



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

**CARLOS ANDRÉ FERREIRA CARDOSO**

**TENDÊNCIA SECULAR DA SOBREVIVÊNCIA POR  
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS DE  
BAIXO NÍVEL SOCIOECONÔMICO DO NORDESTE  
DO BRASIL**

**ARACAJU-SE  
2015**

**CARLOS ANDRÉ FERREIRA CARDOSO**

**TENDÊNCIA SECULAR DA SOBREVIVÊNCIA POR LEUCEMIA LINFOIDE  
AGUDA EM CRIANÇAS DE BAIXO NÍVEL SOCIOECONÔMICO DO  
NORDESTE DO BRASIL**

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

**Orientadora:** Prof. Dra. Rosana Cipolotti

**ARACAJU-SE**

**2015**

**CARLOS ANDRÉ FERREIRA CARDOSO**

**TENDÊNCIA SECULAR DA SOBREVIVÊNCIA POR LEUCEMIA LINFOIDE  
AGUDA EM CRIANÇAS DE BAIXO NÍVEL SOCIOECONÔMICO DO  
NORDESTE DO BRASIL**

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

---

Carlos André Ferreira Cardoso  
Graduando

---

Prof. Dra. Rosana Cipolotti  
Orientadora

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

---

Prof. MSc. Osvaldo Alves de Menezes Neto  
Examinador

*“Habitue-se a ouvir a voz do seu coração. É através dele que Deus fala conosco e nos dá a força que necessitamos para seguirmos em frente, vencendo os obstáculos que surgem na nossa estrada.”*

Irmã Dulce

Dedico este trabalho a meus pais e a meus avós, especialmente a Maria Alves que mesmo com suas limitações sempre demonstra todo seu amor e torcida, sem isso certamente não chegaria até aqui.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, por me iluminar e me dar forças para superar todos os obstáculos quando presentes, sempre me presenteando com o melhor que qualquer pessoa possa querer receber.

Aos meus pais, Elena e José Carlos, e meus irmãos, que sempre estão presentes ao meu lado me incentivando e mostrando o caminho certo, serei eternamente grato por tudo que já fizeram por mim. Assim como todos os demais membros da família.

À minha orientadora, Rosana Cipolotti, sem você com certeza não estaria concluindo este trabalho, muito obrigado por todos os ensinamentos não só acadêmicos, mas também de vida, sobre como ser um ser Humano melhor. Assim como a Dra. Simone por toda disponibilidade e ajuda e à Leyla Lima e Carol Dantas, sem as quais a realização deste trabalho não seria possível.

Aos meus companheiros de Jornada, agradeço pela amizade e todos os momentos bons que passamos, sei que viver distante de vocês daqui pra frente será mais difícil, mas tenho certeza que todos trilharão caminhos vitoriosos, Manuela, Michelle, Gardênia, Benito, Leandro e Paula. Em especial a Daisy que sempre esteve tão perto em todos os momentos, sempre um sendo o porto seguro do outronos momentos mais difíceis, obrigado por esses 6 anos de convivência quase que diária.

Agradeço também a todos os pacientes que sempre tão solícitos respondiam sem problemas a todos os questionamentos feitos, muitos deles com seus sorrisos inspiravam um dia melhor, ainda que estivessem passando por momentos de dificuldades.

Agradeço à Universidade Federal de Sergipe, seu corpo docente, direção e administração que oportunizaram a janela em que hoje vislumbro um novo horizonte, pautado por todos os aprendizados que aqui tive, encho-me de confiança para trilhar esses novos caminhos.

E a todos aqueles que contribuíram, diretamente ou indiretamente, para a minha formação, o meu muito obrigado.

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO CIENTÍFICO

|                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 – Avaliação geral dos dados das Coortes .....                                         | 93 |
| Tabela 2 – Avaliação da mortalidade nas Coortes .....                                          | 94 |
| Tabela 3 – Causas do óbito.....                                                                | 95 |
| Tabela 4 – Relação de risco para recaída, sexo, área de residência e local de tratamento ..... | 96 |

## **LISTA DE FIGURAS**

### **ARTIGO CIENTÍFICO**

Figura 1 – Sobrevida Global dos pacientes, analisando-se as três Coortes .....97

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

|             |                                               |
|-------------|-----------------------------------------------|
| <b>INCA</b> | Instituto Nacional de Câncer                  |
| <b>IBGE</b> | Instituto Brasileiro de Geografia Estatística |
| <b>LLA</b>  | Leucemia Linfóide Aguda                       |
| <b>OMS</b>  | Organização Mundial de Saúde                  |
| <b>LMA</b>  | Leucemia Mieloide Aguda                       |
| <b>LLA</b>  | Leucemia Linfóide Aguda                       |
| <b>HLA</b>  | Antígeno leucocitário humano                  |
| <b>LDH</b>  | Lactato Desidrogenase                         |
| <b>SNC</b>  | Sistema Nervoso Central                       |
| <b>TCTH</b> | Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas  |
| <b>PLI</b>  | Infiltração Pulmonar pela Leucemia            |

## SUMÁRIO

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO .....                                                     | 12 |
| 2. REVISÃO DE LITERATURA .....                                          | 14 |
| 2.1 LEUCEMIAS AGUDAS .....                                              | 15 |
| 2.2. LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA.....                                       | 16 |
| 2.2.1 EPIDEMIOLOGIA .....                                               | 17 |
| 2.2.2 FISIOPATOLOGIA .....                                              | 17 |
| 2.2.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....                                         | 19 |
| 2.2.4 DIAGNÓSTICO.....                                                  | 20 |
| 2.2.5 TRATAMENTO .....                                                  | 22 |
| 2.2.6 COMPLICAÇÕES.....                                                 | 25 |
| 2.2.6.1 INFECÇÕES .....                                                 | 27 |
| 2.2.6.2 ALTERAÇÕES METABÓLICAS .....                                    | 28 |
| 2.2.7 SOBREVIVÊNCIA .....                                               | 29 |
| 2.3 REFERÊNCIAS .....                                                   | 32 |
| 3. REGRAS PARA PUBLICAÇÃO .....                                         | 39 |
| 3.1 ABOUT <i>PLOS MEDICINE</i> .....                                    | 40 |
| 3.2 OPEN ACCESS .....                                                   | 40 |
| 3.3 PUBLICATION FEES .....                                              | 41 |
| 3.4 CRITERIA FOR PUBLICATION .....                                      | 42 |
| 3.5 PRESUBMISSION INQUIRIES.....                                        | 42 |
| 3.6 OVERVIEW OF EDITORIAL PROCESS. ....                                 | 44 |
| 3.6.1 PEER REVIEW.....                                                  | 44 |
| 3.6.2 EDITORIAL DECISIONS.....                                          | 45 |
| 3.6.3 APPEALS OF DECISIONS.....                                         | 45 |
| 3.7 ARE YOU READY TO SUBMIT YOUR MANUSCRIPT? .....                      | 46 |
| 3.8 COVER LETTER .....                                                  | 46 |
| 3.9 SUPPORTING DOCUMENTATION AND MATERIALS REQUIRED AT SUBMISSION ..... | 46 |
| 3.9.1 HUMAN AND ANIMAL RESEARCH.....                                    | 47 |
| 3.9.2 PATIENT PRIVACY AND INFORMED CONSENT FOR PUBLICATION.....         | 48 |
| 3.9.3 MATERIALS REQUIRED FOR SUBMISSION OF SPECIFIC STUDY TYPES.....    | 49 |
| 3.9.4 AUTHOR STATUS.....                                                | 53 |
| 3.9.5 COMPETING INTERESTS.....                                          | 54 |
| 3.9.6 PRIOR PUBLICATION.....                                            | 55 |

|                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>3.10 PREPARATION OF RESEARCH MANUSCRIPTS .....</b>             | <b>55</b> |
| <b>3.10.1 ARTICLE FILE.....</b>                                   | <b>55</b> |
| <b>3.10.2 REFERENCES.....</b>                                     | <b>60</b> |
| <b>3.10.3 ABBREVIATIONS.....</b>                                  | <b>62</b> |
| <b>3.10.4 NOMENCLATURE.....</b>                                   | <b>62</b> |
| <b>3.10.5 DATA REPORTING GUIDELINES.....</b>                      | <b>63</b> |
| <b>3.10.6 ACCESSION NUMBERS.....</b>                              | <b>63</b> |
| <b>3.10.7 FIGURE GUIDELINES.....</b>                              | <b>64</b> |
| <b>3.10.8 MULTIMEDIA AND SUPPORTING INFORMATION.....</b>          | <b>65</b> |
| <b>3.11 PREPARATION OF MAGAZINE MANUSCRIPTS .....</b>             | <b>66</b> |
| <b>3.12 OUTLINE OF THE PRODUCTION PROCESS .....</b>               | <b>73</b> |
| <b>3.13 EMBARGOES AND THE MEDIA .....</b>                         | <b>73</b> |
| <b>3.14 READER RESPONSES AND NOTES, COMMENTS AND RATING .....</b> | <b>74</b> |
| <b>4. ARTIGO CIENTÍFICO .....</b>                                 | <b>75</b> |
| <b>4.1 RESUMO .....</b>                                           | <b>77</b> |
| <b>4.2 INTRODUÇÃO .....</b>                                       | <b>79</b> |
| <b>4.3 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>                               | <b>80</b> |
| <b>4.4 RESULTADOS .....</b>                                       | <b>82</b> |
| <b>4.5 DISCUSSÃO .....</b>                                        | <b>85</b> |
| <b>4.7 REFERÊNCIAS .....</b>                                      | <b>90</b> |
| <b>4.8 TABELAS.....</b>                                           | <b>93</b> |
| <b>4.9 FIGURAS.....</b>                                           | <b>97</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

---

O termo leucemia tem origem na palavra grega leukos – branco e aima – sangue, correspondendo a um conjunto de neoplasias malignas que atingem o sangue, com origem na medula óssea. Configuram a principal tipo de neoplasia da infância, correspondendo a cerca de um quarto dos casos. O principal subtipo nessa faixa etária é a leucemia linfóide aguda (LLA), que representa 75% dos diagnósticos.

A incidência de LLA na criança e adolescente é muito variável ao redor do mundo, variando entre 10 a 15 casos por 100.000 crianças na faixa etária de 0 a 15 anos, com um pico de incidência na faixa etária entre 2-5 anos de idade. Temos no Brasil, uma representatividade das leucemias de aproximadamente 3% de todos cânceres no país, atingindo todas as idades. O INCA estima para o ano de 2014 a ocorrência de 5.050 novos casos de leucemia no sexo masculino e 4.320 no sexo feminino. A doença varia quanto à incidência nas diversas regiões do país, sendo mais frequente na região Norte e menos frequente na região Sul. Em Sergipe, estima-se uma taxa de 3,35 casos para cada 100 mil homens e 3,12 casos para cada 100 mil mulheres.

A sobrevida dos pacientes com câncer na infância, nas últimas 6 décadas tem melhorado sensivelmente, graças aos estudos de grupos cooperativos e da terapia baseada nos grupos de riscos. Os estudos prospectivos têm conseguido taxas de sobrevida livre de doença de 70 a 80% em crianças e adolescentes. Porém em países subdesenvolvidos a taxa de sobrevida não é tão elevada, ainda que utilizem-se os mesmos protocolos.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

---

## 2.1. LEUCEMIAS AGUDAS

As leucemias agudas consistem em grupos heterogêneos de neoplasias hematológicas, que resultam da transformação total ou parcial das células blásticas, resultando em um acúmulo dessas células jovens imaturas no interior da medula óssea, sem ocorrer então a diferenciação para células maduras. A perda parcial da capacidade de diferenciação e o tipo de linhagem comprometida representam as bases para a classificação destas neoplasias (ORFAO et al., 1999; QUADIR et al., 2006). Existem vários tipos de leucemia, que são denominados de acordo com a rapidez de sua evolução e do tipo de célula afetada, podendo ser classificadas de várias maneiras.

Nos anos 1970, um grupo de investigadores internacionais (franceses, americanos e ingleses) elaborou uma classificação chamada FAB (French-American-British) de acordo com critérios morfológicos. Esta identifica três subtipos de LLA (L1, L2 e L3), que consiste na proliferação anormal de células da linhagem linfóide, e sete subtipos de LMA (M1, M2, M3, M4, M4Eo, M5, M6), que consiste na proliferação anormal de células da linhagem mieloide (de onde derivam os neutrófilos, monócitos, basófilos, etc.), tendo sido acrescentados mais tarde os subtipos M0 e M7 (BORTOLHEIRO TC, 2006). Com o decorrer dos anos esta nomenclatura foi sendo substituída pela da Organização Mundial de Saúde (OMS) proposta inicialmente em 2001, tendo sua 4ª edição proposta em 2008, baseando-se em dados de imunofenótipo, cariótipo e biologia molecular, para classificar os grupos das doenças mieloproliferativas, mielodisplásicas, leucemias mielóides agudas, neoplasias de células precursoras B e T, e neoplasias de células B, T e NK maduras. (ZERBINI et al., 2011)

Os principais tipos de leucemia, de acordo com a Associação Brasileira de Leucemia e Linfoma (ABRALE, 2014), são: Leucemia bifenotípica, Leucemia mieloide aguda (LMA), Leucemia mieloide crônica (LMC), Leucemia linfóide crônica (LLC) e Leucemia linfóide aguda (LLA).

As leucemias são o principal tipo de neoplasia na infância, correspondendo a cerca de um quarto dos casos. O principal subtipo nessa faixa etária é a LLA, que representa 75% dos diagnósticos, seguida pela LMA representando um subtipo mais frequente na faixa etária adulta (HOWLADER et al, 2013; NORONHA et al, 2011). Embora nos últimos anos tenham ocorrido progressos consideráveis na oncologia pediátrica, ainda são desconhecidas as causas do câncer em crianças, acreditando-

se que este tenha causas multifatoriais (RIES LAG, 1999). Apesar de se tratar de uma doença rara nas crianças, ela constitui a principal causa de morte não acidental após o primeiro ano de vida. (INCA, 2008).

Todas as leucemias possuem uma proliferação desregulada, na medula óssea, de uma célula hematopoiética como característica comum. A célula leucêmica cresce mais que os elementos normais e os substitui em todas as áreas da medula, conseqüentemente, a medula aspirada de qualquer local vai revelar infiltrado leucêmico. (HAMERSCHLAK, 2008) Há também proliferação em locais extra medulares de antiga hematopoiese fetal, isto é, o fígado e o baço e, nas leucemias linfocíticas, nos linfonodos. Assim como pode ocorrer a invasão e proliferação dentro de órgãos e tecidos não hematopoiéticos, como sistema nervoso central, testículos, trato gastrintestinal e a pele (ALMEIDA, 2009).

No Brasil, as leucemias representam aproximadamente 3% dos cânceres no país, atingindo todas as idades (LEAL, 2002). De acordo com dados do INCA, 2014, a estimativa para o ano de 2014 é de 5.050 novos casos de leucemia no sexo masculino e 4.320 no sexo feminino. A doença varia quanto à incidência nas diversas regiões do país, sendo mais frequente na região Norte e menos frequente na região Sul. Em Sergipe, estima-se uma taxa de 3,35 casos para cada 100 mil homens e 3,12 casos para cada 100 mil mulheres (INCA, 2014).

## **2.2. LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA**

A LLA é uma doença maligna que ocorre pela proliferação descontrolada e acúmulo de células linfóides imaturas na medula óssea e em outros tecidos linfóides ou sistemas orgânicos (LICÍNIO et al., 2010), levando à substituição das células normais por neoplásicas, sendo os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes resultantes de graus variáveis de anemia, neutropenia, trombocitopenia e infiltração dos tecidos por células leucêmicas (LEITE et al., 2007). Seu pico de incidência é por volta dos cinco anos de idade, sendo a doença maligna mais comum em menores de quinze anos, voltando a ser um diagnóstico mais frequente por volta dos 50 anos (CORNEL & PALMER, 2012), sendo incomum em adolescentes e adultos jovens (16-39 anos), sendo estes considerados um grupo de maior risco (ALMEIDA, 2009).

Nas crianças com LLA, observa-se ainda uma grande porcentagem de pacientes diagnosticados com o precursor de linhagem B, chegando a 85% dos casos, contra 15% de linhagem T. Há ainda um pequeno grupo de pacientes em que

a característica das células blásticas apresenta antígenos de ambas as linhagens, mieloide e linfóide (ALMEIDA, 2009).

### **2.2.1. EPIDEMIOLOGIA**

Na faixa etária infantil as leucemias agudas configuram o principal tipo de câncer, sendo a LLA a forma mais comum nesses casos. Tem seu pico de prevalência entre os 2-5 anos de idade (JEHA & PUI, 2009). Representa o câncer mais comum da infância com uma incidência de aproximadamente quatro em cada 100 000 crianças (QURESHI et al., 2013). São diagnosticados cerca de 6000 casos novos/ano no EUA, sendo que 60% ocorrem em menores de 20 anos e um pouco mais frequente em meninos (1,3:1) (INABA et al., 2013)

GABE, ALMEIDA, SIQUEIRA (2009) demonstraram prevalência maior de LLA em crianças de dois a cinco anos, de raça branca e uma proporção igual entre o sexo masculino e feminino. Este último contrasta com o relatado na literatura, que mostra prevalência maior no sexo masculino. A taxa de cura da LLA varia segundo a idade do paciente: há 26 a 58% de chance de cura em crianças até um ano, 70 a 90% entre um e quatro anos, 63 a 86% entre os cinco e os nove anos, 52 a 77% dos 10 aos 14 anos e 44 e 50% entre 15 e 24 anos (GATTA et al, 2013).

### **2.2.2 FISIOPATOLOGIA**

Embora a causa seja desconhecida, acredita-se que a doença tenha causa multifatorial, envolvendo susceptibilidade do hospedeiro, danos cromossômicos secundários à exposição por agentes químicos ou físicos e à possível incorporação de informações genéticas virais transmitidas às células progenitoras susceptíveis (INABA et al., 2013).

Foram apontados fatores de risco semelhantes para a doença entre adultos e crianças, porém, diferenças biológicas nos tumores sugerem a existência de etiologia variada. Teorias relacionam as leucemias na infância a danos cromossômicos ocorridos na fase intra-útero, enquanto que nos adultos as leucemias relacionadas a tratamento recebem maior destaque, sendo os fatores ambientais e ocupacionais menos conhecidos (SANDLER & ROSS, 1997). O tabagismo, por exemplo, é fator de risco diretamente relacionado a diversos tipos de câncer, notadamente ao câncer de pulmão, em que é responsável pela maioria dos casos. A forma passiva também pode levar a neoplasias nos expostos, inclusive

leucemia linfocítica aguda em crianças filhas de pais fumantes.

A LLA pode ser subclassificada em linhagem B e linhagem T, de acordo com a etapa de maturação do linfócito, em que a linhagem B representa 80 a 85% dos casos de LLA em crianças e adolescentes, e a linhagem T representa cerca de 15%. Três quartos destes pacientes apresentam idade maior que nove anos ou contagem leucocitária elevada ao diagnóstico. Os subgrupos com piores prognósticos são os da linhagem T e os da linhagem B com rearranjo MLL (gene resultante de translocação 4,11 – 11q23) ou da translocação entre os cromossomos 9 e 22, que resulta na produção da proteína quimérica BCR-ABL, mais conhecida como cromossomo Philadelphia (Ph) (JEHA; PUI, 2009; DEN BOER et al, 2009; NORONHA et al, 2011).

A OMS reformulou, em sua 4ª edição, a classificação de tumores dos tecidos hematopoiéticos e linfoides, determinando um percentual de 20% de blastos na medula óssea para o diagnóstico de LLA, além da pesquisa do cromossomo Philadelphia (Ph1) – translocação 9:22, envolvendo os genes BCR e ABL - para todos os pacientes pela sua implicação no prognóstico (ZERBINI, 2011).

A presença dessa mutação predomina nos adultos e está associada a uma menor sobrevida livre de doença, com taxas tão pequenas quanto 10 a 20% a despeito de tratamentos agressivos com poliquimioterapia ou mesmo transplante de medula. É a alteração citogenética mais comum nos pacientes com LLA nessa faixa etária, positivo em cerca de 25% dos casos, configurando fator de mau prognóstico (INCA, 2008). Portanto, a imunofenotipagem e a análise citogenética são essenciais no diagnóstico inicial, além de monitorizar a resposta terapêutica e multirresistência a drogas. A citometria de fluxo é uma técnica importante para a diferenciação entre células normais e neoplásicas. Os marcadores que caracterizam a LLA com precursor de células T são CD3, CD2, CD7, entre outros (FOÁ, 2009).

Estudo brasileiro, realizado em um centro de referência em oncologia no Maranhão (NORONHA, 2011), realizou a caracterização imunofenotípica nas leucemias linfoides agudas em crianças. Para as células T foram encontrados os marcadores CD3 citoplasmático, CD5, CD7 e CD8 em 100% das amostras, enquanto CD2, CD1a, CD4, HLA-DR e CD10 foram positivos em 85,7%, 57,1%, 40%, 10% e 9,1%, respectivamente. O CD13 foi o marcador mieloide de maior expressão, aparecendo em 36,3% dos casos, não havendo diferença estatisticamente significativa entre LLA de precursor B ou T em relação a frequência

de fenótipos aberrantes.

Algumas síndromes genéticas como Down, Noonan e trissomia do 9 apresentam maior risco de desenvolver a doença. A leucemia é o segundo câncer mais comum em menores de 1 ano sendo a LLA a mais frequente e tem características clínicas e biológicas distintas (IBAGY et al, 2013). Idade superior a 10 anos, grupos de alto risco, envolvimento do sistema nervoso central, má resposta à prednisona no dia 8, pobre resposta medular entre os dias 15 e 33, contagem plaquetária baixa no dia 15, contagem linfocitária, monocitária e plaquetária baixas no dia 33, atraso superior a 11 dias para início do tratamento, e ocorrência de sepse foram associados com pobre sobrevida global e baixa sobrevida livre de doença (KOKA et al, 2014).

Existem, também, anormalidade genéticas favoráveis, associadas com precursores B, que envolvem hiperploidia (mais de 50 cromossomos), que provoca maior sensibilidade dos blastos à quimioterapia, e a fusão TEL-AML1 ou t (12:21), que induz alta sensibilidade à asparaginase (FARIAS; CASTRO, 2004).

### **2.2.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA**

Barbosa et al. (2002) afirmam que as leucemias apresentam sintomas e sinais inespecíficos, que podem simular o quadro clínico de muitas patologias, entre elas a púrpura trombocitopênica idiopática, aplasia medular, artrite reumatóide juvenil, febre reumática, lúpus eritematoso sistêmico e mononucleose infecciosa, entre outras. (BARBOSA et al, 2002) Faz-se necessário, portanto, um diagnóstico diferencial. (VILLELA; WISINTEINER, 2001)

Os pacientes portadores de LLA costumam apresentar manifestações e queixas inespecíficas, como febre, fadiga, dispneia, anemia, sinais de sangramento, infecções e dor óssea, que refletem a falência da medula óssea devido à substituição dos elementos hematopoiéticos normais pelas células leucêmicas, os sintomas são relacionados à diminuição na produção de células normais da medula óssea e com isso sua redução na circulação sanguínea. (LAURA VM et al., 2012). Podem ocorrer, também, aumento de gânglios, inflamação em testículos, vômitos, cefaleia, sugestivos de envolvimento do sistema nervoso. Existem manifestações clínicas típicas, como lesões de pele, adenomegalias, hipercalcemia, elevação da desidrogenase láctica (LDH) e alteração no número de leucócitos em sangue periférico, com presença de atipia nos linfócitos (BRAND et al, 2009;

HAMERSCHLAK, 2008).

As primeiras manifestações clínicas da LLA podem ser de forma aguda ou insidiosa sendo, às vezes, indistinguíveis de um processo infeccioso inespecífico ou de uma doença reumatológica (GONZÁLEZ; CASAS; CALEROS, 1999). As crianças com LLA desenvolvem sintomas relacionados com a infiltração de blastos na medula óssea, sistema linfóide, além de locais extra medulares, tais como o sistema nervoso central (SNC). Sintomas constitucionais comuns incluem febre (60%), fadiga (50%), palidez (25%) e perda de peso (26%). A dor óssea é decorrente do acúmulo de células blásticas na medula óssea causa pressão interna no osso, como também, o comprometimento leucêmico do periósteo e das articulações é muito frequente. No início, as crianças pequenas podem mancar ou recusar-se a andar este sintoma está presente em 23% dos casos. (BRAND et al, 2009)

#### **2.2.4. DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico da LLA é suspeitado pela história clínica e exame físico e a classificação é feita pela análise morfológica e imunofenotípica das células neoplásicas. O Hemograma é geralmente o primeiro exame laboratorial a ser feito, e mostra diferentes alterações, que refletem o grau de infiltração medular. Em mais de 75% dos casos encontraremos anemia, geralmente normocrômica e normocítica, com baixa contagem de reticulócitos. Já na série Branca, poderemos encontrar leucócitos variando de 100 a 1 milhão de leucócitos/mm<sup>3</sup>, 53% apresentam menos que 10.000, 30%, de 10 a 49.000, e 17% mais que 50.000 leucócitos/mm<sup>3</sup>. Embora a plaquetopenia seja um achado frequente, 46% dos pacientes com leucemia e manifestações musculoesqueléticas iniciais apresentam contagem normal. A identificação dos blastos no sangue periférico pode ser feita em 1/3 dos pacientes (BARBOSA et al., 2002).

O diagnóstico definitivo é feito através do mielograma, da imunofenotipagem, da citogenética e da biologia molecular. Oliveira, Diniz e Viana (2004) afirmam que o diagnóstico das leucemias é firmado pela punção aspirativa da medula óssea. O estudo desse tecido revela a substituição hematopoiética normal por células leucêmicas imaturas. Se a medula não puder ser aspirada ou a amostra for hipocelular, a biópsia de medula óssea fornece o material necessário para o estudo. Os esfregaços são corados por técnicas habituais – MayGruwald-Giemsa, Leishman

ou Wright – e por métodos citoquímicos.

O exame morfológico e citoquímico dos esfregaços de medula óssea permite o diagnóstico e a classificação inicial da maioria dos casos de leucemia. Embora a presença de mais de 5% de linfoblastos indique leucemia, é necessário no mínimo 25% de células blásticas leucêmicas no aspirado para confirmar o diagnóstico de leucemia (PIZZO & POPLACK, 2011). Quando a medula óssea apresenta menos que 25% de blastos e associadas a outras alterações morfológicas das células, são caracterizadas como mielodisplasias. Porém somente o esfregaço não confere boa classificação da doença, este deve ser sempre complementado com observação das células através de testes citoquímicos e imunofenotipagem, a relação de todos esses exames é importante para a estratificação de risco da leucemia na criança e no adolescente e para a programação terapêutica. (FETT-CONTE et al., 2000)

Hamerschlak (2008) defende que o diagnóstico, além de ser feito por meio da análise microscópica do sangue e da medula óssea, imunofenotipagem e citogenética, requer também avaliar o envolvimento do sistema nervoso central pelo estudo do líquido. O líquido deve ser investigado em todos os casos ao diagnóstico, pois, em 5% dos casos os pacientes possuem infiltração líquórica, na maioria não associada a sintomas neurológicos. Os sinais e sintomas, quando presentes incluem: dor de cabeça, náuseas, vômitos, letargia, rigidez de nuca e outras manifestações de aumento de pressão intracraniana (PIZZO & POPLACK, 2011).

A imunofenotipagem faz uso de anticorpos monoclonais para identificar antígenos de diferenciação celular está sendo aplicado para investigar e caracterizar laboratorialmente a maioria das leucemias agudas e crônicas de origens mieloide e linfóide (NAOUM, 2001).

Os antígenos de membrana são comuns a diferentes tipos de células. Diferentemente, os antígenos citoplasmáticos são específicos, e possibilitam classificar as leucemias em linfóides (subtipos B e T) ou mielóides (subtipos MO até M7). As células leucêmicas da linhagem B (linfóides) expressam mais comumente os antígenos de membrana: CD10, CD19, CD22, CD24 e o antígeno citoplasmático CD79. Os antígenos de membrana de células T (linfóides) mais comuns são: CD2, CD3, CD5, CD7; e o citoplasmático: CD3. Já os antígenos de células mielóides mais frequentes são o CD13 e o CD33; e o antígeno citoplasmático, o MPO (SILVA et al, 2002). A imunofenotipagem é, portanto, considerada o método preferencial para a caracterização de algumas leucemias agudas, linfoblásticas ou não-linfoblásticas

(FARIAS; BIERMANN, 2007).

A melhoria nas técnicas de estudo proporciona agora a oportunidade de obter informações biológicas clinicamente relevantes que poderão explicar as respostas aparentemente anômalas ao tratamento. A partir dos desdobramentos da biologia molecular, a base científica do setor saúde vive um intenso processo de transição tecnológica dominada pela emergência do transcriptoma, do metaboloma, da proteômica, da genômica, da bioinformática e da nanotecnologia, surgindo novos produtos e processos de produção, bem como novas metodologias para a prevenção, tratamento e diagnóstico de doenças, incluindo a LLA (MOREIRA; OKAMOTO, 2004)

Características clínicas e laboratoriais exibidas ao diagnóstico de pacientes com LLA têm valor prognóstico, delineando-se subgrupos favoráveis e subgrupos desfavoráveis. A identificação desses fatores é um elemento essencial no esboço e análise dos protocolos terapêuticos, permitindo a discriminação dos pacientes em grupos e programas terapêuticos específicos. Oliveira, Diniz e Viana (2004) também consideram importantes as análises bioquímicas, a avaliação da função hepática e renal, a dosagem do ácido úrico, da desidrogenase láctica (LDH) e de eletrólitos – sódio, potássio, cálcio, fósforo e magnésio –, que devem ser realizadas antes do início do tratamento. É comum o encontro de níveis aumentados de LDH decorrentes de uma rápida destruição e regeneração celular.

#### **2.2.5. TRATAMENTO**

O tratamento da LLA envolve uma das mais complexas combinações de esquemas de quimioterapia e de tratamento utilizados em oncologia. (HAMERSCHLAK, 2008)

O tratamento da LLA deverá ser iniciado assim que o diagnóstico for confirmado, as fases de tratamento são específicas para cada grupo de risco de pacientes e podem variar entre os protocolos clínicos. Os modernos regimes de tratamento da LLA dividem-se entre 4 a 5 fases principais de terapia: é dividido em quatro fases: indução/consolidação, intensificação, consolidação tardia e manutenção, bem como tratamento via intratecal transversal e precocemente. O conceito de terapia preventiva do SNC é baseado na premissa que o SNC atua como um santuário onde as células leucêmicas, indetectáveis ao diagnóstico, são protegidas pela barreira hemato-encefálica das drogas antileucemicas administradas

por via endovenosa. (RAINER et al, 2009)

O objetivo da terapia de indução é erradicar mais que 99% da carga de células leucêmicas e restaurar a hematopoiese normal (Pui; Evans, 2006). A remissão pode ser definida como ausência de doença evidente, que inclui ausência de doença no SNC ou testicular e um mielograma com celularidade normal, com menos de 5% de blastos (Esparza; Sakamoto, 2005). Esta etapa inclui a presença de glicocorticoide (prednisona ou dexametasona), vincristina e, pelo menos, uma terceira droga (L-asparaginase, antraciclina ou ambas). São utilizados dois tipos de corticosteroides: prednisona e dexametasona, em diferentes fases do tratamento. A dose ideal, melhor horário, tempo de uso e qual melhor corticoide a ser utilizado ainda é tema de vários estudos (RAINER et al, 2009). A utilização de prednisona em combinação com L-asparaginase, droga utilizada durante as fases de indução e intensificação, também tem sido relacionada a aumento no caso de eventos trombóticos em crianças com LLA. (CAZÉ; BUENO; SANTOS, 2010)

Um regime de indução com três drogas parece suficiente para a maioria dos casos de baixo risco (sem fatores de prognóstico desfavorável) contanto que eles recebam tratamento de intensificação pós-remissão. Crianças com LLA de alto risco (com fatores de prognóstico desfavorável) e todos os casos em adultos são tratados com quatro ou mais drogas nesta fase. Remissão clínica pode, atualmente, ser induzida em 96-99% das crianças e 78-93% dos adultos (PUI; EVANS, 1998).

Segue-se uma fase de intensificação, com altas doses de metotrexate, de uma fase de consolidação tardia, com dexametasona, vincristina e asparaginase, e uma terapia de manutenção com 6-mercaptopurina e metotrexate por cerca de dois anos a dois anos e meio. Para induzir uma remissão completa a quimioterapia deve reduzir o número total das células leucêmicas em 99%, deixando menos de 1010 blastos. A rapidez da resposta (avaliada no dia 7, dia 14 e dia 28), bem como o total de redução da carga de células leucêmicas também são fatores importantes na determinação de sucesso do tratamento (SCHARAPPE et al, 1996)

O objetivo principal do tratamento da LLA é a indução da remissão. Quando esse objetivo primário é alcançado, o paciente não apresenta mais sinais ou sintomas atribuídos à doença e não existe evidência de blastos leucêmicos no sangue ou na medula óssea. A hematopoese é restaurada e, com isso, a contagem das células sanguíneas retorna a níveis normais (PUI CH et al., 2000).

A definição padrão de remissão é quando o paciente não apresenta evidencia

de leucemia quando for feita a avaliação clínica e laboratorial (do sangue periférico e da medula óssea por microscopia de luz). Os valores do hemograma devem estar dentro da normalidade e a medula óssea deve apresentar celularidade normal com menos de 5% de linfoblastos (PUI CH et al., 2000). Na remissão completa também deve ter ausência de doença detectável no SNC e extra medular. A remissão é o objetivo principal do tratamento antileucêmico e pré-requisito para sobrevida prolongada (PIZZO & POPLACK, 2011).

O tratamento da LLA em crianças menores de 1 ano tem resultado significativamente inferior quando comparado aos resultados em crianças mais velhas (KOTECHEA et al, 2014), com isso, foi criada uma estratégia de adaptação de risco, visando melhorar as taxas de sobrevida nessa população específica, foram então delineadas categorias prognósticas, gerando a estratificação de risco no âmbito atual, desse modo, foram surgindo novas terapias inovadoras que vão melhorando a sobrevida dos pacientes.

A resposta à terapia de indução pode chegar a 90%, porém, as taxas de sobrevida livre de doença e de sobrevida global são menores, chegando a 50% 18, não havendo diferença significativa entre os regimes já publicados, incluindo a mortalidade relacionada a tratamento, que, nos adultos, está entre 5% a 10%, muito mais do que o 1% nas crianças (FIELDING, 2008). Há um resultado desanimador associado a crianças com Leucemias de linhagem B com rearranjo MLL e os de linhagem T. Embora tenha havido um aumento na sobrevida ao longo do tempo, este é predominantemente atribuível à melhor evolução de crianças com subtipo B sem rearranjo MLL. (PIZZO & POPLACK, 2011)

A decisão pelo transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) depende das características da leucemia, da idade do paciente e dos riscos e benefícios de um transplante. A alta taxa de cura de crianças com LLA, tratadas com quimioterapia, reduz a frequência com a qual se considera a realização de um TCTH. Uma criança com características que indiquem um bom prognóstico não seria um candidato a um transplante, a menos que o curso da doença tenha sido marcado por uma resposta reduzida à quimioterapia ou por recidiva. Têm indicação de transplante com doador aparentado idêntico: LLA alto risco na primeira recaída, LLA em segunda recaída ou mais e LLA baixo risco, considerado e aceito, se indicado criteriosamente em pacientes com idade maior que 25 anos e análise de resultados obtidos com a quimioterapia anteriormente realizada. Os pacientes com LLA de alto

risco na primeira recaída e LLA em segunda recaída ou mais também têm indicação de transplante com doador não aparentado compatível (ZANICHELLI; COLTURATO; SOBRINHO, 2010; MACMILLAN, 2008). O TCTH é indicado em dois a seis %, de pacientes de alto risco, diagnosticados com o subtipo linfócitos T, subtipo B com rearranjo MLL ou com a positividade para o cromossomo Philadelphia (YEOH et al, 2013).

O TCTH serve para restaurar a medula óssea gravemente lesada de um paciente. Acreditava-se que somente poderiam ser doadores aqueles que apresentassem o mesmo tipo de HLA do paciente, geralmente um irmão ou irmã. Entretanto, programas de doadores foram criados para identificar doadores sem parentesco, mas com tipo de tecido compatível, abordagem que requer a triagem de milhares de indivíduos não relacionados de etnia similar (AZEVEDO & RIBEIRO, 2010). Tem acontecido um crescimento dos bancos de doadores voluntários e de sangue de cordão umbilical, porém a possibilidade de se encontrar um doador totalmente compatível para os pacientes brasileiros ainda não é grande e os transplantes realizados com incompatibilidades estão associados com um maior número de complicações, principalmente doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e rejeição. Além disso, ainda encontramos uma taxa de recaída em 35% dos pacientes que realizam TCTH. (MORANDO J et al, 2010)

Atualmente, nas maiorias dos protocolos, as taxas de recidiva ocorrem em torno de 20% dos casos. A taxa de remissão na reindução para estes pacientes varia de 71% a 93%, dependendo do tempo e do local da recidiva (Medula óssea ou extra medular). Em geral, quem apresenta recidiva medular precoce (< de 36 meses do diagnóstico inicial) tem pior prognóstico do que aqueles que apresentam recidiva extra medular ou recidiva tardia ( $\geq$  36 meses do diagnóstico inicial). Embora a maioria dos pacientes possa chegar a uma nova remissão da doença, a taxa de sobrevida prolongada está entre 40 a 50% dos casos. Richard et al, em 2010 demonstrou a análise de pacientes recidivados e sobrevida livre de eventos em 5 anos para recidiva medular isolada de 27% em segunda remissão clínica completa, e 15% em terceira resposta clínica completa .

#### **2.2.6. COMPLICAÇÕES**

Com o desenvolvimento de regimes mais agressivos de quimioterapia para doenças hematológicas, a sobrevida dos pacientes com leucemias agudas

melhorou, chegando a atingir 80% de sobrevida em cinco anos (LIGHTFOOT et al, 2012). No diagnóstico, alguns pacientes podem apresentar alta contagem de glóbulos brancos. Além disso, o ácido úrico, um produto da destruição das células blásticas que ocorre em grande quantidade quando se inicia o tratamento, é excretado pela urina. Caso muitas células sejam destruídas pela terapia, o ácido úrico pode se acumular nos rins, podendo causar insuficiência renal. Por isso, uma medicação chamada alopurinol é administrada para minimizar o acúmulo de ácido úrico no sangue.

A LLA reduz a produção de células sanguíneas normais, pois ocupa espaço na medula óssea, que tem sua produção reduzida também pelo uso da quimioterapia. A intensidade da quimioterapia necessária para destruir as células leucêmicas e levar à remissão da doença acaba diminuindo a produção de glóbulos vermelhos (causando anemia), glóbulos brancos (neutrófilos e monócitos) e plaquetas. Devido a tais quedas, vão ocorrendo algumas das principais complicações da LLA, como a neutropenia febril, que predispõe em 48 a 60% dos pacientes internados o desenvolvimento de infecção (CATTANEO et al, 2008).

Transfusões de plaquetas e glóbulos vermelhos costumam ser eficazes no fornecimento de quantidades suficientes dessas células e, após algumas semanas do término da quimioterapia, as contagens das células sanguíneas voltam ao normal, devido à normatização da hematopoiese. Já no paciente neutropênico, deverá ter maior atenção para os sinais de infecção, devendo receber, então, tratamento imediato. A utilização de fatores de crescimento de colônias de granulócitos e monócitos estimula a produção de glóbulos brancos, podendo reduzir o período de neutropenia e, desta maneira, minimizar o risco de infecção. O uso desta medicação deve ser indicado pela equipe médica que assiste o paciente. (MIRANDA et al., 2002)

A quimioterapia afeta os tecidos que possuem alto índice de renovação celular, como o tecido que reveste a boca, os intestinos, a pele e os folículos do cabelo. Com isso, os pacientes podem apresentar lesões na boca, diarreia e queda de cabelo. As náuseas e vômitos podem ocorrer durante e após a infusão da quimioterapia. Atualmente, há no mercado várias medicações que agem minimizando esses efeitos adversos e podem ser administradas em toda a infusão de quimioterapia. (CATTANEO et al, 2008)

### 2.2.6.1. INFECÇÕES

A infecção é um efeito adverso comum durante o tratamento da LLA na infância, sendo relatada como a principal causa de óbito nos pacientes com leucemias agudas, com destaque para as infecções pulmonares (SILVA & POVALUK, 2000; GABE et al., 2009). É a complicação que mais frequentemente leva a óbito: 0,5% a 1,5% dos pacientes morrem durante a terapia de indução e cerca de 1% a 3% morrem de infecção durante a remissão completa. Infecção pode ocorrer em todas as fases da quimioterapia, porém é mais frequente durante a indução da remissão. Há um maior risco de aparecimento na neutropenia grave, na presença de mucosite, uso de cateter venoso central e é facilitada pela imunodeficiência causada pelo tratamento imunoterápico e pela própria doença (CHRISTENSEN et al, 2005; AFZAL et al, 2009; TANAKA et al, 2009).

Neutropenia é definida através da contagem absoluta de leucócitos, que representa a soma dos segmentados e bastonetes circulantes. A contagem absoluta de leucócitos também pode ser obtida pela multiplicação do número total de glóbulos brancos pelo percentual de polimorfonucleares. A definição de neutropenia varia de acordo com a instituição, mas é tipicamente identificada como uma contagem absoluta de leucócitos inferior a  $1,0 \times 10^9$  /L. Neutropenia severa é definida como contagem de leucócitos abaixo de  $0,5 \times 10^9$  /L ou uma contagem com expectativa de redução a  $0,5 \times 10^9$  /L nas 48 horas seguintes. Neutropenia profunda é considerada como uma contagem de leucócitos inferior a  $0,1 \times 10^9$  /L (FREIFELD et al, 2011).

Os gram negativos são os patógenos que mais frequentemente cursam com bacteremia nos neutropênicos febris, sendo o *Escherichia coli* o microrganismo gram negativo mais isolado. Dentre os gram positivos isolados, o *Staphylococcus aureus* é o mais comum. Nas infecções fúngicas que surgem na neutropenia febril, *Candida albicans* costuma ser o patógeno mais comum. O pulmão e as vias aéreas superiores costumam ser o sítio mais frequente de localização de infecção. Alto índice de suspeição e utilização de antibioticoterapia empírica precoce com cuidados de suporte representam a principal medida na redução da mortalidade desses pacientes (KARANWAL et al, 2013; BISWAL; GODNAIK, 2013).

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 a pele, local de inserção de cateter, cavidade oral,

pulmões, abdome, genitálias e região perianal (KENG; SEKERES, 2013). Para a determinação da escolha da via e duração da antibioticoterapia, deve ser feita uma avaliação de risco para complicação com infecção severa. Pacientes de alto risco são aqueles com neutropenia anterior prolongada (duração maior que sete dias) e profunda (contagem absoluta de neutrófilos inferior a 100 células/mm<sup>3</sup>) e/ou comorbidade importante, como hipotensão, pneumonia, dor abdominal, alteração neurológica. Pacientes de baixo risco são aqueles com neutropenia anterior breve (com menos de sete dias de duração), sem ou com poucas comorbidades. Estes são candidatos a terapia empírica via oral (FREIFELD et al, 2011), mas crianças e adolescentes estão sempre excluídos do grupo de pacientes neutropênicos febris com baixo risco de morte por sepse.

Pacientes de alto risco devem ser internados para terapia empírica intravenosa. Para monoterapia é recomendado o uso de agentes anti-pseudomonas beta-lactâmicos, como cefepime e carbapenem. Outros antimicrobianos, como aminoglicosídeos, fluorquinolonas e/ou vancomicina, podem ser adicionados ao regime inicial para o tratamento de complicações, como hipotensão e pneumonia, ou nos casos de suspeita de resistência. Pacientes de baixo risco devem receber inicialmente doses de antibióticos empíricos via oral, ou intravenosa intra-hospitalar. A terapia empírica via oral recomendada é a da combinação entre a ciprofloxacina com amoxilina e clavulonato (FREIFELD et al, 2011).

Além da infecção, o pulmão pode sofrer outras complicações como infiltração pulmonar pela leucemia (PLI), leucoestase pulmonar e pneumopatia por lise de células leucêmicas. Dessas, a infiltração é a forma mais frequente de envolvimento pulmonar, estando presente na maioria dos pacientes em necropsias, apesar de pequena parte deles ter o diagnóstico de PLI em vida, já que muitos se apresentam com sintomatologia não específica, sem alterações evidentes em exames de imagem, podendo abrir o quadro com insuficiência respiratória grave, caracterizando uma Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) (KAKITANA et al., 2010).

#### **2.2.6.2. ALTERAÇÕES METABÓLICAS**

Alterações metabólicas como a hiperglicemia indicam mau prognóstico nas doenças agudas, aumentando a mortalidade. Os pacientes de LLA são de alto risco para desenvolvimento de hiperglicemia pelo uso de altas doses de corticosteroides e agentes quimioterápicos como a L-Asparaginase. O aumento da glicemia eleva as

taxas de complicações infecciosas principalmente durante o primeiro ano da terapia. Estudos já relataram que 56% das crianças com LLA desenvolveram hiperglicemia no início do tratamento (SONABEND et al., 2009).

Outras alterações metabólicas podem ocorrer durante o tratamento e ainda há poucos estudos sobre o manejo das mesmas. A hipertrigliceridemia pode ocorrer pelo uso de medicamentos para o controle da LLA (RAJA; SCHMIEGELOW; FRANDSEN, 2012). O aumento das transaminases no início do tratamento pode levar a necessidade de redução de doses de quimioterápicos e modificação do tratamento (SEGAL et al., 2010).

### **2.2.7. SOBREVIDA**

Aproximadamente 90% das crianças com câncer residem em áreas onde os recursos de saúde são escassos. Os custos do tratamento de um paciente com leucemia podem chegar a US\$ 16 700 por paciente no Brasil, o que implica em um gasto expressivo, sendo que a efetividade do tratamento ainda permanece baixa nessas áreas economicamente desfavorecidas. (BHAKTA et.al, 2012)

O uso de protocolos terapêuticos definidos por grupos cooperativos nas últimas décadas transformou a leucemia linfóide aguda em uma das doenças mais curáveis na infância. A utilização dos quimioterápicos adequados na forma de protocolos, a melhoria dos cuidados de suporte, maior controle da infecção e dos distúrbios metabólicos têm levado a sobrevida superior a 80% ao longo de 5 anos nos países desenvolvidos (PEDROSA, LINS 2002). Nos países desenvolvidos em torno de 20% das crianças ainda morrem durante os cinco anos posteriores ao diagnóstico. Nos EUA se observa melhora na taxa relativa da sobrevida em cinco anos para todos os tipos de câncer, nas crianças e adolescentes essa taxa passou de 58% no período de 1975 a 1977 para 83% naqueles diagnosticados entre 2002 e 2008 (REBECCA et al., 2013). O conhecimento dos marcadores tumorais pela imunofenotipagem, os avanços da biologia celular, o uso racional das drogas, o tratamento de suporte, a experiência clínica das instituições e o alto nível de participação nos protocolos de pesquisa são alguns dos vários fatores responsáveis por esta melhora (PIZZO & PAPLOCK, 2011; LA VECCHIA et al., 1998; LINET et al., 1999)

Porém nos países em desenvolvimento a situação permanece grave. As taxas de sobrevida não ultrapassam 35%. Acredita-se que se essa diferença se

deva a pouca adesão ao tratamento e à situação socioeconômica. Esses fatores, que são quase desconhecidos nos países desenvolvidos, estão sendo considerados de grande importância para o sucesso do tratamento nos países em desenvolvimento (LIGHTFOOT et al, 2012; MOSTER et al, 2014).

No Brasil, houve também uma melhora significativa da sobrevida, em algumas instituições especializadas. Em estudo realizado em Recife, a sobrevida global em cinco anos cresceu de 32%, durante o período de 1980 a 1989, para 63% entre 1997 a 2002. Durante o primeiro período houve 14% de recaídas e 16% de abandono de tratamento, enquanto no último foi observado 3,3% de recaída e 0,5% de abandono (HOWARD et al., 2004). No Hospital do Câncer de São Paulo observou-se melhora da sobrevida em cinco anos, passando de 13% entre 1975 e 1979 para 55% de 1995 a 1999. Nessa casuística foram incluídos todos os casos admitidos no hospital, inclusive os já tratados e que apresentavam recorrência da doença (DE CAMARGO, 2003).

Em alguns países a introdução de um programa de educação para os pais, com orientações sobre a doença e um aumento no suporte familiar, diminuiu o abandono do tratamento e melhorou a sobrevida dos pacientes, ainda que em níveis muito abaixo do esperado, o que parece confirmar a hipótese da influência dos fatores sócioeconômicos na resposta ao tratamento (MOSTER et al, 2014). Nos adultos, a associação entre o baixo nível socioeconômico e resultados do tratamento inferiores ao esperado já é confirmada, porém essa relação na oncologia pediátrica ainda não está bem esclarecida, necessitando de novos estudos que avaliem todas as implicações e mecanismos envolvidos nessa associação, que possam levar a uma intervenção que permita melhorias na sobrevida das crianças com leucemia linfóide aguda (SUMIT GUPTA, 2014).

A inseparável tríade de fatores sociais, econômicos e nutricionais foi descrita como papel fundamental no prognóstico da criança com leucemia (WALTERS et al., 2004). No Brasil, Viana et al (1995) demonstraram que a desnutrição foi um fator prognóstico independente nas crianças portadoras de LLA. Não houve relação entre a sobrevida e o estado nutricional da criança em um grupo de pacientes do nordeste do Brasil e em El Salvador, sendo que estes apresentavam níveis séricos diminuídos de zinco e de cobre (PEDROSA, 2000). Alterações citogenéticas das crianças brasileiras são semelhantes às de outras populações, não sendo, portanto, um fator

responsável pelos diferentes prognósticos (SILVA, 2002).

Um dos fatores que poderia interferir nas taxas de sobrevida é o abandono do tratamento, que está relacionado com a cultura e status socioeconômico do paciente e sua família. Conforme Pedrosa relata em 2002

*“A ideia do atendimento global, na qual a estratégia do tratamento é de atender a família como um todo e não somente as crianças doentes, oferecendo suporte psicológico e socioeconômico para que o tratamento possa ser realizado, com percentuais cada vez menores de abandono, faz parte desse conjunto de avanços que tem permitido ser a LLA uma doença cada vez mais curável.”*

### 2.3. REFERÊNCIAS

AFZAL S, ETHIER M-C, DUPUIS LL, TANG L, PUNNETT AS, RICHARDSON SE, ALLEN U, ABLA O, SUNG L. Risk Factors for Infection-Related Outcomes During Induction Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **Pediatric Infectious Disease**; 28: 1064–1068. 2009.

ALMEIDA T. J. B. AVANÇOS E PERSPECTIVAS PARA O DIAGNÓSTICO DA LEUCEMIA LINFÓIDE aguda. **Candombá – Revista Virtual**, v. 5, n. 1, p. 40-55, jan – jun 2009

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA (ABRALE). O que é leucemia. Disponível em: <http://www.abrale.org.br/doencas/leucemia/index.php>. Acesso em: 23 nov. 2014.

BARBOSA, Lupoli CMP et al. Manifestações músculo-esqueléticas como apresentação inicial das leucemias agudas na infância. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 78, n. 6. p. 481-484, nov./dez. 2002.

BHAKTA N, MARTINIUK ALC, GUPTA S, HOWARD S. The cost-effectiveness of treating pediatric cancer in developing countries: case-study approach using acute lymphocytic leukaemia in Brazil and Burkitt lymphoma in Malawi. **Archives of Disease in Childhood**. Feb;98(2):155-60. 2013.

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

BORTOLHEIRO TC. Classificação morfológica das síndromes mielodisplásicas: da classificação Franco-Americana-Britânica (FAB) à classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). **Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia**; 28(3): 194-7, 2006.

BRAND, H. et al. Leucemia de células T do adulto. **Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v.31, n.5, 2009.

CATTANEO C, QUARESMINI G, CASARI S, CAPUCCI MA, MICHELETTI M, BORLENGHI E, et al. recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**; 61:721-8. 2008.

CAZÉ, M. O., BUENO, D., SANTOS, M. E. F. Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. **Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, 30(1), 5-12, 2010.

CHRISTENSEN MS, HEYMAN M, MOTTONEN M, et al. Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992–2001. **British Journal of Haematology**;131(1):50–8. 2005.

CORNELL, R.F.; PALMER, J. Adult acute leukemia. *Disease-a-month* ;58(4):219-239. 2012.

DE CAMARGO B. **Sobrevida e mortalidade da criança e adolescente com câncer: 25 anos de experiência em uma instituição brasileira** [Tese]. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2003.

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

ESPARZA SD AND SAKAMOTO KM, Topics in Pediatric Leukemia – Acute Lymphoblastic Leukemia **MedGenMed**. 2005; 7(1): 23. Published online Feb 25, 2005.

FARIAS, M. G.; BIERMANN, M. B. Análise morfológica, imunofenotípica e molecular na identificação da leucemia megacariocítica aguda (LMA-M7). **Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 4, p. 387-393, out./dez. 2007.

FARIAS, M. G.; CASTRO, S. M. de. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, n. n. 02, p. 91-98, 2004.

FETT-CONTE, AGNES C. et al. Estudo cromossômico no sangue periférico de pacientes com diferentes tipos de leucemia do Hospital de Base, São José do Rio Preto-SP. **Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 22, n. 3, p.374-386, set./dez. 2000.

FIELDING, A. The Treatment of Adults with Acute Lymphoblastic. **Leukemia. Hematology**. 381-389. 2008.

FOÁ, R.; CHIARETTI, S.; GNARINI, A.; VITALE, A. Adult acute lymphoblastic leukemia. . **Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia**.; v. 31, n.2, p41-47; 2009.

FREIFELD AG, BOW EJ, SEPKOWITZ KA, 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. **Clinical Infectious Diseases**; v.52: p56–93. 2011.

GABE C, ALMEIDA DR, SIQUEIRA LO. Avaliação de eventos infecciosos oportunistas em crianças portadoras de leucemias. **Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia**; v.31,n.2, p74-79; 2009.

GATTA, G. et al. Survival and cure trends for European children, adolescents and young adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia from 1982 to 2002. **Haematologica**; v. 98(5). 2013.

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

HAMERSCHLAK, Nelson. Leucemia: fatores prognósticos e genética. **Jornal Pediatria**. (Rio de Janeiro); v.84; n.4; suppl.0 Porto Alegre Aug. 2008

HAMERSCHLAK, Nelson. Manifestações reumáticas associadas a doenças oncohematológicas. **Einstein**, São Paulo, v. 6, supl. 1, p. S89-S97, set. 2008.

HOWARD SC, PEDROSA M, LINS M, PEDROSA A, PUI CH, RIBEIRO RC, et al. Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. **JAMA**.; v291(20): p2471-5; 2004.

HOWLADER N, NOONE AM, KRAPCHO M, GARSHELL J, NEYMAN N, ALTEKRUSE SF ET AL. (eds) SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. National Cancer Institute: Bethesda, MD, 2014. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/based](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/based) visitado em novembro de 2014.

IBAGY A, SILVA D.B.; SEIBEN J.; ANA P.F.F. WINNESHOFER; TATIANA E.J.B., et al. Leucemia linfoblástica aguda em lactentes: 20 anos de experiência; **Jornal de Pediatria**. (Rio J.); v.89; n.1 Porto Alegre; Jan./Feb. 2013

INABA, H., GREAVES, M., MULLIGHAN, C. G. Acute lymphoblastic leukaemia. **The Lancet**, v. 381, n. 9881, p. 1943-1955, 2013.

INCA - Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. / **Instituto Nacional de Câncer**. – Rio de Janeiro: INCA, 2008. 220

INCA - Instituto Nacional de Câncer. Estimativa de 2014. Incidência de cancer no Brasil. Ministério da saúde, Rio de Janeiro, Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2013/apresentacao-estimativa-2014.pdf>>. Acesso em: 12 dez. 2014.

JEHA S; PUI C-H. Risk-adapted treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Hematology/Oncology Clinics of North America**; v.23(5); p.973-90. 2009.

KAKIHANA, K.; OHASHI, K.; AKIYAMA. Pulmonary complications caused by acute leukemia. **Journal of Coagulations Disorder**, 2010.

KARANWAL AB, PARIKH BJ, GOSWAMI P, PANCHAL HP, PAREKH BB, PATEL KB. 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 Journal of Medical and Paediatric Oncology**; v34; p85-8. 2013.

KENG MK, SEKERES MA; Febrile Neutropenia in Hematologic Malignancies. **Current Hematologic Malignancy Reports**, Volume 8, Issue 4, pp 370-378; December 2013.

KOKA, A. et al. A 17-year experience with ALL-BFM protocol in acute lymphoblastic leukemia: Prognostic predictors and interruptions during protocol. *Leukemia Research* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2014.03.016>

KOTECHA, R S; GOTTARDO, N G; KEES, U R; COLE, C H.; The evolution of clinical trials for infant acute lymphoblastic leukemia. **Blood Cancer Journal**; v.11; 4; e200. 2014.

LA VECCHIA C, LEVI F, LUCCHINI F, LAGIOU P, TRICHOPOULOS D, NEGRI E. Trends in childhood cancer mortality as indicators of the quality of medical care in the developed world. **Cancer**; v.83(10); p.2223-7. 1998.

LAURA VM, Jaime-Pérez JC, MARTINÉZ MR, Llano OG, Almaguer DG. A leucemia linfoblástica aguda pode se apresentar na infância como anemia aplástica: relato de dois casos. **Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia**; v.34(n.2): p.165–167. 2012.

LEAL, C.H.S; WÜNSCH FILHO, V. Mortalidade por leucemias relacionada à Industrialização. **Revista Saúde Pública**; v.36(4); p.400-8; 2002.

LEITE EP et al. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. **Revista Brasileira Saúde Materno Infantil**, Recife, v.7 (4): p.413-421, out. / dez., 2007.

LICÍNIO, M.A.; SANTOS DA SILVA, M.C. Importância da detecção das mutações no gene FLT3 e no gene NPM1 na leucemia mielóide aguda – Classificação da Organização Mundial de Saúde 2008. **Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia**; v32(6): p476-481; 2010.

LIGHTFOOT TJ, JOHNSTON WT, SIMPSON J, SMITH AG, ANSELL P, CROUCH S, ROMAN E, KINSEY SE. Survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: the impact of social inequality in the United Kingdom. **European Journal of Cancer**; v.48(2); p.263-9. Jan. 2012.

LINET MS, RIES LAG, SMITH MA, TARONE RE, DEVESA SS. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. **Journal of the National Cancer Institute**; v91(12); p1051-8 1999.

MACMILLAN ML, DAVIES SM, NELSON GO, CHITPHAKDITHAI P, CONFER DL, KING RJ, et al. Twenty years of unrelated donor bone marrow transplantation for pediatric acute leukemia facilitated by the National Marrow Donor Program. **Biology Blood Marrow Transplant**; v14(9 Suppl); p16-22. 2008.

MIRANDA, R. P. A.; ROCHA, R. P.; JÚDICE, M. O.; ALVES, E.; TUBINO, P. Neutropenia febril : experiência do serviço de oncologia pediátrica do centro de cirurgia pediátrica do hospital universitário da universidade de Brasília. **Brasília Médica**, v.39, n.1-4, p.16-21, 2002.

MORANDO J et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas em crianças e adolescentes com leucemia aguda. Experiência de duas instituições brasileiras. **Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia**; v32(5): p350-357; 2010.

MOREIRA-FILHO, CARLOS ALBERTO; OKAMOTO, OSWALDO KEITH. Medicina

genômica e prática clínica. **Einstein**, São Paulo, v. 2, n. 3, p. 235-236, jun. 2004.

MOSTER S, WILSON JA, GALETTA SL, BALCER LJ. The King-Devick (K-D) test of rapid eye movements: a bedside correlate of disability and quality of life in MS. **Journal of the Neurological Sciences**; v343(1-2); p105-9. Aug 2014.

NAOUM, Paulo C. Avanços tecnológicos em hematologia laboratorial. **Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 23, n. 2, p. 15-23, maio/ago. 2001.

NORONHA, E.P. et al. Immunophenotypic characterization of acute leukemia at public oncology reference Center in Maranhão, northeastern Brazil. **São Paulo Medical Journal**: v129(6); p392-401; 2011;

OLIVEIRA, BM; DINIZ, MS; VIANA, MB. Leucemias agudas na infância. **Revista Medicina Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 14, n. 1, supl. 1, p. S33-S39, 2004.

ORFAO A, SCHMITZ G, BRANDOB, RUIZ-ARGUELLES A, BASSOG, BRAYLAN, R, ROTHE G, LACOMBE F, LANZA F, PAPA S, LUCIO P. Clinically Useful Information Provided by the Flow Cytometric Immunophenotyping of Hematological Malignancies: Current Status and Future Directions. **Clinical Chemistry**; v45(10); p1708-1717, 1999.

PEDROSA F, BONILLA M, LIU A, SMITH K, DAVIS D, RIBEIRO RC, WILIMANS JA. Effect of malnutrition at the time of diagnosis on the survival of children treated for cancer in El Salvador and Northern Brazil. **Journal of Pediatric Hematology-Oncology**; v22(6); p502-6; 2000.

PEDROSA F., LINS M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. **Revista brasileira de saúde materno infantil**, Recife, v2 (1): p63-68, jan/abril, 2002.

PIZZO PA, POPLACK DG. Principles and practice of pediatric oncology. 6a edition, **Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins**; 2011.

PUI CH, CAMPANA D. New definition of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**; v14; p783–785; 2000.

PUI CH; EVANS W.; Acute Lymphoblastic Leukemia. **New England Journal of Medicine**, v.339, p.605-615; 1998.

QADIR M, BARCOS M, STEWART CC, SAINT SNJ, FORD LA, BAER MR. Routine Immunophenotyping in Acute Leukemia: Role in Lineage Assignment and Reassignment. **Cytometry Part B** 70B; p329-334, 2006.

QURESHI, AK, HALL GW, Leukaemias: a review; **Paediatrics and Child Health**; v.23, I11; p461–466; November 2013

RAINER J, PLONER C, JESACHER S, PLONER A, EDUARDOFF M, MANSHA M, WASIM M, PANZER-GRÜMAYER R,TRAJANOSKI Z, NIEDEREGGER H, KOFLER R. Glucocorticoid-regulated microRNAs and mirtrons in acute lymphoblastic

leukemia. **Leukemia**; v23(4); p746-52; Apr. 2009.

RAJA, R.A.; SCHMIEGELOW, K.; FRANDSEN, L. Asparaginase-associated pancreatitis in children. **British Journal of Haematology**; v159, p18–27. 2012.

REBECCA SIEGEL MPH, DEEPA NAISHADHAM MA, AHMEDIN JEMAL DVM. Cancer statistics, 2013. **CA: A Cancer Journal for Clinicians** Volume 63, Issue 1, pages 11–30, January/February 2013.

RICHARD H. KO, LINGYUN JI, PHILLIP BARNETTE, BRUCE BOSTROM, RAYMOND HUTCHINSON, ELIZABETH RAETZ, NITA L. SEIBEL, CLARE J. TWIST, ELENA ECKROTH, RICHARD SPOSTO, PAUL S. GAYNON, AND MIGNON L. LOH. Outcome of Patients Treated for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: A Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium Study; **Journal of Clinical Oncology**. v28(4). February 2010.

RIES LAG, SMITH MA, GURNEY JG, EDS. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975–1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub. No. 99-4649.

SANDLER, D.P.; ROSS, J.A. Epidemiology of acute leukemia in children and adults. **Seminars in Oncology**; v24(1); p3-16; 1997.

SCHRAPPE M, REITER A, RIEHM H. Cytoreduction and prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Journal of Clinical Oncology**; v14; p2403- 2406. 1996.

SEGAL I, RASSEKH SR, BOND MC, SENGER C, SCHREIBER RA. Abnormal liver transaminases and conjugated hyperbilirubinemia at presentation of acute lymphoblastic leukemia. **Pediatric Blood Cancer**; v55(3); p434-9. Sep 2010.

SHAFFELL, R.; SIMÕES, B.P. Leucemia Linfoblástica Aguda Filadélfia positiva. **Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia**; v30(Supl. 1); p52-58. 2008.

SILVA, D.B.; POVALUK, P. Epidemiologia das leucemias em crianças de um centro de referência estadual. **Arquivos Catarinenses de Medicina**; v29; p1-4. 2000.

SILVA ML, ORNELLAS DE SOUZA MH, RIBEIRO RC, LAND MG, BOULHOSA DE AZEVEDO AM, VASCONCELOS F, et al. Cytogenetic analysis of 100 consecutive newly diagnosed cases of acute lymphoblastic leukemia in Rio de Janeiro. **Cancer Genetics and Cytogenetics**. v137(2); p85-90. 2002.

SONABEND RY, MCKAY SV, OKCU MF, YAN J, HAYMOND MW, MARGOLIN JF. Hyperglycemia during induction therapy is associated with poorer survival in children with acute lymphocytic leukemia. **Journal of Pediatrics**; v155; 2009.

SUMIT GUPTA, MARTA WILEJTO, JASON D. POLE, ASTRID GUTTMANN, AND LILLIAN SUNG. Low Socioeconomic Status Is Associated with Worse Survival in Children with Cancer: A Systematic Review. **PLoS One**.; v9(2): e89482. 2014.

TANAKA F, GOTO H, YOKOSUKA T, YANAGIMACHI M, KAJIWARA R, NARUTO T, NISHIMAKI S, YOKOTA S. Suppressed neutrophil function in children with acute lymphoblastic leukemia. **International Journal of Hematology**. v90; p311–317; 2009.

VIANA MB, MURAO M, RAMOS G, OLIVEIRA HM, DE CARVALHO RI, DE BASTOS M, ET AL. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. **Archives of Disease in Childhood**.; v71(4): p304-10. 1994.

VILLELA LP, WISINTEINER SC. Protocolo de leucemias agudas de adulto. **Revista Técnico-Científica do Grupo Hospitalar Conceição**; v14(1/2): p19-22. 2001.

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 Oncology**; v14: e508–23. 2013.

W AZEVEDO & MCC RIBEIRO. Fontes de células-tronco hematopoiéticas para transplantes, Medicina, Ribeirão Preto, Simpósio: **TRANSPLANTE DE MEDULA OSSEA – 2ª Parte** 33: 381-389, out./dez. 2000

WALTERS TR, BUSHORE M, SIMONE J. Poor prognosis in Negro children with acute lymphoblastic leukemia. **Cancer**; v29 (1): p210-4. 1972.

ZANICHELLI, M.A.;COLTURATO,V.R.; SOBRINHO, J. Indicações em transplante de células-tronco hematopoéticas em pacientes adultos com leucemia linfóide aguda. **Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia**; v32 (Supl. 1); p54-60; 2010.

ZERBINI MCN, SOARES FA, VELLOSO EDRP, CHAUFAILLE ML, PAES RP: Classificação da Organização Mundial da Saúde para tumores dos tecidos hematopoético e linfóide. 4ª edição, 2008- principais modificações introduzidas em relação à 3 edição,2001. **Revista da Associação Médica Brasileira**; v57(1); p66-73; 2011.

### **3. REGRAS PARA PUBLICAÇÃO**

---

## ***PLOS Medicine* Guidelines for Authors**

Detailed below are guidelines for authors about the journal, open access, the editorial process, and production process. We also provide checklists for submitting manuscripts for the first time, submitting revised manuscripts, and detailed figure guidelines.

### **3.1. ABOUT PLOS MEDICINE**

PLOS Medicine is the leading open-access medical journal, providing an influential venue for outstanding research and commentary on the major challenges to human health worldwide. We publish articles relevant to clinicians, policymakers, and researchers across a range of settings that address the major biological, environmental, social, and political determinants of health. The editors make decisions on submissions based upon their potential to directly and substantially inform clinical practice or health policy, and their relevance to our international audience. Articles given highest priority for publication are those that address conditions or risk factors that cause the greatest losses in years of healthy life and quality of life worldwide. We aim to publish work that adheres to the highest standards of methodology, ethics, and reporting.

PLOS Medicine also seeks to publish articles in the area of translational medicine that provide substantial, novel mechanistic insights into disease processes, with potential implications for clinical care. Additionally PLOS Medicine considers articles on topics relating to the integrity and ethics of the research enterprise; the practice of medicine; and the application of research to practice to fall within its scope.

Research submitted to PLOS Medicine should be timely and searches that form the basis of systematic reviews and meta-analyses should be up to date. If original research is older than three years the author should address the applicability of the data to the present, why the data are still relevant, and why the data were not published earlier.

For further information, see <http://www.plosmedicine.org/static/information>.

### **3.2. OPEN ACCESS**

PLOS applies the Creative Commons Attribution (CC BY) license to all works we publish. Under the CC BY license, authors retain ownership of the copyright for their article, but authors allow anyone to download, reuse, reprint, modify, distribute,

and/or copy articles in PLOS journals, so long as the original authors and source are cited. No permission is required from the authors or the publishers.

### **3.3. PUBLICATION FEES**

To provide Open Access, PLOS uses a business model to offset expenses—including those of peer review management, journal production and online hosting and archiving—by charging a publication fee to the authors, institutions or funders for each article published.

Publication fees vary by journal and are payable for articles upon acceptance.

PLOS believes that lack of funds should not be a barrier to Open Access publication. Since its inception, PLOS has provided individual fee support and institutional fee support programs. The current offering includes:

#### **PLOS Global Participation Initiative (Low- and Middle-Income Country Assistance)**

Authors' research which is funded primarily (50% or more of the work contained within the article) by an institution or organization from eligible low- and middle-income countries will receive partial (group 2 countries) or full (group 1 countries) fee funding paid by the PLOS Global Participation Initiative (GPI). Group 2 PLOS GPI country authors who need to request additional support should apply for PLOS Publication Fee Assistance instead of the PLOS GPI.

#### **PLOS Publication Fee Assistance (PFA)**

Publication Fee Assistance is intended for authors who demonstrate financial need. Information about an applicant's application status for fee assistance will not be disclosed to journal editors or reviewers. PLOS publication decisions will continue to be based solely on editorial criteria.

#### **PLOS Institutional Fee Support Program**

PLOS currently offers an institutional program to support Open Access scientific publishing. Participating institutions have arrangements with PLOS to administer payment for full publication fees for their institutions' authors. To be eligible, authors must be a corresponding author affiliated with the institution or agency in the Institutional Account Program (fully paid or restricted). (Special note to

UK authors — certain institutions will restrict payment to cover for Wellcome Trust and RCUK research grant recipients only.) Authors who need to request additional support should apply for PLOS PFA.

### **Additional External Funds**

Authors may also be eligible for direct funding from their institution or funder, which may be different from the PLOS Institutional program. See additional Open Access funds for examples. To confirm amounts and details of funding and eligibility, contact the organization as indicated.

### **3.4. CRITERIA FOR PUBLICATION**

Within the scope of the journal as noted above, manuscripts should represent a substantial advance in medical science or medical practice in terms of:

- Originality and novelty
- Importance to researchers or practitioners in the field
- Interest for researchers or practitioners outside the field
- Rigorous methodology with conclusions justified by the evidence presented
- Adherence to the highest ethical standards

### **3.5. PRESUBMISSION INQUIRIES**

It is essential that authors submit a presubmission inquiry before submitting a full paper. Presubmission inquiries allow authors to quickly find out whether their paper is likely to be broadly suitable for PLOS Medicine. To submit a presubmission inquiry please log on or register at our online submission site. Click the link "Submit New Manuscript" and select "Presubmission Inquiry". You will need to enter an abstract (the Research Article study abstract or a brief description of the work for Magazine content) and a cover letter with references explaining why you think the work is appropriate for PLOS Medicine.

The title should be a clear description of the paper's content. For randomized controlled trials, systematic reviews/meta-analyses, and often other types of studies, the subtitle should include the study design.

For Research Article presubmissions, the abstract should be divided into sections: Background, Methods and Findings, Conclusions. It should contain all of the following elements, except for items in square brackets, which are only needed

for some study types. For other article types please just submit a short summary paragraph or bullet points.

## **Background**

This section should describe clearly the rationale for the study. The final sentence should state the specific study hypothesis and/or study objectives.

## **Methods and Findings**

Describe the study participants or what was studied (e.g., patient population, cell lines; be as specific as possible, including numbers studied).

Describe the study design, intervention if applicable, main methods used, primary outcome measure(s), and length of follow up if applicable.

Describe what was primarily being assessed e.g. primary outcome measure and, if appropriate, over what period.

[If appropriate, include how many participants were assessed out of those enrolled. For survey research research, include the response rate.]

[If critical to the understanding of the paper, describe how results were analyzed, i.e., which specific statistical tests were used.]

For the main outcomes provide a numerical result if appropriate (it nearly always is) and a measure of its precision (e.g. 95% confidence interval).

Describe any adverse events.

Describe the main limitations of the study.

## **Conclusions**

Provide a general interpretation of the results with any implications supported by the research and important recommendations for future research.

[For a clinical trial provide any trial identification numbers and names (e.g., trial registration number, protocol number or acronym).]

Our median time from Presubmission inquiry to decision is 3 calendar days. However, if you do not receive a response in 1 week please contact +44 1223 442814 (UK office) or +1 415 568 4503 (US office) or e-mail plosmedicine [at] plos.org.

### **3.6. OVERVIEW OF EDITORIAL PROCESS**

Our aim is to provide all authors with an efficient, courteous, and constructive editorial process. To achieve its required level of quality, PLOS Medicine is highly selective in the manuscripts that it publishes and rejection rates are high. To ensure the fairest and most objective decision-making, the editorial process is run as a partnership between the PLOS Medicine professional editors and the editorial board, which comprises leaders in all fields of medicine.

Full-length submitted manuscripts will be assigned to one of the PLOS Medicine professional editors. If the paper is deemed to be within the scope of the journal with regard to content and of adequate quality standard, an academic editor with expertise in the relevant area, usually one of our editorial board, is then also assigned to the paper. The editor and editorial board member will promptly assess the manuscript and will decide if it is likely to meet the requirement of providing a major advance in a particular field and describing a sufficient body of work to support that claim; if so, it will be sent for external peer review.

#### **3.6.1 PEER REVIEW**

All articles, with the exception of Editorials and some Perspectives, are externally peer reviewed before a final decision is made about acceptance for publication. Expert reviewers are asked to assess the technical and scientific merits of the work. Where relevant, work presented in a manuscript undergoes a rigorous review of the statistical methods used. PLOS Medicine encourages open (non-anonymous) peer-review. As a default, authors receive the reviewers' names along with the comments. If reviewers do not wish to have their name revealed, they can request that their review be anonymous and we honor that request.

Upon submission of a manuscript, authors are asked if they wish to exclude any specific academic editors or reviewers from the peer review of their article. The editorial team will respect these requests so long as this does not interfere with the objective and thorough assessment of the article. See the relevant guidelines for reviewers and more general information on PLOS' policy regarding competing interests.

Once all reviews have been received and considered by the professional and academic editors, a decision letter to the author is drafted.

### **3.6.2 EDITORIAL DECISIONS**

Several types of decisions are possible. If after peer review a manuscript is considered potentially appropriate for PLOS Medicine, a major revision is generally requested. A minor revision is generally requested as a final step before acceptance. Manuscripts that are rejected generally do not fit the criteria outlined above in terms of originality, importance to the field, cross-disciplinary interest, or sound methodology.

Revised manuscripts will be assessed by a professional editor and the same academic editor. Manuscripts that undergo major revision may require re-review or additional statistical review. There is no guarantee of acceptance after major revision.

Upon acceptance, the manuscript enters our production system. Articles are generally published within 5-6 weeks of the date of final acceptance as part of the weekly issue.

### **3.6.3 APPEALS OF DECISIONS**

There are two major reasons why we consider articles to not be appropriate for publication in PLOS Medicine:

1. The article is not broadly felt to be an appropriate topic for the journal, e.g., not a sufficient advance, or too specialized. We are often able to identify such papers at the presubmission inquiry stage, although sometimes we need to invite the full paper in before making that judgment. We normally aim to make such decisions quickly and without external advice so that authors can seek publication elsewhere. However, the lack of an adequate level of advance sometimes only becomes clear after we have obtained in-depth reviews. We may suggest other PLOS journals for these articles.
2. The topic of the article is potentially of interest but, through either editorial or peer review, substantial methodological concerns are identified such that even after revision the article is unlikely to be appropriate for PLOS Medicine.

If you wish to appeal a decision you should contact the editor who handled the presubmission inquiry or full manuscript, explaining in detail your reasons for the appeal.

All appeals will be discussed with at least one other editor. If those editors do not agree the appeal will be discussed at a full editorial meeting. We may or may not then seek external advice on the appeal.

We do not consider second appeals.

### **3.7. ARE YOU READY TO SUBMIT YOUR MANUSCRIPT?**

We have provided an author checklist to help you prepare your materials for submission and to make the online submission process as straightforward as possible. Please review the list carefully before submitting your article.

If you are submitting a revised manuscript you will have been given substantial guidance by the editors. We have provided a checklist for revised manuscripts.

Text files can be submitted for review in the following formats: DOC, DOCX, RTF or PDF. Any articles that have been prepared in LaTeX will be accepted for review, but only in PDF format. After acceptance, only text files (RTF, DOC, DOCX, OR LaTeX) of the revised manuscript can be accepted for use in the pre-production and copyediting processes. Equations should not be un-editable graphic objects.

Graphics files can be submitted as EPS or TIFF files. If possible, please label all figures using Times Roman or another serif font. Please read the Guidelines for Figure Preparation before submitting figures.

Supporting Information, which are files that contain data or information ancillary to the main text of the article, should follow the Supporting Information guidelines.

### **3.8. COVER LETTER**

Please include a cover letter explaining why the manuscript is suitable for publication in PLOS Medicine. Address the following questions: Why will your paper inspire researchers or clinicians, and how will it improve patient care or public health, or drive the understanding of disease forward?

### **3.9. SUPPORTING DOCUMENTATION AND MATERIALS REQUIRED AT SUBMISSION**

PLOS Medicine is committed to the highest ethical standards in medical research. Accordingly, we ask authors to provide specific information regarding ethical treatment of research participants, patient consent, patient privacy, protocols,

authorship, and competing interests. We also ask that reports of certain specific types of studies adhere to generally accepted standards. Our requirements are based on the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, issued by the International Committee for Medical Journal Editors, and are provided below. See the Supporting Information Guidelines for more details about our requirements for supporting information and multimedia files.

### **3.9.1 HUMAN AND ANIMAL RESEARCH**

All research involving humans and animals must have been approved by the authors' institutional review board or equivalent committee(s), and that board must be named by the authors in the manuscript. For research involving human participants, informed consent must have been obtained or the reason for lack of consent explained, and all clinical investigations must have been conducted according to the principles expressed in the "Declaration of Helsinki". The Methods section of the paper must state whether informed consent was written or oral. If informed consent was oral, it must be stated in the paper: (a) why written consent could not be obtained, (b) that the IRB approved the use of oral consent, and (c) how oral consent was documented.

Authors may be required to submit, on request, a statement from the research ethics committee or institutional review board indicating approval of the research. We also encourage authors to submit a sample of a patient consent form, and may require submission in particular instances.

For studies involving humans categorized by race/ethnicity, age, disease/disabilities, religion, sex/gender, sexual orientation, or other socially constructed groupings, authors should, as much as possible,

- Make explicit their methods of categorizing human populations;
- Define categories in as much detail as the study protocol allows;
- Justify their choices of definitions and categories, including for example whether any rules of human categorization were required by their funding agency;
- Explain whether (and if so, how) they controlled for confounding variables such as socioeconomic status, nutrition, environmental exposures, etc.

In addition, outmoded terms and potentially stigmatizing labels should be changed to more current, acceptable terminology. For example, "white" should be

used rather than “Caucasian” and “patients with cancer” should be used rather than “cancer patients” or “cancer victims”.

PLOS Medicine publishes few animal studies but will consider animal studies of two kinds:

1. Translational studies that establish a novel explanatory mechanism for a significant clinical problem, to an extent that will directly inform specific clinical approaches. Such papers must include or refer to human data that is sufficiently compelling to establish clinical relevance of the animal model.
2. Models relevant to the treatment or prevention of major health problems, in which the interventions cannot be tested in humans for ethical reasons, but will provide compelling justification for specific changes in the design of subsequent clinical trials.

All animal work must have been conducted according to relevant national and international guidelines. In addition, PLOS Medicine requires that animal research follows the ARRIVE guidelines. In accordance with the recommendations of the Weatherall report, "The use of non-human primates in research", we specifically require authors to include details of animal welfare and steps taken to ameliorate suffering in all work involving non-human primates. The institution that approved the study must be named, and it must be stated in the paper that the study was conducted adhering to the institution's guidelines for animal husbandry.

### **3.9.2 PATIENT PRIVACY AND INFORMED CONSENT FOR PUBLICATION**

Our human participant policy conforms to the Uniform Requirements of the International Committee of Medical Journal Editors:

*"Patients have a right to privacy that should not be infringed without informed consent. Identifying information should not be published in written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and the patient (or parent or guardian) gives written informed consent for publication. Informed consent for this purpose requires that the patient be shown the manuscript to be published.*

*Complete anonymity is difficult to achieve, and informed consent for publication should be obtained if there is any doubt. If data are changed to protect*

*anonymity, authors should provide assurance that alterations of the data do not distort scientific meaning.*

*When informed consent has been obtained it should be indicated in the published article."*

For papers that include identifying information, or potentially identifying information, authors must download the Consent Form for Publication in a PLOS Journal from our Web site, which the patient, parent or guardian must sign once they have read the paper and been informed about the terms of PLOS open-access license. (This license means that the images and text we publish online become available for any lawful purpose). Once authors have obtained the signed consent form, it should be filed securely in the patient's case notes and the article submitted to the PLOS Journal should include this statement indicating that specific consent for publication was obtained: "The patients in this manuscript have given written informed consent (as outlined in the PLOS consent form) to publication of their case details."

Download "Consent Form for Publication":

- English
- French
- Portuguese
- Spanish

### **3.9.3 MATERIALS REQUIRED FOR THE SUBMISSION OF SPECIFIC STUDY TYPES**

Authors must check the EQUATOR Network site for any reporting guidelines that apply to the particular study design and ensure they include any required supporting information recommended by the relevant guidelines.

#### **a. Clinical Trials**

We follow the WHO definition of a clinical trial (see <http://www.who.int/ictrp/en/>):

*"A clinical trial is any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes. Interventions include but are not restricted to drugs, cells and other biological products, surgical procedures, radiologic*

*procedures, devices, behavioural treatments, process-of-care changes, preventive care, etc."*

PLOS Medicine requires that all trials be registered and, as of August 13, 2013, supports the position of the AllTrials.net Initiative that trials that are registered after the trial commences or retrospectively will be considered (see the blog post for more details). For all trials, authors are asked to provide the trial registration information and to register their trial in an approved registry. For trials that were registered after the trial began or retrospectively, authors are asked to provide the following information:

- The trial registration information (or indicate that registration is in process)
- The reason for late registration, explained within the Methods section
- A statement in which all authors affirm that any trials on the same or a related drug or intervention they're involved in are registered, and provide (either as part of the statement or in the supplementary information) links to the published versions of the trials or the registration numbers. This statement will be published in the Methods section.

The editors reserve the right to inform authors' institutions or ethics committees about unregistered trials that have been carried out. Authors will also be asked to submit an accurate summary of the trial's results to the relevant registry (if there is such a mechanism) within a year of study completion or at the time of publication, whichever is the earliest.

Authors of trials must adhere to the CONSORT reporting guidelines appropriate to their trial design. Please check the CONSORT statement Web site for information on the appropriate guidelines for specific trial types. Before the paper can undergo peer review, authors must: 1) provide in the manuscript the trial registry, trial registration number, and IRB, and 2) provide a copy of the trial protocol (or a link to an open access version of the protocol) and a completed CONSORT checklist as supporting files (these documents will also be published alongside the paper, if accepted). The CONSORT flow diagram must be included as Figure 1. Any deviation from the trial protocol must be explained in the paper. Authors must explicitly discuss informed consent in their paper, and PLOS reserves the right to request a copy of the patient consent form. Information on statistical methods or participants beyond what is indicated in the CONSORT statement should be reported in the Methods section.

PLOS supports the public disclosure of all clinical trial results, as mandated, for example, by the FDA Amendments Act, 2007. For trials in registries that permit posting of trial results, PLOS Medicine requires that an accurate summary of the trial's results be submitted to the relevant registry (if there is such a mechanism) within a year of study completion or at the time of publication, whichever is the earliest.

#### **b. Systematic Reviews and Meta-Analyses**

Reports of systematic reviews and meta-analyses must adhere to the PRISMA Statement or alternative guidelines appropriate to the study design, and include the completed checklist and flow diagram to accompany the main text. Authors must complete the appropriate reporting checklist not only with page references, but also with sufficient text excerpted from the manuscript to explain how they accomplished all applicable items. Blank templates of the checklist and flow diagram can be downloaded from the EQUATOR website. Abstracts should follow PRISMA for Abstracts, using the PLOS abstract format. Authors must also state within the Methods section of their paper whether a protocol exists for their systematic review, and if so, provide a copy of the protocol as supporting information. The journal supports the prospective registration of systematic reviews. Authors whose systematic review was prospectively registered (e.g., in a registry such as PROSPERO) should provide the registry number in their abstract. Registry details and protocols will be made available to editors and reviewers, and included with the paper if the report is ultimately published.

PLOS Medicine does not publish narrative reviews except as part of invited Collections.

#### **c. Diagnostic Studies**

Reports of studies of diagnostic accuracy must adhere to the STARD requirements or alternative guidelines appropriate to the study design (see the EQUATOR website) and include a completed checklist as supporting information. Authors must complete the appropriate reporting checklist not only with page references, but also with sufficient text excerpted from the manuscript to explain how they addressed all applicable items.

#### **d. Observational Studies**

For observational studies, including case control, cohort, and cross-sectional studies, authors must adhere to the STROBE Statement or alternative guidelines appropriate to the study design (see the EQUATOR website) and include a completed checklist as supporting information. Authors must complete the appropriate reporting checklist not only with page references, but also with sufficient text excerpted from the manuscript to explain how they addressed all applicable items.

For observational studies, authors are required to clearly specify (a) What specific hypotheses the researchers intended to test, and the analytical methods by which they planned to test them; (b) What analyses they actually performed; and (c) When reported analyses differ from those that were planned, authors must provide transparent explanations for differences that affect the reliability of the study's results. If a prospective analysis plan (from the study's funding proposal, IRB or other ethics committee submission, study protocol, or other planning document written before analyzing the data) was used in designing an observational study, authors must include the relevant prospectively written document with the manuscript submission for access by editors and reviewers and eventual publication alongside the accepted paper. If no prospectively written document exists, authors should explain how and when they determined the analyses being reported.

#### **e. Microarray Experiments**

Reports of microarray experiments must conform to the MIAME guidelines, and the data from the experiments must be deposited in a publicly accessible database.

#### **f. Checklists for Biological and Biomedical Research Investigations**

We recommend authors refer to the BioSharing Portal for prescriptive MIBBI checklists for reporting biological and biomedical research where applicable.

#### **g. Animal studies**

Studies including animals must follow the ARRIVE guidelines and include a completed ARRIVE checklist as supporting information. Authors must complete the appropriate reporting checklist not only with page references, but also with sufficient

text excerpted from the manuscript to explain how they addressed all applicable items.

#### **h. Restoring Invisible and Abandoned Trials (RIAT) studies**

PLOS Medicine is participating in the RIAT initiative. Authors should declare their study is a RIAT study in their Presubmission inquiry. Restorative authors should include specific information regarding how they established that the investigators did not intend to publish the study. Authors should adhere to the procedure outlined in the RIAT proposal and PLOS Medicine blog, and include the RIATAR checklist with their submission.

### **3.9.4 AUTHOR STATUS**

All authors will be contacted via e-mail at submission to ensure that they are aware of and approve the submission of the manuscript, its content, authorship, and order of authorship. Articles will not be published unless all authors have provided their assent to publication.

The involvement of any professional medical writer in the manuscript must be declared. We encourage authors to consult the European Medical Writers' Association Guidelines on the role of medical writers.

PLOS Medicine bases its criteria for authorship on those outlined in the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, which are excerpted below. The contributions of all authors must be described. Contributions that fall short of authorship should be mentioned in the Acknowledgments section of the paper.

- Authorship credit should be based on 1) substantial contributions to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; 3) final approval of the version to be published; and 4) agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Authors should meet conditions 1, 2, 3, and 4.
- When a large, multicenter group has conducted the work, the group should identify the individuals who accept direct responsibility for the

manuscript. These individuals should fully meet the criteria for authorship/contributorship defined above, and editors will ask these individuals to complete journal-specific author and conflict-of-interest disclosure forms. When submitting a manuscript authored by a group, the corresponding author should clearly indicate the preferred citation and identify all individual authors as well as the group name. Journals generally list other members of the group in the Acknowledgments. The NLM indexes the group name and the names of individuals the group has identified as being directly responsible for the manuscript; it also lists the names of collaborators if they are listed in Acknowledgments.

- Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research group alone does not constitute authorship.
- All persons designated as authors should qualify for authorship, and all those who qualify should be listed.
- Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content.

PLOS journals follow the COPE guidelines regarding changes in authorship. Please note that if any changes to the list of authors of a manuscript are necessary after the initial submission of a manuscript to a PLOS journal but before its publication, the corresponding author must first contact the journal staff and provide a clear reason for the change(s). If the change to the authorship list is appropriate and in keeping with the guidelines above, the corresponding author will be asked to provide written confirmation that all other authors listed on the manuscript at that time consent to the change(s). Any individuals who the corresponding author requests to add or remove from the list of authors will be contacted.

### **3.9.5 COMPETING INTERESTS**

All authors will be contacted by e-mail at submission of the full paper to declare whether they have any financial, personal or professional interests that could be construed to have influenced their paper. Reviewers are asked to declare any interests that might interfere with their objective assessment of a manuscript. Any relevant competing interests of authors must be available to editors and reviewers during the review process and will be stated in published articles. See more information on the policy of PLOS towards competing interests.

### **3.9.6 PRIOR PUBLICATION(S)**

When submitting an article, all authors are asked to indicate that they have not submitted a related or duplicate manuscript for publication elsewhere. If related work has been submitted elsewhere, then a copy must be included with the article submitted to PLOS. Reviewers will be asked to comment on any overlap between related submissions.

### **3.10. PREPARATION OF RESEARCH MANUSCRIPTS**

PLOS Medicine publishes original research articles of outstanding medical importance. We will consider manuscripts of any length; we encourage the submission of both substantial full-length bodies of work and shorter manuscripts that report novel findings that might be based on a more limited range of experiments.

The writing style should be concise and accessible, avoiding jargon so that the paper is understandable for readers outside a specialty or those whose first language is not English. Editors will make suggestions for how to achieve this, as well as suggestions for deletions or additions that could be made to the article to strengthen the argument. Our aim is to make the editorial process rigorous and consistent, but not intrusive or overbearing. Authors are encouraged to use their own voice and to decide how best to present their ideas, results, and conclusions. Although we encourage submissions from around the globe, we require that manuscripts be submitted in English. Authors who do not use English as a first language may contact us for additional information. As a step towards overcoming language barriers on acceptance of the paper, we encourage authors fluent in other languages to provide copies of their full articles or abstracts in other languages. We will publish these translations as supporting information and list them, together with other supporting information files, at the end of the article text.

#### **3.10.1 ARTICLE FILE TYPES**

Articles can be submitted for review in DOC, DOCX, RTF, or PDF. Any articles that have been prepared in LaTeX will be accepted for review, but only in PDF format.

## Microsoft Word Submissions with Equations

If your manuscript is or will be in Microsoft Word and contains equations, you must follow the instructions below to make sure that your equations are editable when the file enters production.

1. Format display equations only in MathType (<http://www.dessci.com/en/products/mathtype/>).
2. Do not use Equations tools or Symbol font for any equation formatting. If your inline equations require special formatting, use MathType.
3. Do not use Graphic Objects.

If you have already composed your article in Microsoft Word and used its built-in equation editing tool, your equations will become unusable during the typesetting process. To resolve this problem, re-key your equations using MathType.

If you do not follow these instructions, PLOS will not be able to accept your file.

## Organization of the Manuscript

Research Articles published in PLOS Medicine generally will be organized into the following sections: title, authors, affiliations, abstract, introduction, methods, results, discussion, acknowledgments, references, figure legends, supporting information captions and tables. PLOS articles do not support text footnotes. If your accepted submission contains footnotes, you will be asked to move that material into either the main text or the reference list, depending on the content. Uniformity in format will help readers and users of the journal. We recognize, however, that this format is not ideal for all types of studies. If you have a manuscript that would benefit from a different format, please contact the editors to discuss this further. Although we have no firm length restrictions for the entire manuscript or individual sections, we urge authors to present and discuss their findings concisely.

Our submission system can support a large range of formats for text and graphics, but if you experience difficulties with the site or are concerned about the suitability of your files, please contact the production department, [production@plos.org](mailto:production@plos.org).

## Title (150 characters and spaces)

The title should be specific to the study yet concise, and should allow sensitive and specific electronic retrieval of the article. It should be comprehensible to readers

outside your field. Avoid specialist abbreviations if possible. For randomized controlled trials, systematic reviews/meta-analysis, and often other types of studies, the subtitle should include the study design. Please also provide a brief "running head" of approximately 40 characters.

Title examples:

The Effect of Intermittent Antenatal Iron Supplementation on Maternal and Infant Outcomes in Rural Viet Nam: A Cluster Randomised Trial  
Domestic Violence and Perinatal Mental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis

### **Authors and Affiliations**

Provide the first names or initials (if used), middle names or initials (if used), surnames, and affiliations department, university or organization, city, state/province (if applicable), and country for all authors. One of the authors must be designated as the corresponding author. It is the corresponding author's responsibility to ensure that the author list, and the summary of the author contributions to the study are accurate and complete. If the article has been submitted on behalf of a consortium, all consortium members and affiliations should be listed after the Acknowledgments.

(For authorship criteria, see Supporting Documentation and Materials Required at Submission)

### **Abstract**

The Research Article abstract is divided into the following three sections: Background, Methods and Findings, and Conclusions. It should contain all the following elements (items in square brackets are needed only for some study types). Please use the same format for abstracts submitted as presubmission inquiries. PLOS Medicine does not have a specific length requirement for abstracts submitted as part of the manuscript, but no more than 300 words can be submitted in the online interface of the manuscript submission system. If abstracts are longer than 300 words, please submit the first 300 words to the system.

### **Background**

This section should clearly describe the rationale for the study. It should end with a statement of the specific study hypothesis and/or study objectives.

## **Methods and Findings**

Describe the study participants or what was studied (e.g. patient population, cell lines; be as specific as possible, including numbers of individuals studied). Describe the study design, intervention if applicable, main methods used, primary outcome measure(s), and length of follow up if applicable.

[If appropriate, include how many participants were assessed out of those enrolled. For survey research, include the response rate.]

[If critical to the understanding of the paper, describe how results were analyzed, i.e. which specific statistical tests were used.]

Describe the main outcomes and quantify the results using a measure of precision (e.g., 95% confidence interval). Describe any adverse events.

Describe the main limitations of the study.

## **Conclusions**

Provide a general interpretation of the results with any important recommendations for future research.

[For a clinical trial, provide any trial identification number(s) and name(s) (e.g. trial registration number, protocol number or acronym).]

## **Introduction**

The Introduction should discuss the purpose of the study in the broader context. As you compose the introduction, consider readers who are not experts in this field. Include a brief review of the key literature., including related prior research and whether the submitted study is novel. If there are relevant controversies or disagreements in the field, they should be described so that a non-expert reader can appreciate the rationale for the submitted study. The introduction should conclude with a brief description of the overall aim of the research.

## **Methods**

The Methods should provide enough detail for reproduction of the research. Protocols for new methods should be included, but well-established methodological procedures may simply be referenced. A full description of the Methods should be included in the manuscript itself rather than in a supplemental file. Methods should

also include a section with descriptions of any statistical methods used. The description should conform to the criteria outlined by the Uniform Requirements, as follows: "Describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. When possible, quantify findings and present them with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (such as confidence intervals). Avoid relying solely on statistical hypothesis testing, such as P values, which fail to convey important information about effect size. References for the design of the study and statistical methods should be to standard works when possible (with pages stated). Define statistical terms, abbreviations, and most symbols. Specify the computer software used."

## **Results**

The Results section should include all primary and secondary outcome measures analyzed. The section may be divided into subsections, each with a concise subheading. Tables and figures central to the study should be included in the main paper. Datasets, including raw data, that are too large to include in the main paper, should be deposited in a publicly accessible databank and the accession number provided, or submitted as supporting files. The results section should be written in past tense.

As outlined in the Uniform Requirements, "when data are summarized in the Results section, give numeric results not only as derivatives (for example, percentages) but also as the absolute numbers from which the derivatives were calculated, and specify the statistical methods used to analyze them. Restrict tables and figures to those needed to explain the argument of the paper and to assess supporting data. Use graphs as an alternative to tables with many entries; do not duplicate data in graphs and tables. Avoid nontechnical uses of technical terms in statistics, such as 'random' (which implies a randomizing device), 'normal,' 'significant,' 'correlations,' and 'sample.'"

"Data not shown" is not acceptable; all data should be provided, at least in a supplemental file.

## **Discussion**

The Discussion should be concise and tightly argued. It should start with a brief summary of the main findings. It should include paragraphs on the

generalizability, clinical relevance, strengths, and, the limitations of your study. You may wish to discuss the following points also: What are the key implications of the research? How can future research build on these observations and what are the key studies that are needed?

### **Acknowledgments**

People who contributed to the work but do not meet the criteria for authorship should be listed in the Acknowledgments, along with their contributions. It is the author's responsibility to ensure that anyone named in the acknowledgments agrees to be named.

Details of the funding sources that have supported the work should be provided in the funding statement. Do not include them in the Acknowledgments.

### **3.10.2 REFERENCES**

Only published or accepted manuscripts should be included in the reference list. Papers that have been submitted but not yet accepted should not be cited. All “personal communications” should be supported by a letter from the relevant authors and not included in the reference list.

Style information:

- PLOS uses the numbered citation (citation-sequence) method and first five authors, et al.
- References are listed and numbered in the order in which they appear in the text.
- In the text, citations should be indicated by the reference number in brackets.
- The parts of the manuscript should be in the correct order before ordering the citations: body, boxes, figure captions, tables, and supporting information captions.
- Abstracts and author summaries may not contain citations.
- Journal name abbreviations should be those found in the National Center for Biotechnology Information databases:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>.

Because all references will be linked electronically as much as possible to the papers they cite, proper formatting of the references is crucial. For convenience, a

number of reference software companies supply PLOS style files (e.g., Reference Manager, EndNote).

### **Published Papers**

1. Hou WR, Hou YL, Wu GF, Song Y, Su XL, et al. (2011) cDNA, genomic sequence cloning and overexpression of ribosomal protein gene L9 (rpL9) of the giant panda (*Ailuropoda melanoleuca*). *Genet Mol Res* 10: 1576-1588.

Note: Use of a DOI number for the full-text article is acceptable as an alternative to or in addition to traditional volume and page numbers:

Barth J, Munder T, Gerger H, Nüesch E, Trelle S, et al. (2013) Comparative efficacy of seven psychotherapeutic interventions for patients with depression: A network meta-analysis. *PLoS Med* 10(5): e1001454. doi:10.1371/journal.pmed.1001454

Accepted, unpublished papers

Same as above, but “In press” appears instead of the page numbers or DOI.

### **Web sites or Online Articles**

1. Huynen MMTE, Martens P, Hilderlink HBM (2005) The health impacts of globalisation: a conceptual framework. *Global Health* 1: 14. Available: <http://www.globalizationandhealth.com/content/1/1/14>. Accessed 25 January 2013.

### **Books**

1. Hansen B (1991) New York City epidemics and history for the public. In: Harden VA, Risse GB, editors. *AIDS and the Historian*. Bethesda: National Institutes of Health. pp. 21-28.

### **Author Contributions**

All authors listed on a paper will be contacted separately to provide information about their contribution and competing interests into our system. This information will be pulled into the article file on acceptance.

### **Funding**

This section should describe sources of funding that have supported the work. Please include relevant grant numbers and the URL of any funder's Web site. Please

also include this sentence: "The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript." If this statement is not correct, you must describe the role of any sponsors or funders, and amend the aforementioned sentence as needed.

### **Competing Interests**

This section should list specific competing interests associated with any of the authors. If authors declare that no competing interests exist, the article will include a statement to this effect.

### **3.10.3 ABBREVIATIONS**

Please keep abbreviations to a minimum. List all non-standard abbreviations in alphabetical order, along with their expanded form in a separate paragraph entitled Abbreviations. All abbreviations should be expanded at first mention in the text.

### **3.10.4 NOMENCLATURE**

The use of standardized nomenclature in all fields of science and medicine is an essential step toward the integration and linking of scientific information reported in published literature. We will enforce the use of correct and established nomenclature wherever possible:

- We strongly encourage the use of SI units. If you do not use these exclusively, please provide the SI value in parentheses after each value.
- Species names should be italicized (e.g., *Homo sapiens*) and the full genus and species must be written out in full, both in the title of the manuscript and at the first mention of an organism in a paper. After first mention, the first letter of the genus name followed by the full species name may be used.
- Genes, mutations, genotypes, and alleles should be indicated in italics. Use the recommended name by consulting the appropriate genetic nomenclature database, e.g., HUGO for human genes. It is sometimes advisable to indicate the synonyms for the gene the first time it appears in the text. Gene prefixes such as those used for oncogenes or cellular localization should be shown in roman typeface: v-fes, c-MYC, etc.
- The Recommended International Non-Proprietary Name (rINN) of drugs should be provided.

### **3.10.5. DATA REPORTING GUIDELINES**

All data and related metadata underlying the findings reported in a submitted manuscript should be deposited in an appropriate public repository, unless already provided as part of the submitted article. Repositories may be either subject-specific (where these exist) and accept specific types of structured data, or generalist repositories that accept multiple data types. We recommend that authors select repositories appropriate to their field. Repositories may be subject-specific (eg, GenBank for sequences and PDB for structures), general, or institutional, as long as DOIs or accession numbers are provided and the data are at least as open as CCBY. Authors are encouraged to select repositories that meet accepted criteria as trustworthy digital repositories, such as criteria of the Centre for Research Libraries or Data Seal of Approval. Large, international databases are more likely to persist than small, local ones.

To support data sharing and author compliance of the PLOS data policy, we have integrated our submission process with a select set of data repositories. The list is neither representative nor exhaustive of the suitable repositories available to authors. Current repository integration partners include: Dryad and figshare. Please contact [data@plos.org](mailto:data@plos.org) to make recommendations for further partnerships.

Instructions for PLOS submissions with data deposited in an integration partner repository:

Deposit data in the integrated repository of choice. Once deposition is final and complete, the repository will provide the author with a dataset DOI (provisional) and private URL for reviewers to gain access to the data. Enter the given data DOI into the full Data Availability Statement, which is requested in the Additional Information section of the PLOS Submission form. Then provide the URL passcode in the Attach Files section. If you have any questions, please contact us at [plosmedicine@plos.org](mailto:plosmedicine@plos.org)

### **3.10.6. ACCESSION NUMBERS**

All appropriate datasets, images, and information should be deposited in public resources. Please provide the relevant accession numbers (and version numbers, if appropriate). Accession numbers should be provided in parentheses after the entity on first use. Suggested databases include, but are not limited to:

- ArrayExpress
- BioModels Database
- Database of Interacting Proteins
- DNA Data Bank of Japan [DDBJ]
- DRYAD
- EMBL Nucleotide Sequence Database
- GenBank
- Gene Expression Omnibus [GEO]
- Protein Data Bank
- UniProtKB/Swiss-Prot
- ClinicalTrials.gov

In addition, as much as possible, please provide accession numbers or identifiers for all entities such as genes, proteins, mutants, diseases, etc., for which there is an entry in a public database, for example:

- Ensembl
- Entrez Gene
- FlyBase
- InterPro
- Mouse Genome Database (MGD)
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)
- PubChem

Providing accession numbers allows linking to and from established databases and integrates your article with a broader collection of scientific information.

### 3.10.7 Figures

If the article is accepted for publication, the author will be asked to supply high-resolution, print-ready versions of the figures. Please ensure that the files conform to our Guidelines for Figure and Table Preparation when preparing your figures for production. After acceptance, authors will also be asked to provide an attractive image to highlight their paper online.

PLOS does not accept vector EPS figures generated using LaTeX. We only accept LaTeX generated figures in TIFF format. Export your LaTeX files as PDFs, and then open them in GIMP or Photoshop and save as TIFF. In general, figures must be generated in a standalone graphics application such as Adobe Illustrator,

InkScape, PyMol, MatLab, SAS, etc. Please see our Figure Guidelines for more information.

PLOS applies the Creative Commons Attribution (CC BY) license to all figures we publish, which allows them to be freely used, distributed, and built upon as long as proper attribution is given. Please do not submit any figures that have been previously copyrighted unless you have express written permission from the copyright holder to publish under the CC BY license.

### **Figure Legends**

The aim of the figure legend should be to describe the key messages of the figure. The figure should also be discussed in the text. An enlarged version of the figure and its full legend will often be viewed in a separate window online, and it should be possible for a reader to understand the figure without switching back and forth between this window and the relevant parts of the text. Each figure should have a concise title of no more than 15 words. The legend itself should be succinct, while still explaining all symbols and abbreviations. Avoid lengthy descriptions of methods in the figure legend.

### **3.10.8. MULTIMEDIA FILES AND SUPPORTING INFORMATION**

We encourage authors to submit essential supporting files and multimedia files along with their manuscripts. All supporting material will be subject to peer review, and should be smaller than 10 MB in size because of the difficulties that some users will experience in uploading or downloading files of a greater size. Supporting Information should not include information central to understanding the methods or results of the study unless necessary because of file type restrictions.

Supporting files should fall into one of the following categories: Dataset, Figure, Table, Text, Protocol, Audio, or Video. All supporting information should be referred to in the manuscript with a leading capital S (e.g., Figure S4 for the fourth supporting information figure). Titles (and, if desired, legends) for all Supporting Information files should be listed in the manuscript under the heading "Supporting Information."

Supporting files may be submitted in a variety of formats, but should be publication-ready, as these files are not copyedited. See the Supporting Information

Guidelines for more detail about our requirements for multimedia files and the file formats types we accept.

### **Supporting Information Captions**

Because Supporting Information is accessed via a hyperlink attached to its captions, captions must be listed in the article file. Do not submit a separate caption file. It is acceptable to have them in the file itself in addition, but they must be in the article file for access to be possible in the published version.

The file category name and number is required, and a one-line title is highly recommended. A legend can also be included but is not required. Supporting Information captions should be formatted as follows.

Text S1. Title is strongly recommended. Legend is optional.

Please see our Supporting Information guidelines for more details.

### **Tables**

All tables should have a concise title. Abbreviations should be defined in footnotes. Citations should be provided using the same style as outlined above. Tables occupying more than one printed page should be avoided, if possible, preferably by dividing the table into smaller tables. Tables must be cell-based; do not use picture elements, text boxes, tabs, or returns in tables. Please ensure that the files conform to our Guidelines for Figure and Table Preparation when preparing your tables for production.

## **3.11. PREPARATION OF MAGAZINE MANUSCRIPTS**

### **The PLOS Medicine Magazine**

The PLOS Medicine Magazine is for commentary, debate, analysis, guidance, and review of topics in health and health research. Articles are a mix of commissioned and unsolicited material. Authors of unsolicited articles should always send a presubmission inquiry via our online journal management system so that we can assess the suitability of the topic ahead of formal submission. Magazine articles should be aimed at a general medical audience, and all of the key assertions should be supported by evidence. Three to five short, bulleted Summary Points are required, in place of an abstract. Titles should not include jargon, cliché, or idioms (e.g., “Mind the gap,” “Think outside the box,” “Apples and oranges,” or “Paradigm shift.”)

The PLOS Medicine Magazine has the following sections:

## **Editorials**

Editorials are written by the PLOS Medicine editors and published monthly.

### **The PLOS Medicine Debate**

These articles will discuss important but controversial issues in clinical practice, public health policy, or health in general. Debates will be mostly commissioned, from two or more authors with differing points of view.

The usual format is that two authors will have the opportunity to express their opinion on a topic of clinical or public health importance within 1000 words, 10 references maximum, and one display item. Each piece will then be sent to the other participant who will be allowed up to 1000 words to respond. Authors should aim to produce a constructive criticism of their opponent's views.

In some cases, we will commission a series of at least three different viewpoints on a topic. For examples of debate articles see:

Chapman S (2012) The Case For a Smoker's License. PLoS Med 9(11): e1001342. doi:10.1371/journal.pmed.1001342

Collin J (2012) The Case Against a Smoker's License. PLoS Med 9(11): e1001343. doi:10.1371/journal.pmed.1001343

Gruskin S, Raad Z (2010) Are Drug Companies Living Up to Their Human Rights Responsibilities? Moving Toward Assessment. PLoS Med 7(9): e1000310. doi:10.1371/journal.pmed.1000310

Hunt P, Khosla R (2010) Are Drug Companies Living Up to Their Human Rights Responsibilities? The Perspective of the Former United Nations Special Rapporteur (2002-2008). PLoS Med 7(9): e1000330. doi:10.1371/journal.pmed.1000330

Ritter GS (2010) Are Drug Companies Living Up to Their Human Rights Responsibilities? The Merck Perspective. PLoS Med 7(9): e1000343. doi:10.1371/journal.pmed.1000343

## Essays

Essays are opinion pieces, grounded in evidence, on a topic of broad interest to a general medical audience. They should be up to 1500 words long, with up to 12 references and 2 display items (tables, figures, boxes). Please use a series of sub-headings to guide readers through the article, and cite the key evidence in support of your assertions. In general, PLOS Medicine Essays tend to follow a 3-part narrative structure along the lines of: What is the problem? What is the solution? What needs to happen next?

For examples of Essays see:

Byass P, de Courten M, Graham WJ, Laflamme L, McCaw-Binns A, et al. (2013) Reflections on the Global Burden of Disease 2010 Estimates. *PLoS Med* 10(7): e1001477. doi:10.1371/journal.pmed.1001477

Redelmeier DA, McLellan BA (2013) Modern Medicine is Neglecting Road Traffic Crashes. *PLoS Med* 10(6): e1001463. doi:10.1371/journal.pmed.1001463

Tomlinson M, Rotheram-Borus MJ, Swartz L, Tsai AC (2013) Scaling Up mHealth: Where is the Evidence? *PLoS Med* 10(2): e1001382. doi:10.1371/journal.pmed.1001382

## Guidelines and Guidance

The Guidelines and Guidance section contains advice on conducting and reporting research. Articles may raise awareness of emerging methods in biomedical research, announce a new reporting standard or consensus-type statement, or provide a “how to” guide about statistics, study design, or other methodological issues.

It is important that your full article provide details about the method by which the group achieve consensus about the guidelines or guidance you are reporting. The following must be explicitly detailed in Guidelines and Guidance articles:

1. How the panel/experts were selected (as this is an obvious and potential major source of bias, for example)
2. How many potential participants declined/failed to participate

3. How the workshop was conducted and, crucially, how agreement was reached re the various recommendations
4. How the panel ensured dissenting views were aired and considered
5. Unresolved issues
6. A frank discussion of the strengths and limitations of the processes used.

Articles should not exceed 3000 words and may cite up to 30 references. If you have written a longer paper, please prepare a 3000-word summary and then upload the long version as a Supporting Information file.

For more details about the Guidelines and Guidance section, see our editorial on this topic: Better Reporting, Better Research: Guidelines and Guidance in PLOS Medicine. The PLOS Medicine Editors PLOS Medicine 5(4): e99. doi:10.1371/journal.pmed.0050099.

For examples of Guidelines and Guidance articles see:

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097

MacPherson H, Altman DG, Hammerschlag R, Youping L, Taixiang W, et al. (2010) Revised STAndards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture (STRICTA): Extending the CONSORT Statement. PLoS Med 7(6): e1000261. doi:10.1371/journal.pmed.1000261

George A, Young M, Bang A, Chan KY, Rudan I, et al. (2011) Setting Implementation Research Priorities to Reduce Preterm Births and Stillbirths at the Community Level. PLoS Med 8(1): e1000380. doi:10.1371/journal.pmed.1000380

## **Health in Action**

The Health in Action section focuses on innovative health improvement projects. These pieces are often written by health activists, non-governmental organizations, or researchers in low- or middle- income settings. We are particularly interested in featuring articles by groups or individuals who rarely have a voice in medical journals.

The piece should be up to 2000 words, with up to 20 references and 2-3 display items. We ask authors to first set the scene (why was your project needed?), then describe the project itself and discuss any early results of the project and the barriers and difficulties you have faced. Finally, we ask authors to end by looking to the future: where is the project heading next?

For examples of Health in Action articles see:

Agrawal A, Bhattacharya J, Baranwal N, Bhatla S, Dube S, et al. (2013) Integrating Health Care Delivery and Data Collection in Rural India Using a Rapidly Deployable eHealth Center. PLoS Med 10(6): e1001468. doi:10.1371/journal.pmed.1001468

## Perspectives

Perspective articles are commissioned from an expert and discuss the clinical practice or public health implications of a published open access study, usually a study published in PLOS Medicine. We do not publish unsolicited Perspectives. Articles are up to 1000 words in length, with up to 12 references.

For examples of Perspectives see:

Kesselheim AS (2013) Rising Health Care Costs and Life-Cycle Management in the Pharmaceutical Market. PLoS Med 10(6): e1001461. doi:10.1371/journal.pmed.1001461/p>

Bhalla K (2013) The Health Effects of Motorization. PLoS Med 10(6): e1001458. doi:10.1371/journal.pmed.1001458

Stuckler D, Basu S (2013) Malignant Neglect: The Failure to Address the Need to Prevent Premature Non-Communicable Disease Morbidity and Mortality. PLoS Med 10(6): e1001466. doi:10.1371/journal.pmed.1001466

Schneider M, Ny A, de Almodovar CR, Carmeliet P. (2006) A New Mouse Model to Study Acquired Lymphedema. PLOS Medicine 3(7): e264. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030264>

Gorny MK, Zolla-Pazner S (2006) Immunoprophylaxis against Mother-to-Child Transmission of HIV-1. *PLOS Medicine* 3(7): e259. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030259>

## **Policy Forum**

This section is for authors to discuss health issues that have policy implications. We are particularly keen to feature articles by health policymakers that discuss the challenges and opportunities in improving health care for their constituencies. Articles should not exceed 2000 words and may cite up to 30 references.

If you are discussing a particular health policy proposal, first provide the background (why is a particular policy needed?), then outline your proposal and the evidence that supports it, and then describe the challenges that lie ahead in its implementation. The use of display items (tables, figures, boxes) is encouraged. Please keep in mind how others might learn from your experiences.

For examples of Policy Forum articles see:

Luoto J, Maglione MA, Johnsen B, Chang C, S. Higgs E, et al. (2013) A Comparison of Frameworks Evaluating Evidence for Global Health Interventions. *PLoS Med* 10(7): e1001469. doi:10.1371/journal.pmed.1001469

Hay SI, George DB, Moyes CL, Brownstein JS (2013) Big Data Opportunities for Global Infectious Disease Surveillance. *PLoS Med* 10(4): e1001413. doi:10.1371/journal.pmed.1001413

Machingaidze S, Wiysonge CS, Hussey GD (2013) Strengthening the Expanded Programme on Immunization in Africa: Looking Beyond 2015. *PLoS Med* 10(3): e1001405. doi:10.1371/journal.pmed.1001405

## **Research in Translation (RIT)**

Research in Translation articles are focused on the translation of basic to clinical research, or of clinical evidence to practice or policy. In the context of advancing the reader's understanding of a public health issue or the pathophysiology, prevention, or treatment of a particular disease, these articles should clearly

demonstrate how the earlier work led to an advance with clear implications for human health. RiT articles may also raise awareness of an unresolved scientific or practical research question in translational medicine, with clear relevance to human health, in order to help inform future research and policy agendas.

The article should provide sufficient history and background to frame the topic for the reader with a general background in medical science. It should then discuss selected advances with attention to how these are expected to improve care or define future research on the topic. The article should conclude with a summary that includes next steps in applying these improvements.

RIT articles should not exceed 2000 words and 20 references. The use of display items (tables, figures, boxes) is encouraged. We also ask authors to include a box with "The Five Key Papers in the Field." For each key paper, please give a sentence on why the paper was such a breakthrough.

For examples of RiT articles see:

Van der Worp HB, Howells DW, Sena ES, Porritt MJ, Rewell S, et al. (2010) Can Animal Models of Disease Reliably Inform Human Studies? *PLoS Med* 7(3): e1000245. doi:10.1371/journal.pmed.1000245

Pai M, Ramsay A, O'Brien R (2008) Evidence-based Tuberculosis Diagnosis. *PLoS Med* 5(7): e156. doi:10.1371/journal.pmed.0050156

Rogerson SJ, Carter R (2008) Severe Vivax Malaria: Newly Recognised or Rediscovered? *PLoS Med* 5(6): e136. doi:10.1371/journal.pmed.0050136

Edmond K, Zaidi A (2010) New Approaches to Preventing, Diagnosing, and Treating Neonatal Sepsis. *PLoS Med* 7(3): e1000213. doi:10.1371/journal.pmed.1000213

### **Author Statements Required for Magazine Submissions**

Finally, please include two statements with your Magazine submission:

- a. Funding: Please state whether you received any specific funding to write your piece. If you did, please state whether the funder played any role in the article's preparation.

- b. Competing interests: Please state whether you have any competing interests related to the article (see <http://www.plosmedicine.org/static/competing>).

### **Student Blog**

Since August 2008, student contributions to PLOS Medicine have been hosted on the PLOS Medicine community blog, Speaking of Medicine.

To contribute, students should e-mail pieces between 200-700 words in length to [speakingofmedicine@plos.org](mailto:speakingofmedicine@plos.org). A PLOS Medicine editor will evaluate each submission, and if a piece is approved for posting, a member of the staff will post it on the student's behalf. Students will be informed in advance of their piece being posted. We hope to make decisions and post quickly.

Prior to the blog, PLOS Medicine published essays called Student Forums and these can be found on the journal Web site.

### **3.12. OUTLINE OF THE PRODUCTION PROCESS**

Once an article has been accepted for publication, the manuscript files are sent to our production system. The article is copyedited by a professional copyeditor who will correspond directly with the author about needed revisions. An Editors' Summary of the study is also added. Once the article has been typeset, galley proofs are sent as PDFs to the author to check for serious errors of fact: errors in author names or affiliations, errors of scientific fact that would cause misunderstandings to readers, and printer's (introduced) errors. Other correction requests cannot be fulfilled. Corrections to scientific errors may require editorial approval and can cause delays. The prompt return of both the copyedited article and the proofs by authors will help ensure that publication of the article is not delayed.

### **3.13. EMBARGOES AND THE MEDIA**

Authors may present and discuss their findings ahead of publication: at medical or scientific conferences, on preprint servers, in public databases, and in blogs, wikis, tweets, and other informal communication channels. We recommend, however, that authors not contact the media or respond to such contact unless an article has been accepted for publication and an embargo date has been established. Respect for press embargoes will help to ensure that your work is reported accurately

in the popular media, and that the full peer-reviewed paper is freely available to any interested reader when the news item is published. If a journalist has covered a piece of work ahead of publication, this will not affect consideration of the work for publication. See also our embargo guidelines for journalists.

### **3.14. Reader Responses and Notes, Comments and Ratings**

To contribute to an existing discussion about an article or to start a new one, see the Guidelines for Notes, Comments and Ratings to learn how to comment on any PLOS Medicine article.

## 4 ARTIGO CIENTÍFICO

---

## **TENDÊNCIA SECULAR DA SOBREVIVÊNCIA POR LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS DE BAIXO NÍVEL SOCIOECONÔMICO DO NORDESTE DO BRASIL**

### **SECULAR TREND OF SURVIVAL FOR LEUKEMIA ACUTE LYMPHOID LOW SOCIOECONOMIC CHILDREN OF NORTHEAST BRAZIL**

Carlos AF Cardoso<sup>1</sup>; Leyla MMR Lima<sup>1</sup>; Ana CD Rosário<sup>1</sup>; Simone S. Viana<sup>2</sup>; Rosana Cipolotti<sup>3</sup>

1. Graduando em Medicina. Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil; 2. Mestre em Ciências da Saúde; Especialista em Hematologia e oncologia pediátrica 3. Doutora em Medicina-Hemato-Oncologia Pediátrica; Professora-Associada. Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil.

Endereço para correspondência:

Carlos André Ferreira Cardoso

Rua Coronel Rivaldo Brito, n. 05, Aracaju/SE, Brasil

CEP: 49097-160

(5579)3259-5552/(5579)9137-8308

cafcardoso@live.com

## RESUMO

**Introdução:** A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma doença multifatorial que representa 75% das leucemias na infância. Apesar do avanço da terapêutica nas últimas décadas, países em desenvolvimento permanecem tendo baixa taxa de sobrevida, não chegando a 35%, não corroborando os dados de países desenvolvidos onde esta taxa chega a 85%. Existem inúmeras dificuldades para o tratamento nos países subdesenvolvidos. Porém, mesmo quando o tratamento adequado está disponível, as disparidades socioeconômicas, representadas pela dificuldade no acesso a serviços médicos adequados especialmente em áreas rurais, resultam em taxas de sobrevida reduzidas. O objetivo deste estudo foi avaliar a tendência secular da sobrevida por LLA em crianças que vivem em Sergipe, estado da região nordeste do Brasil, e sua associação com nível socioeconômico.

**Métodos e resultados:** Avaliados 401 pacientes com até 19 anos incompletos, divididos em 3 coortes, com diagnóstico de LLA confirmado. Considerou-se renda familiar e escolaridade da mãe ou cuidador principal para a classificação do nível socioeconômico, além das condições de moradia. A sobrevida global, avaliada em 5 anos, foi significativamente maior em pacientes estratificados como baixo risco (69,8%,  $p=0,030$ ), que residem em zona urbana (59,6%,  $p=0,025$ ) e utilizam água tratada (60,3%,  $p=0,041$ ). Em relação ao óbito relacionado à toxicidade do tratamento, a infecção foi a causa mais comum de falha terapêutica na coorte B (27,8%), ocorrendo com maior frequência na indução (22,7%). A mortalidade geral foi significativamente maior nos pacientes de alto risco, a renda familiar não apresentou significância estatística em relação a mortalidade e sobrevida global.

**Conclusão:** A infecção é a maior causa de morte nos pacientes com LLA estudados. Os pacientes atendidos em serviço público, que moram em zona rural e não utilizam água tratada tiveram os piores resultados, demonstrando a influência de fatores socioeconômicos no resultado final. Não foi observada relação entre escolaridade dos cuidadores ou renda familiar e mortalidade, possivelmente por serem aquelas variáveis muito homogêneas na amostra estudada.

**Palavras-chave:** Leucemia linfóide aguda, sobrevida, mortalidade, nível socioeconômico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute Lymphoid Leukemia (ALL) is a multifactorial disease that accounts for 75% of leukemia in childhood. Despite the therapeutic advances in recent decades, developing countries remain with low survival rate, not reaching 35%, no corroborating data from developed countries where this rate reaches 85%. There are numerous obstacles to treatment in developing countries. But even when the appropriate treatment is available, socioeconomic disparities, represented by the difficulty in access to adequate health services especially in rural areas, result in reduced survival rates. The objective of this study was to evaluate the secular trend of survival for ALL in children living in Sergipe state in northeastern Brazil, and its association with socioeconomic status **Methods and results:** Rated 401 patients up to 19 years of age, divided in 3 cohorts with a confirmed diagnosis of ALL. Family income was considered and mother's education or primary caregiver for the classification of socioeconomic level, in addition to housing conditions. Overall survival, estimated at 5 years was significantly higher in stratified as low risk patients (69.8%,  $p = 0.030$ ), residing in urban areas (59.6%,  $p = 0.025$ ) and use treated water (60.3%,  $p = 0.041$ ). Regarding the death related to toxicity of treatment the infection was the most common cause of treatment failure in cohort B (27.8%), occurring more frequently in the induction (22.7%). The overall mortality was significantly higher in high-risk patients, family income was not statistically significant on mortality and overall survival. **Conclusion:** Infection is the leading cause of death in patients with ALL studied. Patients enrolled in a public, living in a rural area and do not use treated water had the worst results, showing the influence of socioeconomic factors in the outcome. There was no relationship between education of caregivers or family income and mortality, possibly because they were those very homogeneous variables in the sample.

**Keywords:** acute lymphocytic leukemia, survival, mortality, socioeconomic status

## INTRODUÇÃO

A leucemia é o principal tipo de neoplasia na infância, correspondendo a cerca de um quarto dos casos. O principal subtipo nessa faixa etária é a leucemia linfóide aguda (LLA), que representa 75% dos diagnósticos<sup>1,2</sup>. Nas últimas décadas houve um grande avanço no tratamento da LLA, cujas taxas de sobrevida podem chegar até mais de 85%<sup>3</sup>. Protocolos terapêuticos multicêntricos, baseados em combinações sequenciais de drogas citotóxicas, tratamento da doença subclínica em sistema nervoso central e manutenção prolongada por dois a três anos, tornaram a leucemia linfóide aguda uma doença curável<sup>4</sup>. A estratificação por riscos, a identificação de fatores prognósticos e melhora no suporte clínico também contribuíram para o aumento da sobrevida, no entanto, esses resultados não se repetem em países em desenvolvimento, nos quais as taxas de sobrevida, muitas vezes, não atingem 35%<sup>5,6</sup>.

Os serviços de oncologia pediátrica dos países em desenvolvimento enfrentam problemas específicos, muitas vezes desconhecidos em países desenvolvidos. A indisponibilidade, temporária ou permanente, de drogas quimioterápicas essenciais, além do acesso limitado a tratamento cirúrgico e a radioterapia, são alguns deles. Mas, mesmo quando o tratamento adequado está disponível, as disparidades socioeconômicas, representadas pela dificuldade no acesso a serviços médicos adequados especialmente em áreas rurais, resultam em taxas de sobrevida reduzidas<sup>6,7</sup>. Estudo anterior identificou que em regiões de baixo nível socioeconômico a distância até o serviço especializado foi um dos fatores que contribuíram para o abandono do tratamento, e que a utilização de estratégias para minimizar o problema, como alojamento temporário para a família, impactou positivamente na melhor aderência à terapêutica<sup>7</sup>.

Mortalidade associada ao tratamento mais elevada e maior frequência de recaídas também comprometem a sobrevida dos pacientes com LLA. Em alguns países como El Salvador o quadro infeccioso foi a complicação mais comumente relacionada à quimioterapia, sendo que cerca de 12% dos pacientes com neutropenia febril evoluíram para o óbito. A baixa escolaridade dos pais foi relacionada a pior prognóstico nos casos de sepse<sup>8</sup>. Recaídas foram mais frequentemente relacionadas a incapacidade ou falha em aderir aos complexos esquemas posológicos dos protocolos de tratamento<sup>9</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar a tendência secular da sobrevida por LLA em crianças que vivem em Sergipe, estado da região nordeste do Brasil, e sua associação com nível socioeconômico.

## **METODO**

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. Todos os pacientes maiores que 18 anos e os responsáveis por pacientes menores de idade assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### **Local de estudo**

O Brasil é o maior país da América do Sul localizado a leste do oceano Atlântico e o quinto maior do mundo em área territorial. Tem uma população de 190 milhões de pessoas de acordo com o censo 2010 segundo dados do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística)<sup>10</sup>.

A desigualdade de renda ainda é bastante acentuada no país mesmo com a tendência de redução observada nos últimos anos. Embora a renda média per capita domiciliar do Brasil fosse de U\$ 294 em 2010 25% da população recebia U\$ 82, sendo a incidência de pobreza maior nos municípios de porte médio (10 a 50000 habitantes)<sup>10</sup>.

O Brasil tem taxa de analfabetismo das pessoas com 15 anos ou mais estimada em 8,7%, o que correspondia a 13,2 milhões em 2012. A região nordeste concentra 54% do total dos analfabetos do Brasil (7,1 milhões de pessoas)<sup>10</sup>.

Sergipe é uma das 27 unidades federativas do Brasil, está situado na região nordeste e tem como limites a leste o oceano Atlântico, a oeste e sul o estado da Bahia. Ao norte limita-se com o estado de Alagoas. Ocupa uma área de 21915,116 Km<sup>2</sup> e sua população é de 2.068.017 habitantes. A renda anual per capita da sua capital e maior cidade (Aracaju) é a 14<sup>a</sup> dentre as capitais brasileiras (R\$ 1.239,56) e sua população é de 570.937 habitantes, sendo 36,74% de zero a 19 anos<sup>10</sup>. Devido ao pequeno tamanho do estado, a cidade mais distante da capital fica a 213Km (Canindé de São Francisco).

O estudo foi realizado no serviço de Oncologia Pediátrica do Centro de Oncologia Dr. Osvaldo Leite, referência do Sistema Único de Saúde, e único serviço

público para tratamento oncológico pediátrico do estado de Sergipe. Está localizado na capital, Aracaju, e é vinculado ao único hospital geral público do estado.

### **População de estudo**

Foram avaliados pacientes com até 19 anos incompletos, cujo diagnóstico de LLA foi confirmado por imunofenotipagem e citogenética de aspirado de medula óssea, e que foram tratados por equipe experiente de oncologistas pediátricos. O protocolo de tratamento utilizado foi o proposto pelo Grupo Brasileiro para Tratamento de Leucemia na Infância (GBTLI)<sup>11</sup>, que é padronizado no Brasil. É composto de quatro fases: indução da remissão, intensificação, consolidação tardia e manutenção. A indução compreende os 42 dias iniciais do tratamento. Os pacientes são divididos em dois grupos: baixo risco e alto risco. São definidos pela idade do paciente e contagem leucocitária ao diagnóstico. Os pacientes de alto risco são aqueles com idade igual ou menor que um ano ou igual ou maior que nove anos. Os que apresentam contagem de glóbulos brancos maior que 50000 também são classificados como alto risco. No grupo de baixo risco estão os pacientes que não apresentam essas características. Nos casos de recaída os pacientes foram tratados com o protocolo St Jude Total XV<sup>12</sup>, desenvolvido no *St. Jude Children's Research Hospital* e com o BFM-95<sup>13</sup> (Berlin-Frankfurt-Munich) preconizado pelo grupo alemão.

A amostra estudada foi composta por duas coortes de pacientes procedentes do serviço público: pacientes tratados de 1980 a 2004 (coorte A) e de 2005 a 2014 (coorte B). Os achados foram comparados com os de pacientes tratados no único serviço privado para tratamento oncológico pediátrico da mesma localidade, pela mesma equipe e protocolos, de 2005 a 2014 (coorte C). Os dados da coorte A foram obtidos retrospectivamente a partir de um banco de dados pré-existente, e os das coortes B e C foram obtidos prospectivamente. Os dados demográficos e familiares das coortes B e C foram obtidos a partir de entrevista socioeconômica feita rotineiramente com o cuidador principal no início do tratamento. No banco de dados da coorte A não constavam dados demográficos e socioeconômicos.

Considerou-se de baixa renda a família que possuía renda familiar mensal per capita de até meio salário mínimo (\$160,00 US) ou renda mensal total de até três salários mínimos (\$960,00 US), conforme definido pelo Decreto N° 6135 de 26/06/2007 da Presidência da República do Brasil. A escolaridade da mãe ou do

cuidador principal foi classificada segundo o total 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).

Foram avaliadas as condições de moradia, observando-se a presença ou ausência de água tratada e infraestrutura básica de saneamento e a localização (urbana ou rural).

Denominou-se falha terapêutica: abandono do tratamento, mortalidade relacionado ao tratamento (não relacionado com recaída da doença), doença progressiva ou recaída. Abandono foi definido como recusa do paciente ou de seu cuidador em dar continuidade ao tratamento, ou o não comparecimento às sessões de quimioterapia por período superior a oito semanas. Os casos relacionados ao óbito por toxicidade pela quimioterapia foram subdivididos em três grupos: infecção, hemorragia e síndrome de lise tumoral. Morte na indução foi definida como o óbito que ocorreu durante os 42 dias iniciais do tratamento. Essas definições são consistentes com as encontradas em outros estudos, facilitando as comparações<sup>5,6,14</sup>.

A sobrevida global foi avaliada em cinco anos nas três coortes.

### **Análise estatística**

Os dados foram analisados utilizando-se o Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 17.0. Foram descritos como frequência absoluta e relativa para as variáveis categóricas e média e desvio padrão para as contínuas. O teste Chi-quadrado e exato de Fisher foram usados para avaliar a significância estatística das associações entre as variáveis categóricas. Para as variáveis contínuas foi utilizado o teste t – Student. As sobrevidas global, livre de eventos e livre de doença foram estimadas utilizando-se o método de Kaplan Meier comparadas através do teste log–rank. Foi considerado significativo o  $p < 0,05$ .

A análise multivariada foi realizada por meio da regressão de Cox para verificar a associação entre fatores socioeconômicos e falha terapêutica.

## **RESULTADOS**

Foram analisados 401 pacientes divididos em três coortes, coorte A: 287 pacientes, coorte B: 97 pacientes e coorte C: 17 pacientes. Na coorte B um paciente

recusou-se a participar do estudo, três evoluíram para o óbito antes de iniciar o tratamento (3,1%) e sete morreram durante primeiras semanas da indução, não sendo possível a coleta dos dados demográficos e socioeconômicos. Na coorte C todos aceitaram participar do estudo.

As características demográficas e socioeconômicas das três coortes estão descritas na Tabela 1.

A média de idade para a coorte A foi  $7,4 \pm 4,7$ , na coorte B foi de  $8,8 \pm 5,2$  e na coorte C foi  $7,6 \pm 4,7$ . Não houve diferença significativa nas médias de idade entre as coortes ( $p=0,078$ ). A média geral de idade das coortes foi de  $8,6 \pm 5,1$ . Na coorte A 64,1% dos pacientes eram do sexo masculino. Nas coortes B e C também houve o predomínio do sexo masculino com 57,7% e 72,4% respectivamente, não sendo significativa a diferença entre as coortes ( $p = 0,133$ ).

Nas coortes B e C houve um predomínio dos pacientes estratificados como alto risco para recaída de acordo com o protocolo, correspondendo a 60,8% dos casos na coorte B e 52,9%, na coorte C ( $p = 0,374$ ). A LLA B foi o tipo mais comum em ambos os grupos (coorte A: 74,2%; coorte B: 58,8%,  $p = 0,374$ ).

Na coorte B, em 46 pacientes (47,4%) a escolaridade do cuidador principal era de menos de 8 anos de estudo. Na coorte C todos tinham oito anos ou mais de estudo, sendo a diferença estatisticamente significativa ( $p=0,000$ ). Não há dados disponíveis sobre escolaridade dos pais na coorte A. A renda familiar era baixa em 75,3% dos pacientes da coorte B, sendo que 60% moram na zona urbana. Aproximadamente 50% dos pacientes consomem água filtrada e moram em áreas com saneamento básico. Todos os pacientes tratados no serviço privado (coorte C) foram classificados como não baixa renda, residem em zona urbana com saneamento básico e utilizam água filtrada. Observa-se diferença estatisticamente significativa entre as duas coortes para renda familiar ( $p=0,000$ ), consumo de água filtrada ( $p=0,002$ ), localização da moradia ( $p=0,005$ ) e presença de saneamento básico ( $p=0,003$ ).

A sobrevida global (SG) em 5 anos dos pacientes aumentou a partir do ano de 2005 (coorte B) chegando a 50%, enquanto na coorte A a sobrevida foi de 42%. A SG dos pacientes tratados no serviço privado (coorte C) foi de 56%, sendo maior do que dos pacientes que fizeram tratamento no serviço público (coortes A e B), com significância estatística ( $p=0,037$  - FIGURA 1). SG também foi significativamente

maior em pacientes estratificados como baixo risco (69,8%,  $p=0,030$ ), que residem em zona urbana (59,6%,  $p=0,025$ ) e utilizam água tratada (60,3%,  $p=0,041$ ).

Na coorte A 27 pacientes abandonaram o tratamento (9,4%). Não havia dados relacionados às causas do abandono da terapêutica. Nas coortes B e C não houve abandono do tratamento durante o período do estudo.

A recaída da doença foi a principal causa de óbito na coorte C (29,4%) ocorrendo principalmente na fase de manutenção do tratamento (80%). Apenas um paciente recaiu após o final do tratamento. Na coorte A não havia registro das causas que levaram ao insucesso do tratamento (TABELA 2)

Em relação aos óbitos por toxicidade do tratamento, a infecção foi a causa mais comum de falha terapêutica na coorte B (27,8%), ocorrendo com maior frequência na indução (22,7%). Os pacientes apresentaram quadro inicial de neutropenia febril evoluindo para sepse e óbito. Apenas dois pacientes evoluíram para o óbito por hemorragia e não houve nenhum caso de morte por síndrome de lise tumoral (TABELA 3). A recaída da doença foi a segunda causa de óbito, correspondendo a 12,4% dos casos (TABELA 2).

Os pacientes da coorte A apresentaram mortalidade de 57,5%. Na coorte B a mortalidade foi de 43,3% demonstrando uma redução dos níveis a partir do ano de 2005. Na coorte C, onde os pacientes foram avaliados no mesmo período da coorte B (2005-2014), a mortalidade foi de 29,4%, com diferença estatística ( $p=0,008$ ) (TABELA 1)

Quando se avalia a mortalidade nas coortes B e C observa-se predomínio de óbitos no sexo feminino (45,5%), nos pacientes com idade maior ou igual a 9 anos (48%), embora a diferença não tenha sido significativa ( $p = 0,467$  e  $p = 0,147$ , respectivamente - TABELA 1)

A mortalidade geral foi significativamente maior nos pacientes de alto risco nas duas coortes (AR=49,2%; BR=27,0%,  $p = 0,031$ ). Observa-se aumento nas taxas de mortalidade na fase de indução nos pacientes que residem em zona rural (50%), quando comparados com os pacientes que moram em zona urbana (30,8%), diferença estatisticamente significativa ( $p=0,036$ ). A mortalidade na indução foi significativamente maior no serviço público (22,7%) do que no privado, no qual não se observaram óbitos na indução ( $p=0,040$  - TABELA 2)

A renda familiar não apresentou significância estatística em relação a mortalidade e sobrevida global ( $p=0,422$  e  $p=0,190$ , respectivamente). A média da

renda per capita dos pacientes que evoluíram para o óbito foi de R\$ 290,32, não sendo significativamente diferente da média dos outros pacientes, que foi R\$ 302,31 ( $p=0,400$ ) (TABELA 2)

Em uma análise multivariada foram incluídas as variáveis que apresentaram  $p < 0,1$  (TABELA 2) com exceção da idade, pois a mesma já se encontra presente na estratificação de risco. Foi excluído também o tipo de água consumida, por não se tratar de variável independente, e sim, relacionada com o tipo de habitação. Obteve-se o modelo descrito na tabela 4, com as seguintes variáveis: risco para recaída, sexo, área de residência e local de tratamento. As associações da SG com o risco para recaída (HR= 0,34; 95%CI: 0,14-0,82;  $p=0,017$ ) e área de residência (HR=2,34; 95%CI: 1,12-5,06;  $p=0,025$ ) se mantiveram estatisticamente significativas.

## DISCUSSÃO

Os avanços no tratamento quimioterápico da LLA e melhora nos cuidados de suporte elevaram as taxas de sobrevida em cinco anos acima de 85% nos países desenvolvidos<sup>3</sup>. No entanto nos países em desenvolvimento as taxas não ultrapassam os 35%<sup>6</sup>. No presente estudo a taxa de sobrevida global das três coortes no período de cinco anos foi de 52,6%. A sobrevida da coorte inicial (1980-2004) foi de 42%, havendo uma melhora a partir de 2005 (coorte B) chegando a 50,6%. Porém esses resultados estão longe dos níveis alcançados pelos países desenvolvidos.

As causas de fracasso no tratamento para LLA nos países em desenvolvimento já foram abordadas em estudos anteriores, sendo o abandono do tratamento, a doença progressiva ou recaída e o óbito relacionado à toxicidade da quimioterapia descritas como as mais frequentes<sup>6,8,14,15</sup>.

As taxas de abandono do serviço estudado foram muito reduzidas. Na coorte inicial (1980-2004) 27 pacientes abandonaram o tratamento (9,4%). A partir de 2005 as taxas chegaram a zero. Esse resultado difere de outros estudos em que o abandono foi a causa mais frequente da falha do tratamento<sup>7,14</sup>. Os autores referiram a distância para o centro de tratamento e as limitações financeiras como causas desse achado e descreveram estratégias como a criação de clínicas satélites e o auxílio para as famílias através das fundações privadas para redução dos índices de abandono<sup>14</sup>. Não havia o registro das causas de abandono dos pacientes estudados na coorte A, mas é provável que a contribuição das casas de apoio,

oferecendo acomodação e ajuda financeira para o transporte e alimentação dos pacientes, associado a um maior suporte para os pais, com orientações sobre o tratamento, tenha influenciado na redução das taxas de abandono. Esse dado é compatível com o encontrado em outros estudos<sup>17,18,19,20</sup>. A notificação dos pacientes que faltam à quimioterapia feita pela equipe de enfermagem e serviço social também contribuiu para maior aderência ao tratamento.

As recaídas da LLA são problema comum a ser enfrentado pelo oncologista pediátrico nos países pobres em recursos. As causas mais comuns estão relacionados a ausência de protocolos padronizados e a irregularidade no fornecimento de medicamentos quimioterápicos<sup>18</sup>. Desde o final dos anos 90 o protocolo do Grupo Brasileiro para Tratamento das Leucemias na Infância<sup>11</sup> é utilizado de rotina no local de realização do presente estudo. Os tratamentos para recaída são também baseados em protocolos reconhecidos internacionalmente<sup>12,13</sup>. As eventuais faltas de medicamentos são supridas com a ajuda da casa de apoio. Neste estudo foram analisadas as recaídas apenas nas coortes B e C devido à ausência dessa informação na coorte A. A maior taxa de recaída, tanto no serviço público como no privado, ocorreu na fase de manutenção da quimioterapia. Apenas um paciente recaiu na fase de intensificação do tratamento e cinco após o final do tratamento. Por ser a manutenção a fase mais longa do tratamento e a que o paciente encontra-se mais estável, observa-se por vezes a dificuldade dos pais para aceitação e entendimento da necessidade de continuidade do tratamento, podendo levar ao uso irregular da medicação, o que poderia justificar a recorrência da doença. O uso da medicação oral com doses ajustáveis, conforme preconiza o protocolo de quimioterapia para LLA, pode ser mais complexo para os cuidadores com baixo nível socioeconômico e educacional, fatores associados com ocorrência de erro na administração da medicação em estudo anterior<sup>21</sup>.

No presente estudo a recaída da doença foi a maior causa de óbitos nos pacientes tratados no serviço privado, levantando a hipótese que a aderência a medicação diária e por tempo prolongado de uso pode ser difícil também para os pacientes com nível socioeconômico maior. Viana et al<sup>9</sup> descreveram em 1998 como uma das causas de recaída, a não aderência ao tratamento pela família ou até mesmo a dificuldade do médico no ajustamento da dose da quimioterapia por temer complicações ou o não cumprimento das orientações pelos pais. Um estudo publicado em 2007 relata que o uso irregular da quimioterapia oral é comum e é um

desafio ainda maior com os adolescentes<sup>22; 23</sup>. Intervenções para reduzir os erros de administração os medicamentos podem ser realizadas. Uso de calendários indicando dosagem específica a ser dada em cada dia e orientações sistemáticas aos pais são opções já descritas<sup>24</sup> que poderão vir a ser utilizadas no local de realização do estudo. A distribuição da 6-mercaptopurina com as doses exatas para ser administrada no domicílio durante o período entre as consultas já é feita rotineiramente, porém, estratégias deverão ser discutidas para reduzir os eventuais erros de administração da medicação oral.

A doença residual mínima (DRM), importante fator prognóstico na LLA, avaliando tratamento e o risco para recaída, já foi incorporada em vários protocolos<sup>25</sup>, e recentemente começou a ser realizada rotineiramente no serviço, facilitando a identificação dos pacientes com maior ou menor risco de recaída e a definição de estratégias terapêuticas.

O presente estudo observou que a mortalidade por infecção é a maior causa de insucesso do tratamento, sendo significativamente mais comum na indução da remissão e em pacientes com alto risco para recaída. Essa fase do tratamento apresenta maior risco infeccioso, principalmente antes da remissão<sup>26</sup>. A maioria dos óbitos ocorreu até o décimo quinto dia da indução. Essa informação nos sugere que as duas primeiras semanas do tratamento sejam as mais críticas da indução, o que pode ajudar na definição de estratégias para redução da mortalidade nessa fase. Outro estudo descreveu a mediana de morte na indução em 21 dias com intervalo de 3-50 dias<sup>27</sup>.

Observou-se no presente estudo maior mortalidade no sexo feminino. Esses dados são diferentes do descrito na maioria dos trabalhos, onde a mortalidade dos meninos é superior<sup>28,29</sup>. Não se obteve justificativa para esse achado.

Observou-se que a mortalidade na indução foi significativamente mais elevada em pacientes que residem na zona rural. Sergipe é um estado de pequenas dimensões e o auxílio financeiro fornecido pelas casas de apoio deveria minimizar os problemas de deslocamento dos pacientes que residem distantes do centro de tratamento. Porém a disponibilidade reduzida de transportes na zona rural é sempre referida pelos pacientes, que necessitam chegar à cidade mais próxima para ter acesso ao transporte para o centro de referência, na capital. Esse dado necessita de uma melhor avaliação. Uma análise mais cuidadosa, incluindo o tempo de

chegada ao hospital após o início da febre, já feita em estudos anteriores<sup>5,30</sup> será necessária para verificar se os achados se aplicam à presente amostra.

Neste estudo não foi encontrada relação entre a escolaridade dos cuidadores e a mortalidade, já descrita por outros autores<sup>5,8</sup>. Os cuidadores foram divididos em duas categorias apenas, enquanto que em outros estudos o grau de alfabetização dos pais foi mais estratificado, com categorias desde o analfabetismo até o nível universitário<sup>6,8</sup>. Na coorte C todos os cuidadores têm oito anos ou mais de estudo, porém informações mais detalhadas não estavam acessíveis. Na coorte B, onde há o predomínio de famílias com baixa renda também se observa predomínio de baixa escolaridade. Deve-se ter em conta que, em locais como o nordeste do Brasil, onde a taxa de analfabetos é a mais alta do país<sup>10</sup>, o papel da escolaridade deve ser avaliado com cautela.

No presente estudo não foi observada influência da renda familiar na mortalidade, diferentemente do encontrado por outros autores<sup>5</sup>. Quando se avalia a média da renda *per capita* das famílias dos pacientes que evoluíram para o óbito e a compara com a dos pacientes em tratamento, na coorte B, encontram-se médias praticamente iguais. Alguns fatores podem ter dificultado a análise, como o fato da maioria dos pacientes ter baixa renda familiar na coorte B e não se ter acesso ao valor absoluto da renda *per capita* familiar na coorte C.

Identificou-se mortalidade significativamente maior na fase de indução nos pacientes tratados no serviço público (coorte B) quando comparados com os acompanhados no serviço privado (coorte C). Não são disponíveis os dados da mortalidade na indução da coorte A. Estudos anteriores demonstraram que um atendimento médico especializado, associado a adequado tratamento de suporte, com acesso a cuidados intensivos, é essencial para redução da taxa de mortalidade<sup>18</sup>. No presente estudo, o atendimento ambulatorial e o acompanhamento dos pacientes em internação hospitalar foram feitos por oncologistas pediátricos, mas, como o serviço não dispõe de atendimento de emergência exclusivo para os pacientes oncológicos, alguns atendimentos são feitos pelo pediatra geral emergencista. Além disso, não existem leitos exclusivos para oncologia pediátrica na unidade de terapia intensiva, pelo fato de o serviço ser vinculado ao hospital geral do estado.

Não houve nenhum óbito durante a indução nos pacientes atendidos no serviço privado. A renda familiar e a escolaridade dos pais não teve relação com a

mortalidade, mas as duas coortes são diferentes em relação aos fatores socioeconômicos analisados. O fato de não haver nenhum paciente que reside em zona rural na coorte C parece reforçar a influência da distância para o centro de referência no resultado final. Porém o número reduzido de pacientes tratados no serviço privado é uma limitação do presente estudo.

Esses resultados sugerem a necessidade de intervenções rápidas para redução do número de óbitos, especialmente na indução. A caracterização do pacientes de alto risco, baseado nos dados encontrados, é necessária para que intervenções específicas sejam realizadas em curto prazo. A permanência na casa de apoio nos períodos de neutropenia mais prolongada<sup>8</sup> ou mesmo um maior tempo de internação durante esse período são opções a serem avaliadas, com todas as suas repercussões tanto para o paciente como para a família. Orientações sistemáticas para cuidadores para um maior entendimento da gravidade do quadro, justificando a necessidade de um afastamento por um longo período das suas atividades normais podem ser necessárias. A identificação do maior número de óbitos nas duas primeiras semanas de indução, associados aos dados clínicos e laboratoriais de cada paciente, poderá nos ajudar na definição do tempo mínimo necessário de permanência do paciente fora do seu domicílio. A prescrição de antibióticos para serem levados para casa e utilizados no início do quadro febril, até a chegada ao hospital, pode ser realizada temporariamente com análise cuidadosa da questão da resistência aos antibióticos<sup>8</sup>. O treinamento adequado dos pediatras através de programas educacionais é essencial, visto que muitas vezes são esses profissionais que fazem o primeiro atendimento do paciente com quadro infeccioso.

A infecção é a maior causa de morte nos pacientes com LLA estudados. A redução da mortalidade deverá ser prioridade. Os pacientes atendidos em serviço público, que moram em zona rural e não utilizam água tratada tiveram os piores resultados, demonstrando a influência de fatores socioeconômicos no resultado final.

## **CONFLITOS DE INTERESSE**

Declaro não haver

## REFERÊNCIAS

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF et al. (eds) SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. (2014) National Cancer Institute: Bethesda, MD. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/based](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/based) visitado em novembro de 2014.
2. Noronha, E.P. et al. (2011) Immunophenotypic characterization of acute leukemia at public oncology reference Center in Maranhão, northeastern Brazil. São Paulo Medical Journal: v129(6); p392-401;
3. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? Blood. 2012
4. Pedrosa F., Lins M. (2002) Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. Revista brasileira de saúde materno infantil, Recife, v2 (1): p63-68.
5. Gupta N., Gupta S.K., et al.; (2009) Extramedullary haematopoiesis in lymph node in a patient of T cell leucemia; European Journal of Haematology; Volume 84, Issue 6, page 553.
6. Moster S, Wilson Ja, Galetta SI, Balcer LJ. (2014) The King-Devick (K-D) test of rapid eye movements: a bedside correlate of disability and quality of life in MS. Journal of the Neurological Sciences; v343(1-2); p105-9.
7. Slone J.S., Chunda-Liyoka C., Perez M., Mutalima N., Newton R., Chintu C., et al. (2014) Pediatric Malignancies, Treatment Outcomes and Abandonment of Pediatric Cancer Treatment in Zambia. PLOS ONE. Volume 9; Issue 2. e89102 .
8. Gavidia R.D., Fuentes S.L., Vasquez R., Bonilla M., Ethier M.C., et al. (2012) Low Socioeconomic Status Is Associated with Prolonged Times to Assessment and Treatment, Sepsis and Infectious Death in Pediatric Fever in El Salvador. PLOS ONE. Volume 7; Issue 8.
9. Viana MB, Murao M, Ramos G, Oliveira HB, De Carvalho RI, De Bastos M, et al. (1994) Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. Archives of Disease in Childhood.; v71(4): p304-10.
10. INCA - Instituto Nacional do Câncer. Estimativas 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA;

- 11.**GBTLI LLA-99. (2000) Protocolo de tratamento da leucemia linfóide aguda em crianças. Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica.
- 12.**Total XV Protocol seminar (registration is required and is free). (2004) Also try Annals of Hematology, Vol 83, Supplement 1.
- 13.**BFM- 95 (German Protocol), disponível em [http://www.oncowiki.info/index.php?title=BFM-\\_95\\_%28German\\_Protocol%29](http://www.oncowiki.info/index.php?title=BFM-_95_%28German_Protocol%29) acesso em 26 de dezembro de 2014.
- 14.**Metzger M.L., Howard S.C., Fu L.C., Peña A., et al. (2003) Outcome of childhood acute lymphoblastic leukaemia in resourcepoor countries. THE LANCET • Vol 362 • p706-708.
- 15.**Tang Y., Xu X., Song H., Yang S., Shi S. and Wei J.; (2008) Long-Term Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treated in China. Pediatric Blood Cancer; v51, p380-386.
- 16.**Wang Y., Jin R, Xu J., Zhang Z. (2011). A report about treatment refusal and abandonment in children with acute lymphoblastic leukemia in China, 1997–2007. Leukemia Research v35 p.1628–1631.
- 17.**Mostert S, Sitaresmi M N, Gundy C M, Janes V, Sutaryo, Veerman A J P. (2010) Comparing childhood leukaemia treatment before and after the introduction of a parental education programme in Indonesia. Arch Dis Child;v95:p20–25.
- 18.**Howard SC, Pedrosa M, Lins M, Pedrosa A, Pui CH, Ribeiro RC, et al. (2004) Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. JAMA.; v291(20): p2471-5;
- 19.**Bonilla M., Gupta S., Vasquez R., Fuentes S.L., DeReyes, Ribeiro R., Sung L. (2010). Predictors of outcome and methodological issues in children with acute lymphoblastic leukaemia in El Salvador. European Journal Of Cancer. v.46
- 20.**Pacheco C., Lucchini G., Valsecchi M.G., Malta A., Conter V., et al. (2014) Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Nicaragua: Long-Term Results in the Context of an International Cooperative Program. Pediatr Blood Cancer; v61: p827–832;
- 21.**Oberoi S., Trehan A., and Marwaha R.K. (2014), Medication Errors on Oral Chemotherapy in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in a Developing Country. Pediatr Blood Cancer DOI 10.1002/pbc;

- 22.** Gesundheit B, Shapira MY, Resnick IB, Amar A, Kristt D, Dray L, Budowski E, Or R. (2009) Successful cell-mediated cytokine-activated immunotherapy for relapsed acute myeloid leukemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* Mar;84(3):188-90.
- 23.** Gomez-Almaguer D., Ruiz-Arguelles G.J. And Ponce-De-Leo S. (1998). Nutritional Status And Socio-Economic Conditions As Prognostic Factors In The Outcome Of Therapy In Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int. J. Cancer: Supplement* 11, P52–55.
- 24.** Taylor J.A., Winter L., Geyer L.J, Hawkins D.S. (2006), Oral Outpatient Chemotherapy Medication Errors in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia; *CANCER*; v107; n6, SET.
- 25.** Delbuono E., Maekawa Y.H., Latorre M.R.D.O. et al. (2008) Simplified FC assay to detect MRD in childhood ALL. *Revista brasileira hematologia hemoterapia*; v30(4): p281-6.
- 26.** Afzal S, Ethier M.C., Dupuis L.I., Tang L., Punnett A.S., Richardson S.E., Allen U., Ablu O., Sung L. (2009). Risk Factors for Infection-Related Outcomes During Induction Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Infectious Disease*; v28: p1064–1068.
- 27.** Seif A.E., Walker D.M., Li Y., et al. Dexrazoxane exposure and risk of secondary acute myeloid leukemia in pediatric oncology patients. *Pediatric Blood & Cancer*. Article first published online: 26 MAR 2014 DOI: 10.1002/pbc.25043
- 28.** Esparza SD and Sakamoto KM (2005), Topics in Pediatric Leukemia – Acute Lymphoblastic Leukemia *MedGenMed*; V7(1): P23.
- 29.** Ribeiro K.B., Lopes L.F., Camargo B. (2007), Trends in Childhood Leukemia Mortality in Brazil and Correlation With Social Inequalities. *CANCER*; v110; n8;
- 30.** Gupta S., Wilejto M., Jason D.P., Guttmann A., And Sung L. (2014). Low Socioeconomic Status Is Associated with Worse Survival in Children with Cancer: A Systematic Review. *PLOS One.*; v9(2): e89482. 2014.

Tabela 1 - Avaliação geral dos dados das coortes

| Características                   | Coorte A   | Coorte B  | Coorte C   | Geral      | P     |
|-----------------------------------|------------|-----------|------------|------------|-------|
| <b>Idade</b>                      |            |           |            |            |       |
| < 9 anos                          | 184 (64.1) | 52 (53.6) | 10 (58.8)  | 245 (61.1) | 0.181 |
| ≥ 9 anos                          | 103 (35.9) | 45 (46.4) | 7 (41.2)   | 153 (38.1) |       |
| Idade                             | 7,4 ± 4,7  | 8,8 ± 5,2 | 7,6 ± 4,7  | 8,6 ± 5,1  | 0.078 |
| <b>Gênero</b>                     |            |           |            |            |       |
| Feminino                          | 103 (35.9) | 41 (42.3) | 3 (17.6)   | 147 (36.7) | 0.133 |
| Masculino                         | 184 (64.1) | 56 (57.7) | 14 (72.4)  | 254 (63.3) |       |
| <b>Imunofenotipagem</b>           |            |           |            |            |       |
| Tipo B                            | -          | 72 (74.2) | 10 (58.8)  | -          | 0.374 |
| Tipo T                            |            | 8 (8.2)   | 0 (0.0)    |            |       |
| <b>Risco</b>                      |            |           |            |            |       |
| Baixo                             | -          | 31 (32.0) | 8 (42.1)   | -          | 0.322 |
| Alto                              |            | 59 (60.8) | 9 (52.9)   |            |       |
| <b>Escolaridade da mãe</b>        |            |           |            |            |       |
| Menos de 8 anos                   | -          | 46 (47.4) | 0 (0.0)    | -          | 0.000 |
| 8 ou mais anos                    |            | 39 (40.2) | 17 (100.0) |            |       |
| <b>Renda</b>                      |            |           |            |            |       |
| Baixa                             | -          | 73 (75.3) | 0 (0.0)    | -          | 0.000 |
| Não baixa                         |            | 13 (13.4) | 17 (100.0) |            |       |
| <b>Consumo de água filtrada</b>   |            |           |            |            |       |
| Sim                               | -          | 50 (51.5) | 17 (100.0) | -          | 0.002 |
| Não                               |            | 30 (30.9) | 0 (0.0)    |            |       |
| <b>Saneamento básico</b>          |            |           |            |            |       |
| Sim                               | -          | 52 (53.3) | 17 (100.0) | -          | 0.003 |
| Não                               |            | 25 (25.8) | 0 (0.0)    |            |       |
| <b>Localização</b>                |            |           |            |            |       |
| Urbana                            | -          | 61 (62.9) | 17 (100.0) | -          | 0.005 |
| Rural                             |            | 26 (26.8) | 0 (0.0)    |            |       |
| <b>Causa do óbito</b>             |            |           |            |            | -     |
| Sepse/Neutropenia febril/Infecção | -          | 27 (27.8) | 0 (0.0)    | -          |       |
| Hemorragia                        | -          | 2 (2.1)   | 0 (0.0)    | -          |       |
| Outras causas                     |            | 13 (13.4) | 5 (29.4)   |            |       |
| Recaídas                          | -          | 18 (18.6) | 5 (29.4)   | -          | 0.235 |
| <b>Fase da recaída</b>            |            |           |            |            | -     |
| Intensificação                    | -          | 1 (5.6)   | 0 (0.0)    |            |       |
| Manutenção                        |            | 12 (66.7) | 4 (80.0)   |            |       |
| Após fim de tratamento            |            | 5 (27.8)  | 1 (20.0)   |            |       |
| Mortalidade                       | 57.5       | 43.3      | 29.4       | 44.8       | 0.008 |
| Mortalidade na indução            | -          | 22.7      | 0.0        | -          | 0.029 |
| Sobrevida Global (5 anos)         | 42.0       | 50.6      | 56.0       | 52.6       | 0.037 |

Tabela 2 - Avaliação da mortalidade nas coortes

| Características            | Mortalidade | p     | Mortalidade na Indução | p     | Sobrevida Global (5 anos) | p     |
|----------------------------|-------------|-------|------------------------|-------|---------------------------|-------|
| <b>Sexo</b>                |             |       |                        |       |                           |       |
| Masculino                  | 38.6        | 0.467 | 18.6                   | 0.804 | 53.0                      | 0.086 |
| Feminino                   | 45.5        |       | 20.5                   |       | 42.9                      |       |
| <b>Idade</b>               |             |       |                        |       |                           |       |
| < 9 anos                   | 34.4        | 0.147 | 13.1                   | 0.085 | 60.9                      | 0.072 |
| ≥ 9 anos                   | 48.0        |       | 26.0                   |       | 30.6                      |       |
| <b>Risco</b>               |             |       |                        |       |                           |       |
| Baixo                      | 27.0        | 0.031 | 13.5                   | 0.099 | 69.8                      | 0.030 |
| Alto                       | 49.2        |       | 27.9                   |       | 41.1                      |       |
| <b>Imunofenotipagem</b>    |             |       |                        |       |                           |       |
| Tipo B                     | 34.1        | 0.371 | 18.3                   | 0.195 | 60.8                      | 0.213 |
| Tipo T                     | 50.0        |       | 62.5                   |       | 0.00                      |       |
| <b>Renda familiar</b>      |             |       |                        |       |                           |       |
| Baixa renda                | 38.4        | 0.422 | 20.6                   | 0.200 | 54.2                      | 0.190 |
| Não baixa renda            | 30.0        |       | 10.0                   |       | 57.7                      |       |
| <b>Tipo de residência</b>  |             |       |                        |       |                           |       |
| Urbana                     | 30.8        | 0.076 | 12.8                   | 0.036 | 59.6                      | 0.025 |
| Rural                      | 50.0        |       | 30.8                   |       | 37.2                      |       |
| <b>Saneamento básico</b>   |             |       |                        |       |                           |       |
| Presente                   | 33.3        | 0.342 | 14.5                   | 0.133 | 56.7                      | 0.215 |
| Ausente                    | 44.0        |       | 28.0                   |       | 49.1                      |       |
| <b>Água para consumo</b>   |             |       |                        |       |                           |       |
| Filtrada                   | 31.3        | 0.253 | 16.4                   | 0.668 | 60.3                      | 0.041 |
| Não filtrada               | 43.4        |       | 20.0                   |       | 38.0                      |       |
| <b>Escolaridade da mãe</b> |             |       |                        |       |                           |       |
| < 8 anos                   | 39.1        | 0.462 | 21.7                   | 0.326 | 50.5                      | 0.215 |
| ≥ 8 anos                   | 32.1        |       | 14.3                   |       | 57.7                      |       |
| <b>Serviço</b>             |             |       |                        |       |                           |       |
| Privado                    | 29.4        | 0.283 | 0.00                   | 0.040 | 56.0                      | 0.094 |
| Público                    | 43.3        |       | 22.7                   |       | 49.3                      |       |

Tabela 3 - Causas do óbito

| Fase do tratamento  | Causas do óbito |          |             |        |
|---------------------|-----------------|----------|-------------|--------|
|                     | Doença          | Infecção | Sangramento | Outras |
| Indução (D1 a D15)  | 1               | 13       | 1           | 0      |
| Indução (D16 a D42) | 0               | 6        | 1           | 0      |

Tabela 4 - Relação de risco para recaída, sexo, área de residência e local de tratamento

| <b>Variável</b>             | <b>HR</b> | <b>95% CI</b> | <b>P</b> |
|-----------------------------|-----------|---------------|----------|
| <b>Sexo</b>                 |           |               |          |
| Feminino x masculino        | 1.71      | 0.78 a 3.73   | 0.182    |
| <b>Risco ao diagnóstico</b> |           |               |          |
| Baixo x alto                | 0.34      | 0.14 a 0.82   | 0.017    |
| <b>Serviço</b>              |           |               |          |
| Privado x público           | 0.60      | 0.08 a 4.72   | 0.629    |
| <b>Localização</b>          |           |               |          |
| Rural x urbana              | 2.34      | 1.12 a 5.06   | 0.025    |

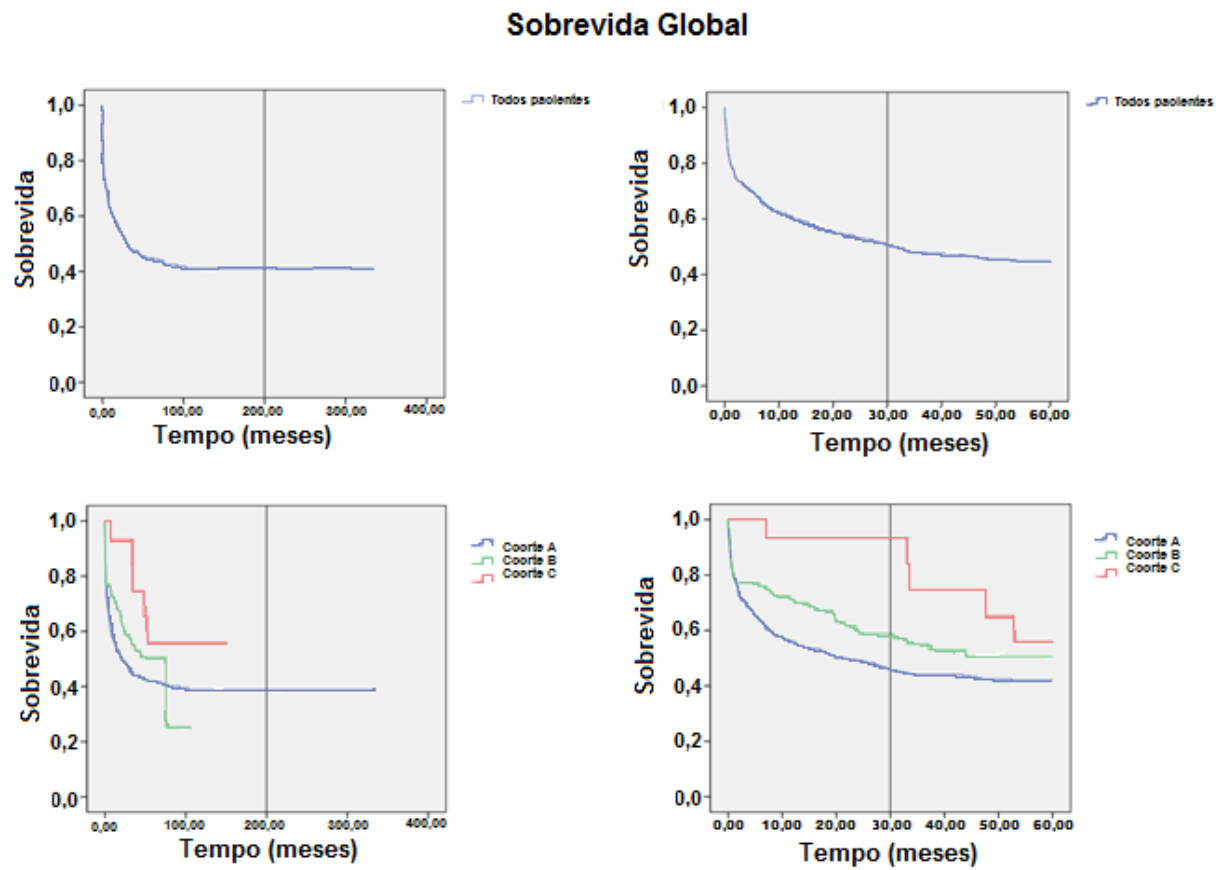


Figura 1 - Sobrevida global dos pacientes, analisando-se as três coortes