S., Silverman, L. B. & 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* **63**, 1012–1018 (2016).
8. 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* **64**, e26281 (2017).

9. Hunger, S. P. & Mullighan, C. G. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N. Engl. J. Med.* **373**, 1541–1552 (2015).
10. 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 Low-/Middle Income Population: A Multi-Institutional Report From Pakistan. *J Clin Oncol.* 2015;62:1700–1708.
11. Jackson RK, Irving JAE, Veal GJ. Personalization of dexamethasone therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2016;173(1):13–24.
12. Özdemir, N. *et al.* Febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia: single center experience. *Turk Pediatr. Ars.* **51**, 79–86 (2016).
13. 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
14. Meeske KA, Ji L, Freyer DR, Gaynn 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.
15. Vrooman, L. M. & Silverman, L. B. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Prognostic Factors and Clinical Advances. *Current Hematologic Malignancy Reports* **11**, 385–394 (2016).
16. Lustosa de Sousa, D. W., de Almeida Ferreira, F. V., Cavalcante Félix, F. H. & de Oliveira Lopes, M. V. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* **37**, 223–229 (2015).

17. Walsh, A. et al. Inferior outcomes for black children with high risk acute lymphoblastic leukemia and the impact of socioeconomic variables. *Pediatr. Blood Cancer* **64**, 267–274 (2017).
18. 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* **122**, 2723–2730 (2016).
19. Naderi, M. et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Refusal and abandonment of treatment in the southeast of Iran. *Turkish J. Med. Sci.* **46**, 706–711 (2016).
20. Oberoi, S., Trehan, A. & Marwaha, R. K. Medication errors on oral chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in a developing country. *Pediatr. Blood Cancer* **61**, 2218–2222 (2014).
21. Arora, R. S. & Arora, B. Acute leukemia in children: A review of the current Indian data. *South Asian J. cancer* **5**, 155–160 (2016).
22. 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* **7**, (2012).

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

Consolidação tardia (8 semanas)	Dexametasona (6 mg/m ² /dia) Vincristina (1,5 mg/m ² /dose) Doxorrubicina (30 mg/m ² /dose) L-asparaginase (5000 UI/m ² /dose) Ciclofosfamida (1 g/m ² /dose) Citarabina (75 mg/m ² /dose) Tioguanina (60 mg/m ² /dia) MADIT
Manutenção (1 ano e meio)	6-Mercaptopurina (50 mg/m ² /dia) + metotrexato (25 mg/m ² /dose) contínuos Pulsos de vincristina (1,5 mg/m ² /sem) + dexametasona (4 mg/m ² /dia) MADIT

GBTLI = Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância;

MADIT = combinação de metotrexato, citarabina e dexametasona administrada intratecalmente.