



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

CLARISSE DE SOUSA SILVA

**MORTALIDADE POR LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES EM UM SERVIÇO PÚBLICO DE REFERÊNCIA NO NORDESTE
DO BRASIL (2018-2023)**

ARACAJU

2023

CLARISSE DE SOUSA SILVA

MORTALIDADE POR LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES EM UM SERVIÇO PÚBLICO DE REFERÊNCIA NO NORDESTE DO BRASIL (2018-2023)

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Simone Santana Viana

ARACAJU

2023

CLARISSE DE SOUSA SILVA

MORTALIDADE POR LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES EM UM SERVIÇO PÚBLICO DE REFERÊNCIA NO NORDESTE DO BRASIL (2018-2023)

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Autora: Clarisse de Sousa Silva

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Simone Santana Viana

CLARISSE DE SOUSA SILVA

MORTALIDADE POR LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES EM UM SERVIÇO PÚBLICO DE REFERÊNCIA NO NORDESTE DO BRASIL (2018-2023)

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Aprovada em: ___ de _____ de ____

BANCA EXAMINADORA

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Ao meu avô Matias, que me
ensinou perseverança.

E aos meus pais, que me
foram fortaleza.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por todas as bênçãos, pelo encerramento de mais um ciclo e pelo sonho, tão perto de se tornar realidade.

Ao meu avô, Matias, que é minha eterna saudade. Obrigada por me dar a honra de ser a "neta preferida", me ensinar o que é o mais puro amor e ser meu maior apoiador.

Aos meus pais, Anne e Clédiston, e aos meus irmãos, Cecília e Levi. Vocês são meu suporte e meu ninho mesmo estando longe fisicamente. Obrigada por todo sacrifício, ensinamento, compreensão, paciência com minhas brincadeiras, puxão de orelha e amor. Vocês são meu tudo e minha saudade é diária

À Prof.^a Dr.^a Simone, minha orientadora, por ter me acolhido com tanta paciência, proporcionado tamanho conhecimento e demonstrado a humanidade na medicina e preocupação pelo paciente.

A Carolina Gotardo, médica e pessoa doce que se disponibilizou a tirar dúvidas e me ensinar um pouquinho sobre cada paciente da oncologia pediátrica.

Ao meu namorado Sérgio, que sempre me foi companhia, parceria, ombro amigo e amor. Obrigada por ser paciente, ser meu confidente, se fazer presente nas minhas derrotas e celebrar minhas conquistas. É um privilégio dividir a vida com você.

À minha amiga Aretha, presente na minha vida desde 2004. Obrigada pela paciência de me ajudar com esse processo, por ser minha companheira de viagem e me inspirar diariamente com seu jeito doce e sincero.

Aos meus amigos: Ana Flávia, Beatriz, Caio, Gabriel, Raquel e Thábata, que mesmo há quilômetros de distancia se fazem presentes. Obrigada por me ensinar que amizade vai além de presença física. Amo vocês com todo meu ser.

Aos meus amigos de Aracaju: Bárbara, Bruna, Danilo, Felipe, Isadora, Júlia, Leonardo, Letícia e Lizandra, que se tornaram a família que eu escolhi e que me escolheram também. Muito obrigada por estarem comigo ao longo dessa jornada de 6 anos. Vocês são meus presentes de Aracaju que levarei com todo carinho em meu coração.

Às minhas amigas Lara e Allexa, que sempre foram atenciosas e acolhedoras nessa jornada final.

À minha Estrela, fiel companheira. Obrigada por alegrar meus dias, cuidar de mim e me dar motivação para seguir em frente, você salvou minha vida.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO ORIGINAL

TABELA 01. Características clínicas dos integrantes da Coorte ao diagnóstico.

TABELA 02. Desfechos estudados para os pacientes dessa Coorte.

TABELA 03. Associação das características clínicas dos pacientes estudados com a mortalidade geral e na indução.

TABELA 04. Avaliação da mortalidade dos pacientes da Coorte pelas causas e pela fase do tratamento.

GRÁFICO 01. Avaliação dos pacientes que faleceram por fase do tratamento e pelo imunofenótipo.

GRÁFICO 02. Avaliação dos pacientes que faleceram por fase do tratamento e pela medula do D35.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALL BFM IC	International Berlin-Frankfurt-Muster Study group
AR	Alto Risco
BR	Baixo Risco
CF	Citometria de fluxo
CF-DRM	Doença Residual Mínima por Citometria de Fluxo
D8	Dia 8 da Terapia de Indução
D15	Dia 15 da Terapia de Indução
D33	Dia 33 da Terapia de Indução
DRM	Doença Residual Mínima
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
LDH	Lactato Desidrogenase
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LLA-B	Leucemia Linfoblástica Aguda de células B
LLA-T	Leucemia Linfoblástica Aguda de células T
MO	Medula Óssea
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
Ph+	Cromossomo Philadelphia Positivo
RI	Risco Intermediário
RIL	Resposta Inicial Lenta
RIR	Resposta Inicial Rápida
SG	Sobrevida Global
SLE	Sobrevida Livre de Eventos
SNC	Sistema Nervoso Central
TdT	Desoxinucleotidil Transferase

SUMÁRIO

1. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	10
1.1. Epidemiologia	12
1.2. Apresentação clínica e diagnóstico	13
1.3. Tratamento	15
1.3.1. Protocolo BFM – 2009	16
1.4. Complicações	21
1.5. Mortalidade	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
2. NORMAS DE PUBLICAÇÃO	35
3. ARTIGO ORIGINAL	42

1. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia maligna que, apesar de ser rara, é a mais comum da infância, correspondendo a mais de 1/4 dos cânceres diagnosticados na faixa etária inferior aos 19 anos, com sua incidência aumentando na última década. É oriunda de um distúrbio clonal de células imaturas da linhagem linfóide caracterizado pela proliferação exacerbada das células neoplásicas que resulta na diminuição da produção de células normais da linhagem. Esses blastos minimamente diferenciados podem ser células da linhagem B (LLA-B) – correspondendo a 85% dos casos da LLA pediátrica – ou, de forma menos comum, de células precursoras da linhagem T (LLA-T) – cerca de 10% a 15% dos casos –, ou até mesmo de uma linhagem mista – linhagem de células B e células T – de forma mais rara. As manifestações clínicas da LLA decorrem do acúmulo das células malignas na medula óssea, sangue periférico e tecidos extramedulares como o baço, fígado e linfonodos, prejudicando a hematopoiese normal do organismo. Dessa maneira, os pacientes habitualmente cursam com fadiga, hemorragias/equimoses, anemias, febre e maior vulnerabilidade à infecções (ALPERSTEIN; BOREN; MCNEER, 2015; CHANG et al., 2021; HUNGER; MULLIGHAN, 2015; IACOBUCCI; MULLIGHAN, 2017; JALAL; AL-ALLAWI; AL DOSKI, 2017; JUÁREZ-AVENDAÑO, et al., 2021; SNODGRASS et al., 2018; TASIAN; LOH; HUNGER, 2015; TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017).

Os eventos patogênicos que levam ao surgimento da LLA são desconhecidos e incertos. O que é sabido a respeito da fisiopatologia é que seu desenvolvimento está atrelado à predisposição genética e a eventos ambientais. Dentre as alterações genéticas associadas à maior predisposição ao desenvolvimento da doença pode-se citar a Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, Síndrome de Li-Fraumeni, Síndrome do colapso de Nijmegen e presença de variantes polimórficos de diversos genes (ARID5B, GATA3, TP53, CEBPE e IKZF1). Mutações genéticas raras em PAX6 e ETV6 são associadas à presença de LLA familiar. Outros fatores predisponentes – ambientais – são a exposição à radiação ionizante, pesticidas, certos solventes e por vírus como o Vírus da imunodeficiência humana (HIV) e Epstein-Barr. Contudo, apesar de todas essas causas, a maioria dos casos de LLA ocorrem em indivíduos previamente saudáveis (HUNGER; MULLIGHAN, 2015; JUÁREZ-AVENDAÑO, et al., 2021; TASIAN; LOH; HUNGER, 2015; TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017; YI et al., 2020).

A leucogênese da LLA, tanto no subtipo LLA-B como na LLA-T, tem origem a partir de mudanças estruturais nos cromossomos, como aneuploidias, rearranjos ou outras

anormalidades cromossômicas. Em seguida, ocorrem alterações secundárias no número de cópias do DNA somático e mutações sequencias – adquiridas pelas células tumorais – resultando na desregulação do oncogene ou na expressão de genes de fusão quiméricos, promovendo o desenvolvimento da leucemia. (IACOBUCCI; MULLIGHAN, 2017; PUI, 2020). A prevalência dessas alterações varia de acordo com a idade do paciente e sua identificação é de sumo valor para o prognóstico, diagnóstico, classificação de risco e, em determinados casos, para a definição de uma terapia específica direcionada. (HUNGER; MULLIGHAN, 2015; IACOBUCCI; MULLIGHAN, 2017; JALAL; AL-ALLAWI; AL DOSKI, 2017; PUI, 2020).

A LLA de células B é o subtipo de melhor prognóstico. As células neoplásicas, nesse caso, apresentam positividade para a enzima desoxinucleotidil transferase (TdT), que é uma enzima apenas expressa em células imaturas da linha B e linhagem T, além de certos antígenos da linhagem B como o CD19, CD22, CD20 e CD79a. Além disso, apresenta negatividade para imunoglobulinas de superfície que aparecem em células B maduras. Esse subtipo pode ser classificado como desfecho favorável, intermediário ou desfavorável a partir da análise citogenética. Dentre as alterações desfavoráveis, há destaque para os rearranjos do gene KMT2A (MLLgene) – muito prevalente em crianças com menos de 1 ano de idade –, amplificação do cromossomo 21 (iAMP21), hipoploidia e fusões como a BCR-ABL, oriunda da translocação do cromossomo 9 com o 22 [t(9;21)] – denominada de cromossomo Philadelphia –, e TCF3-HLF. Por outro lado, alterações como alta hiperploidia (ganho de pelo menos 5 cromossomos) e a translocação do cromossomo 12 com 21 [t(12;21)] – que resulta na fusão das proteínas ETV6-RUNX1 – estão relacionados a desfechos favoráveis (ALPERSTEIN; BOREN; MCNEER, 2015; HUNGER; MULLIGHAN, 2015; IACOBUCCI; MULLIGHAN, 2017; TASIAN; LOH; HUNGER, 2015; TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017).

Em contrapartida, a LLA-T é tida como um subtipo mais agressivo e heterogêneo dentre as LLA, requerendo um tratamento mais intenso. Essas células também apresentam TdT, e apresentam, ainda, combinações variáveis de proteínas de superfície (CD1a, CD3, CD4, CD5, CD7 e CD8). Nesse caso, aproximadamente 50% dos pacientes apresentam translocações cromossômicas, que normalmente envolvem a fusão de genes nos receptores das células T, deleções intersticiais – resultando em interposição gênica – e presença de diversos oncogenes. Rearranjos também são alterações genéticas recorrentes na LLA-T. Apesar de existirem subtipos dentro dessa forma de LLA, é compreendida como um único subtipo, haja vista que as alterações citogenéticas são enigmáticas e seu impacto prognóstico são pouco

compreendidos. Em consequência a isso, a estratificação de risco e prognóstico da LLA de celularidade T depende primordialmente do status do sistema nervoso central (SNC) do paciente no momento do diagnóstico e da doença residual mínima (DRM) (ALPERSTEIN; BOREN; MCNEER, 2015; NORDLUND; SHUMALAI et al., 2021; SYVÄNEN, 2018; TASIAN; LOH; HUNGER, 2015).

1.1. Epidemiologia

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2016, as leucemias correspondem de 1% a 3% dos tumores na população geral. É a neoplasia maligna mais comum da infância, com 60% dos casos diagnosticados em indivíduos menores de 20 anos e incidência anual de 3 a 4 casos em 100.000 indivíduos nessa faixa etária. (YI et al., 2020). Nos Estados Unidos, a taxa de incidência em 2017 foi estimada em 1,6 em 100.000 habitantes. Em crianças menores de 20 anos, a incidência foi de 4,9 casos para cada 100.000 de 2011 a 2017 com 5930 casos de LLA novos diagnosticados em 2019, nos quais 1500 vieram a óbito (BARRINGTON-TRIMIS et al., 2016; TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017; YI et al., 2020). No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), a incidência anual de LLA corresponde a 7,7 casos em 1 milhão de habitantes com picos entre 2 e 5 anos de idade. Mundialmente ela representa 28% de todos os cânceres pediátricos e cerca de 80% de todas as leucemias diagnosticadas em crianças e adolescentes (KAKAJE et al., 2020; KATZ et al., 2015; SIEGEL et al., 2017; SNODGRASS et al., 2018). É considerada um grande problema para a saúde pública por ter um potencial de sobrevida baixo entre adultos e por ter média elevada de anos perdidos entre crianças, correspondendo a uma estimativa de 66,5 anos em crianças brasileiras. Representa a principal causa de mortalidade em crianças menores de 20 anos (HUNGER; MULLIGHAN, 2015; KATZ et al., 2015; SNODGRASS et al., 2018; SOUSA et al., 2015; WANG; GOMEZ; YASUI, 2017).

O pico da incidência da LLA ocorre em uma distribuição bimodal. O primeiro pico acontece na infância entre 1 a 4 anos de idade respondendo a 42,9% dos casos, com predominância entre hispânicos, brancos e asiáticos. O outro pico acontece em adultos a partir dos 50 anos, compreendendo menos de 1% dos cânceres diagnosticados e aproximadamente 20% das leucemias nesse grupo etário (KATZ et al., 2015; SIEGEL et al., 2017; SNODGRASS et al., 2018; TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017; WANG; GOMEZ; YASUI, 2017).

As taxas de incidências mais altas são demonstradas para o sexo masculino – 38 casos por 1 milhão *versus* 29,7/milhão no sexo feminino – e em etnia hispânica (42,9 casos/milhão), seguido de caucasianos e afrodescendentes, com predomínio em países desenvolvidos quando comparado com países em desenvolvimento. No mundo, as maiores taxas foram encontradas na Itália, Espanha, Costa Rica, Suíça, Argentina e Estados Unidos e as menores na Ásia e na Europa Oriental. A causalidade de taxas mais altas por parte da população hispânica não é bem esclarecida, contudo acredita estar relacionado com a suscetibilidade genética, exposição maior a químicos – em domicílio ou em trabalho, por parte dos pais –, ao índice de massa corporal elevado e ao tabagismo ativo ou passivo (BARRINGTON-TRIMIS et al., 2016; SIEGEL et al., 2017; SNODGRASS et al., 2018; YI et al., 2020).

A posição socioeconômica elevada está associada a um maior número de casos de LLA na faixa pediátrica em diferentes etnias, exceto entre hispânicos onde é observado maior incidência da doença em indivíduos com posição socioeconômica inferior (WANG; GOMEZ; YASUI, 2017). Uma frequência maior da doença foi observada em habitantes de área metropolitana com população acima de 1 milhão de habitantes, em municípios em que a renda é maior que o percentil 25 e em pessoas que residem em área rural de alta pobreza – em que a probabilidade de LLA é maior, há mais risco de recaída precoce e maior mortalidade pela doença – (GÓMES-MERCADO et al., 2020; SIEGEL et al., 2017).

1.2. Apresentação clínica e diagnóstico

Os sinais e sintomas da LLA podem se iniciar de forma gradual e insidiosa que progridem ao longo de meses ou de forma abrupta/aguda. As manifestações clínicas iniciais tendem a ser inespecíficas abrangendo um espectro de sintomas com predomínio de febre baixa e intermitente – oriunda da ação de citocinas pirogênicas liberadas pelas células neoplásicas –, linfadenopatia rígida e indolor (presente em 50% dos pacientes), anorexia, perda de peso e, mais evidentemente em crianças, irritabilidade (ALPERSTEIN; BOREN; MCNEER, 2015; CHANG et al., 2021; HUNGER; MULLIGHAN, 2015; TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017).

Com a supressão medular, provocada pelos blastos neoplásicos, há uma desregulação da hematopoiese fisiológica, que se apresenta com: hematomas, equimoses e hemorragias (decorrentes da trombocitopenia), letargia, fadiga e palidez (resultantes da anemia) e

infecções graves devido à neutropenia (CHANG et al., 2021; HUNGER; MULLIGHAN, 2015; TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017).

Os cometimentos extramedulares ocorrem em $\frac{1}{4}$ dos pacientes no momento do diagnóstico e se apresenta com infiltração do fígado (hepatomegalia), baços (esplenomegalia), linfonodos (linfadenomegalia) ou testículos. Crianças de menor idade podem manifestar sintomas de dor óssea e limitação da deambulação decorrentes da infiltração leucêmica em periosteos, ossos e – menos comumente – articulações. O comprometimento do SNC se manifesta por meio da hipertensão intracraniana, presença de papiledema, hemorragias retinianas e déficit dos pares de nervos cranianos e estão presentes em cerca de 5% a 8% dos pacientes no momento do diagnóstico. No Brasil, os sintomas e sinais mais encontrados são hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia e febre (HUNGER; MULLIGHAN, 2015; KAKAJE et al., 2020; TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017).

O diagnóstico da LLA é definido pela presença de 25% de células blásticas na medula óssea. A avaliação inicial inclui hemograma completo (avaliar leucometria com contagem diferencial) e mielograma.

A imunofenotipagem por citometria de fluxo (CF) é o exame de maior especificidade porque determina o grau de diferenciação celular, presença ou ausência de clonicidade e expressão dos blastos malignos. É baseada na recepção antígeno-anticorpo conjugado com fluorocromo que analisa quantitativamente e qualitativamente os padrões de expressão de antígenos. A LLA do tipo B expressa em sua superfície celular proteínas CD19, CD22, CD20 e CD79a enquanto que a LLA do tipo T expressa proteínas CD1a, CD3, CD4, CD5 e CD8. Devido a isso, esse exame se demonstra de grande valor para a predição de risco e direciona os pacientes com risco maior a um tratamento de maior agressividade.

A investigação complementar deve ser feita visando procurar os acometimentos extramedulares, complicações oriundas da leucemia e realização de diagnósticos diferenciais. Na investigação de acometimento extramedulares, os exames complementares incluem radiografia de tórax – finalidade de pesquisa de massas mediastinais – e punção lombar com análise do líquido cefalorraquidiano para avaliação do comprometimento do SNC (presente em 5-8% dos pacientes no momento do diagnóstico). Entre os exames laboratoriais complementares, apresentam papel fundamental as dosagens de ácido úrico, eletrólitos (sódio, potássio, fosfato, cloro e cálcio), lactato desidrogenase (LDH) para monitorização da síndrome da lise tumoral, principalmente em pacientes com hiperleucocitose (leucócitos > 100.000 células/mm³). Outros exames complementares a serem solicitados incluem parasitológico de fezes e sorologias para doenças infecciosas como Esquistossomose,

infecção por citomegalovírus e Epstein-Barr com o objetivo de realizar diagnóstico diferenciais (ALPERSTEIN; BOREN; MCNEER, 2015; JUÁREZ-AVENDAÑO, et al., 2021; TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017).

O diagnóstico adequado permite obtenção de dados importantes para estratificar o risco e tem por objetivo determinar o tipo de leucemia, determinar o prognóstico, definir a intensidade e a duração do tratamento e avaliar a necessidade de transplante de medula óssea. Entre os critérios avaliados para estratificar um paciente pode-se citar a idade, contagem de leucócitos, presença ou ausência de anormalidades genéticas, o acometimento extramedular no momento do diagnóstico e a doença residual mínima (DRM). (HEIKAMP; PUI, 2018; MALCZEWSKA, et al., 2022).

1.3. Tratamento

No século passado, a LLA era considerada uma doença incurável e universalmente fatal, com taxas muito baixas de sobrevida. Atualmente, a sobrevida global em 5 anos (SG) chega a 90% e taxas de sobrevida livre de eventos em 5 anos (SLE) atingem até 92% em países desenvolvidos. Esses resultados são um verdadeiro sucesso da oncologia moderna e podem ser atribuídos às constantes melhorias no tratamento de suporte nos pacientes em quimioterapia e à melhoria das terapêuticas atuais ajustadas ao grupo de risco. Há, ainda, a necessidade de diminuição da toxicidade do tratamento para continuação desses avanços (ELASHTOKHY et al., 2021; HASEGAWA et al., 2020; INABA, MULLIGHAN, 2020; MALCZEWSKA et al., 2022; TASIAN; LOH; HUNGER, 2015).

O tratamento baseado na estratificação de risco leva em consideração a idade do paciente e a leucometria no momento do diagnóstico. Outros fatores usados para direcionar a terapêutica em protocolos internacionais são a citogenética, que considera fatores como o subtipo da LLA, número de cromossomos das células malignas – hiper ou hipoploidia – e a presença de aberrações genéticas específicas relacionadas a melhores prognósticos (translocação do gene 12 e 21) e piores prognósticos (genes de fusões ETV6-RUNX1, TCF3-PBX1, BCR-ABL1 – cromossomo Philadelphia) (TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017).

A estratificação do tratamento pode, ainda, ser feita levando-se em consideração a resposta ao tratamento quimioterápico e a presença de doença residual mínima (DRM) – presença de células malignas persistentes resistentes à quimioterapia – que é o principal fator prognóstico da LLA pediátrica na atualidade (ALPERSTEIN, BOREN, MCNEER, 2015;

MALCZEWSKA et al., 2022; ZAPATA-TARRÉS, BALANDRÁN, RIVEIRA-LUNA et al., 2021).

O tratamento da LLA, de forma geral, objetiva induzir a remissão completa de blastos na medula óssea e restaurar a hematopoiese normal (LAKS et al., 2003).

1.3.1. Protocolo BFM – 2009

O protocolo do ano de 2009 do International Berlin-Frankfurt-Muster Study group (ALL-BFM-IC 2009) foi elaborado com base nos resultados de protocolos anteriores a ele – AIEOP-BFM-ALL 2000, IC-BFM-ALL 95 e 2002 – e com o resultado final de análise de dados e discussões abrangentes nos últimos anos, aprimorando o sistema de estratificação anterior a partir da avaliação sistemática da doença residual mínima (DRM) que permite definir um grupo de baixo risco com menos de 10% de recaídas, resultando em melhor adequação da intensidade da quimioterapia ao grupo de risco do paciente.

No grupo de baixo risco ao diagnóstico (BR) estão os pacientes com idade maior ou igual a 1 anos e menores que 6 anos, com leucometria inicial inferior a 20.000 células/microlitro, com valores de blastos menores que 1.000 células/microlitros no sangue periférico no dia 8 do tratamento (D8), com status de MO menos de 5% de blastos, e – se houver disponibilidade – DRM com CF menor que 0,1% ou pelo status da MO no dia 15 do tratamento (D15) menores que 5% de blastos (M1) ou entre 6 e 24% (M2).

Já no grupo de alto risco (AR) encontram-se os pacientes com RI que tenha CRM com CF >10% ou mais de 25% de blastos na MO no D15 ou pacientes BR que apresentem DRM com CF >10% ou pacientes que tenham mais de 1.000 blastos/microlitros no sangue periférico no D8 ou, ainda, pacientes que apresentem MO com M2 ou M3 (>25% de blastos na MO) no dia 33 do tratamento (D33). Além disso, pacientes que apresentam a translocação t(9;22) [BCR/ABL] ou t(4;11) [MLL/AF4] ou apresentam hipodiploidia menor ou igual a 44 são considerados de risco devido a gravidade dessas anormalidades genéticas como já foi discutido anteriormente.

O grupo de risco intermediário (RI) é composto por todos os pacientes que não foram estratificados como baixo risco ou alto risco.

Durante a primeira semana após o diagnóstico, é realizada uma pré fase do tratamento, com administração de corticosteróide. Ao final desta etapa, no dia 8 do tratamento (D8), é avaliada a quantidade de blastos em sangue periférico, e aqueles que apresentam contagem

menor que 1.000/microlitros são considerados bons respondedores à prednisona (BRP) e são classificados como resposta inicial rápida (RIR), e têm melhor prognóstico.

No dia 15 do tratamento (D15), é realizada a avaliação citomorfológica e avaliação da doença residual mínima por citometria de fluxo (CF-DRM) da MO, como nova reclassificação. Os pacientes com menos de 5% de blastos na MO e CF-DRM negativas ($< 10^{-3}$) serão incluídos no subgrupo RIR, já os que apresentarem MO em status M2 com CF-DRM positiva ($>10^{-3}$) são classificados no subgrupo RIL.

Além dos expostos, outro critério para a reclassificação do paciente para AR é a presença de positividade da DRM – por cadeia de polimerase (PCR) ou por CF – no dia 33 do tratamento (D33).

Logo, os momentos decisivos para a definição do risco são: o momento do diagnóstico. D8, D15 e D33. Os critérios clínicos associados à análise da contagem de blastos no sangue periférico no D8 no momento do diagnóstico permitem a classificação do paciente entre AR e BR. Além disso, a avaliação citomorfológica e da CF-DRM no D15 e no D33 permitem a classificação em RIR e RIL. Essas classificações e reclassificações são decisivas para realização de ajustes do tratamento quimioterápico e para reduções de complicações relacionadas a ele (IC-BFM-ALL 2009).

1.3.1.1. Etapas do protocolo

Os esquemas terapêuticos para LLA se iniciam por uma pré-fase em que é usada a prednisona – que objetiva reduzir a leucometria – seguida pelas 4 fases do tratamento – indução da remissão, consolidação, intensificação e manutenção – nos quais variados esquemas quimioterápicos são administrados de acordo com risco do paciente e com o objetivo de cada etapa. A profilaxia do SNC é feita de forma transversal durante todas as etapas do tratamento com metotrexato intratecal com ou sem alopurinol. A radioterapia nos protocolos atuais é reservada para pacientes com indicação, diferente de protocolos passados em que era administrada de forma habitual. A duração total do tratamento é de cerca de 104 semanas (CAMPBELL et al., 2023; IC-BFM-ALL 2009; LAKS et al., 2003).

1.3.1.1.1. Indução da remissão

A indução da remissão é a primeira e principal fase do tratamento que tem duração de 4 semanas e nenhuma dose pode ser diminuída ou postergada, apenas em casos excepcionais. Tem como objetivo erradicar as células leucêmicas e alcançar a remissão clínica completa da doença restaurando a hematopoiese normal. Nessa etapa há administração de corticosteróide – responsável por se ligar ao receptor de glicocorticóides levando a inibição do ciclo celular e eventual apoptose celular – e agentes citostáticos, que interrompem o ciclo celular e causam inibição do crescimento e/ou divisão celular resultando em apoptose. Ela é dividida em 2 fases denominadas fase A e fase B (HUNGER, MULLIGHAN, 20015; IC-BFM-ALL 2009; MALCZEWSKA et al., 2022; TERWILLIGER, ABDUL-HAY, 2017).

Na fase A ocorre a administração de prednisona, vincristina, daunorrubicina, L-asparaginase. É subdividida em protocolo AI' – indicada para pacientes de BR e determinados pacientes de RI – e protocolo AI – indicada para os demais pacientes com LLA – em que na primeira apenas 2 doses de daunorrubicina é administrada enquanto que na segunda são 4 doses.

A fase B consiste na administração de ciclofosfamida, citarabina e mercaptopurina. Pode, ainda, ser subdividida em fase B intensificada em que as medicações usadas são: ciclofosfamida, citarabina, mercaptopurina, vincristina e L-asparaginase.

O metotrexato intratecal é administrado em todos os pacientes, independente da fase e protocolo em que ele será tratado, como profilaxia e tratamento de eventuais acometimentos do SNC.

A toxicidade da L-asparaginase representa um limitador importante da adesão ao tratamento que pode resultar em distúrbios metabólicos, pancreatite, coagulopatia e trombose, principalmente em pacientes adolescentes (CAMPBELL et al., 2023; IC-BFM-ALL 2009).

É de suma importância o acompanhamento rigoroso do paciente com a finalidade de prevenir e/ou tratar complicações, uma vez que é uma etapa com alto risco de mortalidade.

Ao final da intensificação, no D33, os pacientes devem ser classificados quanto ao risco de recaída com base nos fatores prognósticos no momento do diagnóstico e na resposta inicial à terapia. Essa classificação deve ser feita com base na leucometria do sangue periférico no D8 – após a pré fase – e com o *status* de DRM no D15 e no D33 da indução. O objetivo dessa nova classificação é ajustar a próxima etapa do tratamento – fase de consolidação – de acordo com o novo risco. Cerca de 85% a 90% dos pacientes chegam ao final da fase de indução com remissão completa da doença, tornando-se aptos para prosseguir com o tratamento (IC-BFM-ALL 2009; TERWILLIGER, ABDUL-HAY, 2017).

1.3.1.1.2. Consolidação e Intensificação

A fase de consolidação inicia 2 semanas após o término da indução com o objetivo de reduzir a DRM e sua duração depende da estratificação de risco do paciente.

Em pacientes BR ou RI, essa fase consiste na administração de mercaptopurina, metotrexato por infusão e metotrexato intratecal (Protocolo II). Estão aptos a iniciar essa fase os pacientes que apresentem remissão completa da doença após a indução, com estado geral satisfatório, ausência de infecção grave, valores de creatinina e clearance de creatinina no limite adequado para a idade, ausência de obstrução urinária, funções hepáticas no limite aceitável para a idade – TGO/TGO menores ou iguais a 5 vezes do valor de referência e bilirrubinas menores ou iguais a 3 vezes o valor de referência – e contagem celular de leucócitos maiores ou iguais a 1.500 células/uL, neutrófilos maiores ou iguais a 500 células/uL e plaquetas maiores ou iguais a 50.000 células/uL com tendência a aumento desses valores.

Em alguns pacientes de RI e em pacientes de AR, essa fase consiste na administração de 3 blocos de quimioterapia intensa administrados por 2 vezes cada um, totalizando 6 blocos. O primeiro bloco consiste na administração de dexametasona, vincristina, metotrexato, ciclofosfamida, L-asparaginase. O segundo bloco se inicia 2 semanas após o primeiro e consiste na administração de dexametasona, vincristina, metotrexato, ifosfamida, daunorrubicina e L-asparaginase. O terceiro bloco também é iniciado após 2 semanas do segundo bloco e consiste na administração de dexametasona, citarabina, etoposido e L-asparaginase. Nos 6 blocos dessa fase é utilizada uma combinação de metotrexato, citarabina e prednisolona intratecal para realização da profilaxia do SNC. Ao final dos 06 blocos, todos os pacientes recebem o protocolo II por 7 semanas e tem a fase de consolidação finalizada.

A intensificação, também denominada reindução, é iniciada após 2 semanas do término da consolidação é dividida em 2 fases que são iguais para todos os pacientes independente do risco de recaída. A primeira fase consiste na administração de dexametasona, vincristina, doxorubicina e L-asparaginase enquanto que na segunda fase são administrados ciclofosfamida, citarabina, 6-tioguanina e metotrexato intratecal (CAMPBELL et al., 2023; IC-BFM-ALL 2009).

1.3.1.1.3. Manutenção

A manutenção, fase final do tratamento, tem duração média de 2 a 3 anos e é marcada pela associação de baixas doses semanais de metotrexate, mercaptopurina diária e metotrexato intratecal em semanas selecionadas. O objetivo dessa etapa é erradicar as células leucêmicas residuais (CAMPBELL et al., 2023; IC-BFM-ALL 2009).

Por haver necessidade de ingestão diária de medicamentos por um período prolongado de tempo, a adesão ao tratamento torna-se um enorme desafio. Portanto, é de grande valia ressaltar aos pacientes e seus cuidadores que a interrupção da terapia nessa fase, associado a outros fatores, pode aumentar o risco de recaída da doença (LEE; CHO, 2017).

1.3.1.2. Doença Residual Mínima (DRM)

A DRM é uma medida da carga de doença residual na medula óssea e/ou no sangue periférico (mais raramente) em um paciente após uma intervenção terapêutica específica onde a análise patológica convencional demonstrou remissão completa da doença. Em pacientes com LLA a mensuração pode ser feita de diversas formas laborais com destaque para os métodos por citometria de fluxo multiparamétrica por 3 ou 4 cores (CF) e pela reação em cadeia da polimerase (PCR). A CF se baseia na identificação do imunofenótipo de expressão aberrante de antígenos associados a linhagem mieloide ou pela expressão diminuída de antígenos linfóides expressos pela progênie de células B ou células T normais. O método PCR depende da amplificação de imunoglobulinas ou rearranjos de receptores de células T ou de anormalidades genéticas recorrentes (BERRY et al., 2017; IBRAHIM; SAEED, 2022; KRUSE et al., 2020; LEE; CHO, 2017).

O objetivo clínico do monitoramento da DRM é determinar a resposta ao tratamento e o risco de recidiva da leucemia (KRUSE; SAEED, 2022). No tratamento da LLA é esperado que os pacientes tenham alcançados a DRM negativa ao final da terapia de indução da remissão, que é definida como 0,01% de células neoplásicas remanescentes pré-tratamento ou células leucêmicas secundárias transformadas na medula óssea e/ou no sangue periférico, ou seja, presente 1 célula neoplásica em cada 10.000 células mononucleares da amostra. A positividade da DRM se dá quando o valor da DRM está acima de 0,01% e configura importante preditor prognóstico por fornecer, de forma confiável, uma medida da resposta ao tratamento. Além disso, a DRM positiva tem grande associação com desfechos favoráveis

como elevadas taxas de recaída e menores taxas de SG e SLE (BERRY et al., 2017; KRUSE; SAEED, 2022).

Desta maneira, os protocolos de tratamento tem incluído a DRM pós-indução ou pós-consolidação como um dos critérios para estratificação de risco dos pacientes a fim de orientar e individualizar as decisões terapêuticas. Os tratamentos ajustados de acordo com o risco permitem melhores resultados porque permitem a redução da intensidade da quimioterapia nos pacientes que atingem a negatividade da DRM – por consequência, reduzindo a toxicidade do tratamento – e a intensificação do tratamento nos pacientes que permanecerem com níveis de DRM detectáveis. Além disso, a mensuração da DRM permite a avaliação da eficácia de novos agentes terapêuticos (BERRY et al., 2017; IBRAHIM; SAEED, 2022; KRUSE et al., 2020; LEE; CHO, 2017).

Contudo, é importante salientar que a interpretação e o impacto dos níveis de DRM variam de acordo com o momento do tratamento em que é feita a análise da amostra e do subtipo de leucemia. Além disso, a variabilidade genotípica e fenotípica das diferentes neoplasias e de seus portadores podem promover, em alguns casos, uma discordância entre os achados da DRM e o desfecho clínico do paciente (BERRY et al., 2017; PUI et al., 2017).

1.4. Complicações

Os desfechos da LLA em pacientes com apresentações mais agressivas da doença e risco elevado de recaída e morte estão melhorando com o passar dos anos. Isso se deve ao desenvolvimento de protocolos quimioterápicos mais intensos e direcionados ao risco do paciente. Como consequência, há o aumento da toxicidade terapêutica – devido administração de doses mais elevadas de drogas que inibem o crescimento rápido das células cancerígenas, mas que também danificam células saudáveis –, resultando em complicações associadas a importantes morbidades e mortalidades por efeitos adversos, sobretudo em países considerados de baixa renda, onde há precariedade no suporte clínico e dificuldades no alcance de serviços de saúde. A ocorrência de complicações por toxicidade pode resultar em redução de doses, atrasos e até mesmo omissões na administração de fármacos, provocando prejuízos na eficácia do tratamento. Além disso, a toxicidade pode ser uma fonte de morbidade imediata e contínua durante o tratamento e em seus sobreviventes. Estima-se que uma grande maioria dos pacientes que alcançam a cura tenham desenvolvido ao menos uma comorbidade crônica aos 45 anos de idade (AGUILAR-HERNANDEZ et al., 2017; HOUGH;

VORA, 2017; JIMÉNEZ-HERNÁNDEZ et al., 2015; ŚLIWA-TYTOKO et al., 2022; TAY et al., 2017).

Os principais efeitos adversos relacionados ao tratamento quimioterápico incluem infecções, síndrome da lise tumoral, neurotoxicidade, leucostase, coagulopatias (hemorragias e trombozes) e toxicidade a diversos órgãos. Portanto, é importante monitorizar e identificar tais complicações e abordá-las precocemente, a fim de reduzir o impacto sobre a qualidade de vida e morbimortalidade dos pacientes (AGUILAR-HERNANDEZ et al., 2017).

O risco global de uma criança desenvolver um efeito adverso grave de toxicidade durante a terapêutica da LLA é de 30% a 50%. Individualmente, o risco do paciente é dependente de fatores genéticos, como alterações genéticas conhecidas (Síndrome de Down, Síndrome de Li Fraumeni, entre outros), e de fatores adquiridos (HOUGH; VORA, 2017). Como exemplo, pacientes desnutridos apresentam menor tolerância às drogas quimioterápicas, apresentando um risco maior para toxicidade (MARTÍN-TREJO et al., 2016).

A neutropenia e as infecções associadas a ela são as complicações graves mais frequentes durante o tratamento quimioterápico da LLA (HOUGH; VORA, 2017; KUMAR et al., 2018; MOUSTAFA; ALBOUNI; AZIZ, 2021). No México, um estudo observacional com paciente entre 16 e 20 anos demonstrou incidência da neutropenia febril em 24,6% dos pacientes (JAIME-PÉREZ et al., 2016). O quadro ocorre mais comumente durante as fases intensivas do tratamento, sendo responsável por importante morbidade, com 20% a 30% dos pacientes evoluindo com complicações que requerem manejo intra-hospitalar. Cursam com mortalidade hospitalar de cerca de 9,5% e, por isso, são consideradas a principal causa de mortalidade relacionada ao tratamento. De acordo com o Medical Research Council Working Party on Leukemia in Children UK National ALL Trial, a incidência cumulativa em 5 anos de mortalidade relacionada à infecção foi de 2,4%, e foi responsável por 30% de todos os óbitos e 64% dos óbitos relacionados ao tratamento (BOCCIA et al., 2022; HOUGH; VORA, 2017; KLASTERSKY et al., 2016).

A neutropenia é definida por contagem absoluta de neutrófilos menor do que 1.500 células/mm³ ou por contagem menor que 1.000 células/mm³ com expectativa de queda nas próximas 48 horas. Pode ser classificada como leve (<1.500 neutrófilos/mm³), moderada (500-1.000 neutrófilos/mm³) ou grave (<500 neutrófilo/mm³). Para que possa ser caracterizada como neutropenia febril, a neutropenia deve estar associada a presença de febre, determinada pela aferição oral única maior do que 38,3°C ou temperatura maior que 38,0°C mantida por 1 hora ou por 2 aferições orais consecutivas acima de 38,0°C (BOCCIA et al.,

2022; KEBUDI; KIZILOCAK, 2018; KLASTERSKY et al., 2016; MOUSTAFA; ALBOUNI; AZIZ, 2021).

As bactérias são os principais agentes etiológicos dessa complicação, sendo detectada em 20% a 30% dos casos. Os patógenos variam de acordo com o centro estudado; na literatura, há uma predominância dos microrganismos Gram-negativos, principalmente onde a profilaxia com fluoroquinolona não é realizada. Contudo, nas últimas décadas, foi observado o aumento da proporção de microrganismos Gram-positivos nas infecções em pacientes neutropênicos. Nota-se, ainda, um maior número resistentes a antibióticos como Gram-negativos produtores de β -lactamase de espectro estendido, enterococos resistentes à vancomicina e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. De modo geral, os principais sítios de infecção são o trato gastrointestinal, corrente sanguínea, via aérea superior (crianças) e via aérea inferior (adultos), e sítios de infecções presumidos estão relacionados com pior prognóstico (HOUGH; VORA, 2017; KEBUDI; KIZILOCAK, 2018; KLASTERSKY et al., 2016; KUMAR et al., 2018; MOUSTAFA; ALBOUNI; AZIZ, 2021).

Infecções fúngicas são uma preocupação emergente pois raramente são detectadas no início dos episódios de neutropenia febril. São mais frequentes em pacientes com episódio prolongado de neutropenia febril, principalmente quando a febre permanece por 96 horas mesmo após a administração de antibióticoterapia de amplo espectro. Estudos demonstram que a incidência dessa infecção varia de 2% a 36,5% com mortalidade variando entre 5% e 9,5%. Os patógenos mais comumente encontrados são das espécies de *Candida* não-albicans – *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* e *Candida glabrata* – e *Aspergillus* e os principais sítios de infecção são: sangue e o trato respiratório (KEBUDI; KIZILOCAK, 2018; KUMAR et al., 2018).

Para uma abordagem adequada da neutropenia febril, uma avaliação do risco de complicações e óbito deve ser realizada. Os dois principais preditores de alto risco são: duração (sobretudo >10 dias) e gravidade da neutropenia (celularidade menor que 100 neutrófilos/mm³). Outros fatores de risco incluem idade (risco elevado em lactentes e adolescentes), tipo de câncer (tumor sólido, linfoma, LLA, leucemia mieloide aguda), o status da doença (remissão, recidiva, doença progressiva), cirurgias recentes ou feridas abertas, mucosite, presença de comorbidades e desempenho funcional do paciente, ausência de profilaxia antimicrobiana, história prévia de neutropenia febril e alterações genéticas como a Síndrome de Down, que aumenta em 7 vezes o risco de mortalidade por sepse relacionada ao

tratamento (BOCCIA et al., 2022; FISHER et al., 2017; HOUGH; VORA, 2017; KEBUDI; KIZILOCAK, 2018; KLASTERSKY et al., 2016; KUMAR et al., 2018).

Pacientes pediátricos de alto risco para neutropenia febril devem ser hospitalizados e tratados com urgência utilizando antibióticoterapia empírica de amplo espectro intravenosa com cobertura para agentes Gram-positivos e Gram-negativos, incluindo *Pseudomonas aeruginosa* (KEBUDI; KIZILOCAK, 2018).

Nos pacientes com tumores de alta taxa proliferativa, determinada por hiperleucocitose importante (>100.000 leucócitos/mm³), presença de grande massa mediastinal, desidrogenase láctica elevada ou comprometimento renal prévio, uma vigilância mais intensa deve ser adotada devido ao risco de síndrome da lise tumoral. Essa complicação pode ocorrer de forma espontânea pela própria neoplasia ou induzida pela quimioterapia. Sua fisiopatologia consiste na liberação de substâncias do conteúdo intracelular na corrente sanguínea após destruição simultânea de uma grande massa de células neoplásicas que resulta em distúrbio metabólico agudo caracterizado por hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia ou hiperuricemia. A apresentação clínica varia desde pacientes assintomáticos a sintomas graves como convulsões, arritmias cardíacas, insuficiência renal aguda e até mesmo óbito. É uma complicação comum e fatal entre os pacientes diagnosticados com LLA, portanto todos os pacientes devem ser considerados alto risco para o desenvolvimento dessa complicação e receber alopurinol profilático e hiperhidratação antes e durante alguns dias após o início do tratamento (ALPERSTEIN; BOREN; MCNEER, 2015; HOUGH; VORA, 2017; PARK et al. 2020; XUE et al., 2021).

A vincristina é um agente quimioterápico fundamental nos protocolos de tratamento da LLA, entretanto tem um importante efeito adverso de neurotoxicidade dose-dependente. A apresentação mais comum de neuropatia relacionada à vincristina é a neuropatia periférica (sensorial e motora), com incidência variável de 23,5% a 96%. Neuropatia craniana e autonômica podem ser oriundas da administração dessa droga e são potencialmente graves acometendo múltiplos nervos, demandando um reconhecimento precoce e tratamento imediato (NAZIR et al., 2017; ŚLIWA-TYTKO et al., 2022; TAY et al., 2017).

O tromboembolismo venoso sintomático, causado pelo uso da L-asparaginase no tratamento de LLA, é uma complicação grave. Sua incidência varia de 1-37% devido ao uso de diferentes protocolos de tratamento em todo o mundo. A maioria dos casos ocorrem no SNC e está associada ao uso de cateter venoso central (KLAASSEN et al., 2017; NOWAK-GÖTTL; KENET; MTCHELL, 2009).

Apesar da L-asparaginase ser um agente quimioterápico importante no tratamento, acredita-se que ela contribua para um estado de hipercoagulabilidade por perturbar o equilíbrio fisiológico entre as vias de anticoagulação e hemostasia, através da diminuição da síntese proteica de antitrombina e fibrinogênio, contribuindo, portanto, para o aumento do risco de trombose, que é potencialmente aumentado com o uso concomitante de outros fármacos como a antraciclina e corticosteroides (GOYAL; BHATT, 2015; HOUGH; VORA, 2017; ZWICKER et al., 2020).

Os eventos tromboembólicos estão associados a grande mortalidade e morbidade dos pacientes pediátricos com LLA como risco de recorrência do quadro, perda de acesso venoso central, desenvolvimento da síndrome pós-trombótica, sequelas neurológicas e atrasos no tratamento, que podem resultar em desfechos desfavoráveis (GOYAL; BHATT, 2015; HOUGH; VORA, 2017; NOWAK-GÖTTL; KENET; MITCHELL, 2009).

A pancreatite é outra complicação do tratamento de LLA oriunda da ação tóxica da asparaginase, ocorrendo em 2% a 18% dos pacientes tratados com essa droga. A manifestação dos sintomas geralmente inicia nas primeiras semanas do tratamento – 6 a 14 dias – e incluem dor abdominal, náuseas, vômitos e febre. Pode se apresentar como um quadro autolimitado ou cursar de forma fulminante com a síndrome de resposta inflamatória sistêmica que resulta em insuficiência pancreática e falência de múltiplos órgãos e cerca de 1/3 dos pacientes necessitando de internação em unidades de terapia intensiva. O diagnóstico é feito com base na presença de 2 dos critérios a seguir: dor abdominal compatível com pancreatite aguda, elevação da amilase e lipase elevada em 3 vezes ao valor de referência e achados de imagem sugestivos. Fatores como longa exposição e doses elevadas da asparaginase, uso concomitante de corticosteróides e antraciclina, hipertrigliceridemia grave e predisposições genéticas estão associadas a um risco elevado de desenvolvimento dessa complicação (CHÁVEZ-AGUILAR; PEÑA-VÉLEZ, 2021; HOUGH; VORA, 2017).

1.5. Mortalidade

Mesmo que seja altamente responsiva à quimioterapia e tenha altas taxas de cura, a LLA é ainda uma das principais causas de mortalidade de crianças entre 5 e 14 anos de idade. A implementação de protocolos complexos com adaptação da intensidade baseado em estratificação de risco baseado em fatores clínicos e biológicos e de gravidade da doença, somados a um adequado tratamento de suporte resultaram em um aumento substancial da

sobrevida global nos últimos 50 anos. Nos dias atuais, a taxa de indução da remissão em países desenvolvidos ultrapassa 95%. Contudo, em países em desenvolvimento de média/baixa renda os resultados são menos promissores (BJÖRK-ERIKSSON et al., 2022; DUJUA; HERNANDEZ, 2017; DIXON et al., 2020)

Desfechos desfavoráveis no tratamento da LLA infantil em países em desenvolvimento tem origens em questões multifatoriais, podendo estar associadas à doença em si ou à qualidade do tratamento, como fatores genéticos desfavoráveis, esquemas quimioterápicos e variabilidade na metabolização dos fármacos. Todavia, inúmeros estudos demonstraram o impacto de fatores socioeconômicos e culturais sobre esses resultados. Entre eles, a baixa qualidade da atenção médica, atrasos no diagnóstico da doença, abandono do tratamento, restrições logísticas e financeiras, baixo nível de escolaridade dos cuidadores, distância geográfica dos centros de referência especializados, dificuldades na terapia de suporte, presença de comorbidades e a própria mortalidade relacionada ao tratamento, especialmente durante a fase de indução (DUJUA; HERNANDEZ, 2017; JABEEN et al., 2016; JAIME-PÉREZ et al., 2016; JIMÉNEZ-HERNÁNDEZ et al., 2015; SHOAG et al., 2020; VIANA et al., 2015).

A fase de indução da remissão é responsável pelo maior número de mortes pela LLA e está relacionada à própria progressão da doença ou devido a doenças infecciosas. Um estudo realizado no México evidenciou uma taxa de mortalidade de 7% durante a indução em crianças e de 10,3% em adolescentes tratados com protocolo pediátrico. No Egito, a maior parte da mortalidade ocorreu durante a indução e a principal causa foi devido a infecções e sepse. Na Guatemala, por exemplo, 6,6% dos pacientes vieram a óbito antes de atingirem a remissão completa (ABDELMABOOD et al., 2020; ANTILLÓN et al., 2016; JAIME-PÉREZ et al., 2016; JIMÉNEZ-HERNÁNDEZ et al., 2015).

Os principais fatores de risco associados a morte durante a fase de indução são idade mais elevada e hiperleucocitose no momento do diagnóstico. Esses fatores, somados a presença de acometimento do SNC são significativos para a redução da SG em 5 anos (ABDELMABOOD et al., 2020; ANTILLÓN et al., 2016; JIMÉNEZ-HERNÁNDEZ et al., 2015).

Haja vista que as infecções representam uma importante variável para aumento nas taxas de mortalidade durante a fase de indução, é necessária elaboração de estratégias para prevenção e otimização dos cuidados de suporte com desenvolvimento de protocolos

objetivos para o manejo da neutropenia febril (ABDELMABOOD et al., 2020; ANTILLÓN et al., 2016).

Pacientes que residem geograficamente distantes da unidade de tratamento e com história de menor poder aquisitivo, tendem a apresentar um estado nutricional mais pobre e apresentam menor tolerância à doença e a terapia. Além disso, esses pacientes apresentam maiores taxas de abandono de tratamento (JABEEN et al., 2016).

A fim de reduzir as taxas de abandono de tratamento, uma combinação de esforços da equipe multidisciplinar deve ser objetivada. Em alguns países, existem apoio por meio de auxílio transporte, moradia e alimentação que levam a um melhor resultado nestes pacientes (ANTILLÓN et al., 2016; VIANA et al., 2015).

A ocorrência de recidiva reduz a sobrevida das crianças com LLA. Atualmente ocorre em 15% a 20% das crianças e continua sendo uma fonte significativa de morbimortalidade. Em países em desenvolvimento a incidência de recaída após remissão completa pode ultrapassar 20% e se deve ao diagnóstico tardio, acesso limitado ou abandono ao tratamento (ABDELMABOOD et al., 2020; ANTILLÓN et al., 2016; GÓMEZ-MERCADO et al., 2020; HEIKAMP; PUI, 2018; JIMÉNEZ-HERNÁNDEZ et al., 2015)

Os pacientes que residem em áreas rurais e que apresentem fatores de alto risco no diagnóstico tem taxas de recidivas superiores. Considerando que o tratamento de resgate é insuficiente para esses pacientes, a morte por recaída continua sendo, portanto, uma das principais causas de mortalidade por câncer em crianças (ABDELMABOOD et al., 2020; HEIKAMP; PUI, 2018)

Em um estudo de coorte realizado no estado de Sergipe, a mortalidade para crianças com LLA foi avaliada levando em consideração variáveis socioeconômicas. Esse estudo demonstrou uma taxa de mortalidade geral de 45,3% nos pacientes que tiveram atendimento no serviço público de saúde e 26,3% nos pacientes tratados em serviço particular. A mortalidade na indução no serviço público foi de 22,6% enquanto que no particular não houveram óbitos relatados nesse período. As duas principais causas de óbito foram infecção – em 64,6% dos casos – e complicações hemorrágicas em 8,3% dos casos (VIANA et al., 2015).

Como em ambas as coortes os pacientes foram tratados simultaneamente pela mesma equipe utilizando o mesmo protocolo de tratamento, os desfechos divergentes possivelmente são oriundos de condições específicas dos pacientes e da estrutura do centro de saúde. Já no tocante a SG, não houve divergências significativas entre os dois grupos. Contudo, a

sobrevida média após o diagnóstico foi maior nos pacientes tratados no âmbito privado quando comparados aos pacientes da esfera pública (VIANA et al., 2015).

Esses dados comprovam a importância da adoção de medidas que protejam os pacientes vulneráveis socioeconomicamente no que tange o risco de infecção e promova uma intervenção rápida nos casos já diagnosticados. Entre as medidas, pode-se ressaltar o prolongamento da estadia de crianças de locais remotos em hospitais ou casas de apoio, fornecer orientação aos cuidadores sobre a necessidade de medidas adequadas e retorno imediato ao centro hospitalar no primeiro episódio febril, promover treinamento intensivo da equipe de saúde no atendimento de urgência para o manejo adequado desses pacientes (VIANA et al., 2015).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDELMABOOD, Suzy et al. Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 96, n. 1, p. 108-116, 2020.

AGUILAR-HERNANDEZ, M. et al. Principales causas de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. **Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social**, v. 55, n. 3, p. 286–291, 2017.

ALPERSTEIN, W.; BOREN, M.; MCNEER, J. L. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: From Diagnosis to Prognosis. **Pediatric annals**, v. 44, n. 7, p. e168-74, 2015.

ANTILLÓN, F. G. et al. The treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in Guatemala: Biologic features, treatment hurdles, and results. **Cancer**, v. 123, n. 3, p. 436–448, 2016.

BARRINGTON-TRIMIS, J. L. et al. Rising rates of acute lymphoblastic leukemia in Hispanic children: trends in incidence from 1992 to 2011. **Blood**, v. 125, n. 19, p. 3033–3035, 2016.

BERRY, D. A. et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. **JAMA Oncology**, v. 3, n. 7, p. 1–9, 2017.

BJÖRK-ERIKSSON, Thomas et al. Mortality among pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in Sweden from 1988 to 2017. **JAMA Network Open**, v. 5, n. 11, p. e2243857-e2243857, 2022.

BOCCIA, Ralph et al. Chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia in the US: a beast of burden that needs to be tamed?. **The oncologist**, v. 27, n. 8, p. 625-636, 2022.

CAMPBELL, Myriam et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of the randomized acute lymphoblastic leukemia intercontinental-Berlin-Frankfurt-Münster 2009 Trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 41, n. 19, p. 3499-3511, 2023.

CHANG, John Han-Chih et al. Acute lymphoblastic leukemia. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 68, p. e28371, 2021.

CHÁVEZ-AGUILAR, Lénica A.; PEÑA-VÉLEZ, Rubén. Pancreatitis aguda en niños con enfermedades hematooncológicas: aspectos clínicos y tratamiento. **Boletín médico del Hospital Infantil de México**, v. 78, n. 2, p. 95-101, 2021.

COLUNGA-PEDRAZA, Perla R. et al. Diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia in Latin America. **Hematology**, v. 27, n. 1, p. 971-976, 2022.

DIXON, Stephanie B. et al. Reduced morbidity and mortality in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 38, n. 29, p. 3418, 2020.

DUJUA, A. C. C.; HERNANDEZ, F. G. Survival Outcome of Filipino Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Modified Berlin-Frankfurt-Muenster/Hong Kong Acute Lymphoblastic Leukemia (BFM95/HKALL97) Protocol in a Tertiary General Hospital from January 2005 to December 2009: A Re. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 39, n. 3, p. e116–e123, 2017.

ELASHTOKHY, Hossam Eldin A. et al. Retrospective study of Dana Farber Consortium Protocol in newly diagnosed Egyptian adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: Tanta experience. **Journal of the Egyptian National Cancer Institute**, v. 33, n. 1, p. 1-10, 2021.

FISHER, B. T. et al. Risk Factors for Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 7, n. 3, p. 191–198, 2017.

GÓMEZ-MERCADO, Carlos A. et al. Incidencia y determinantes demográficos de la leucemia linfocítica aguda en pacientes con cáncer pediátrico, Antioquia. **Universidad y Salud**, v. 22, n. 2, p. 112-119, 2020.

GOYAL, G.; BHATT, V. R. L-asparaginase and venous thromboembolism in acute lymphocytic leukemia. v. 11, p. 2459–2470, 2015.

HASEGAWA, Daiichiro et al. Risk-adjusted therapy for pediatric non-T cell ALL improves outcomes for standard risk patients: results of JACLS ALL-02. **Blood cancer journal**, v. 10, n. 2, p. 23, 2020.

HEIKAMP, E. B.; PUI, C. H. Next-Generation Evaluation and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. **Journal of Pediatrics**, 2018.

HOUGH, R.; VORA, A. Crisis management in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: Putting right what can go wrong (emergency complications of disease and treatment). **American Society of Hematology**, v. 2017, n. 1, p. 251–258, 2017.

HUNGER, S. P.; MULLIGHAN, C. G. Acute lymphoblastic leukemia in children. **The New England Journal of Medicine**, v. 16, n. 1, p. 1541–1552, 2015.

IACOBUCCI, I.; MULLIGHAN, C. G. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 9, p. 975–983, 2017.

IBRAHIM, Rasha Ibrahim; SAEED, Alia Mohammed. Minimal residual disease in adult acute lymphoblastic leukemia: Egyptian experience. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP**, v. 23, n. 5, p. 1647, 2022.

INABA, Hiroto; MULLIGHAN, Charles G. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Haematologica**, v. 105, n. 11, p. 2524, 2020.

INCA. Ministério da Saúde. Secretária da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2013.

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

JAIME-PÉREZ, J. C. et al. Real-world outcomes of treatment for acute lymphoblastic leukemia during adolescence in a financially restricted environment: Results at a single center in Latin America. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 64, n. 7, 2016.

JALAL, S. D.; AL-ALLAWI, N. A. S.; AL DOSKI, A. A. S. Immunophenotypic aberrancies in acute lymphoblastic leukemia from 282 Iraqi patients. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 39, n. 6, p. 625–632, 2017.

JIMÉNEZ-HERNÁNDEZ, E. et al. Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Dana-Farber Cancer Institute 00-01. **BioMed Research International**, 2015.

JUÁREZ-AVENDAÑO, Gerardo et al. Molecular and cellular markers for measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia. **Boletín médico del Hospital Infantil de México**, v. 78, n. 3, p. 159-170, 2021.

KAKAJE, Ameer et al. Rates and trends of childhood acute lymphoblastic leukaemia: an epidemiology study. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-12, 2020.

KATZ, A. J. et al. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. **Cancer Causes and Control**, v. 26, n. 11, p. 1627–1642, 2015.

KEBUDI, R.; KIZILOCAK, H. Febrile Neutropenia in Children with Cancer: Approach to Diagnosis and Treatment. **Current Pediatric Reviews**, v. 14, p. 204–209, 2018.

KLAASSEN, I. L. M. et al. TropicALL study: Thromboprophylaxis in Children treated for Acute Lymphoblastic Leukemia with Low-molecular-weight heparin: a multicenter randomized controlled trial. p. 1–8, 2017.

KLASTERSKY, J. et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice

guidelines. **Annals of Oncology**, v. 27, n. August, p. v111–v118, 2016.

KRUSE, Aaron et al. Minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 3, p. 1054, 2020.

KUMAR, J. et al. Prevalence and Predictors of Invasive Fungal Infections in Children with Persistent Febrile Neutropenia Treated for Acute Leukemia – A Prospective Study. **Indian Journal of Pediatrics**, p. 1–6, 2018.

LAKS, Dani et al. Avaliação da sobrevivência de crianças com leucemia linfocítica aguda tratadas com o protocolo Berlim-Frankfurt-Munich. **Jornal de pediatria**, v. 79, p. 149-158, 2003.

LEE, J. W.; CHO, B. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Korean Journal of Pediatrics**, v. 60, n. DEC, p. 129–137, 2017.

MALCZEWSKA, Marta et al. Recent advances in treatment options for childhood acute lymphoblastic leukemia. **Cancers**, v. 14, n. 8, p. 2021, 2022.

MARTÍN-TREJO, J. A. et al. Early mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in a developing country: the role of malnutrition at diagnosis. A multicenter cohort MIGICCL study. **Leukemia and Lymphoma**, v. 58, n. 4, p. 898–908, 2016.

MOUSTAFA, Rania; ALBOUNI, Taissir; AZIZ, Ghassan. The role of procalcitonin and presepsin in the septic febrile neutropenia in acute leukemia patients. **Plos one**, v. 16, n. 7, p. e0253842, 2021.

NAZIR, H. F. et al. Vincristine-induced neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in Oman: Frequent autonomic and more severe cranial nerve involvement. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 64, n. 12, p. 1–5, 2017.

NORDLUND, J.; SYVÄNEN, A. C. Epigenetics in pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Seminars in Cancer Biology**, v. 51, n. August, p. 129–138, 2018.

NOWAK-GÖTTL, U.; KENET, G.; MTCHELL, L. G. Thrombosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: epidemiology, aetiology, diagnosis, prevention and treatment. **Best Practice & Research Clinical Haematology**, v. 22, p. 103–114, 2009.

OVALLE, B. P. et al. Hypersensitivity reactions associated with the use of asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. **Andes Pediatrica: Revista Chilena de Pediatría**, v. 92, n. 2, p. 182-192, 2021.

PARK, Kyung Mi et al. Treatment outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis in the Yeungnam Region of Korea: a multicenter retrospective study. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 42, n. 4, p. 275-280, 2020.

PUI, Ching-Hon. Precision medicine in acute lymphoblastic leukemia. **Frontiers of medicine**, v. 14, p. 689-700, 2020.

PUI, C. et al. Clinical Impact of Minimal Residual Disease in Children with Different Subtypes of Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Response-Adapted Therapy. v. 31, n. 2, p. 333–339, 2017.

SHOAG, Jamie M. et al. Acute lymphoblastic leukemia mortality in Hispanic Americans. **Leukemia & lymphoma**, v. 61, n. 11, p. 2674–2681, 2020.

SIEGEL, D. A. et al. Rates and Trends of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia - United States, 2001-2014. **Morbidity and Mortality Weekly Report Rates**, v. 66, n. 36, p. 950–954, 2017.

ŚLIWA-TYTKO, Patrycja et al. Neurotoxicity associated with treatment of acute lymphoblastic leukemia chemotherapy and immunotherapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 10, p. 5515, 2022.

SNODGRASS, R. et al. Incidence of acute lymphocytic leukemia in Calgary, Alberta, Canada: A retrospective cohort study. **BMC Research Notes**, v. 11, n. 1, p. 9–12, 2018.

SOUSA, Daniel Willian Lustosa de et al. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 37, p. 223–229, 2015.

TASIAN, S. K.; LOH, M. L.; HUNGER, S. P. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Integrating genomics into therapy. **Cancer**, v. 121, n. 20, p. 3577–3590, 2015.

TAY, C. G. et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 64, n. 8, p. 1–7, 2017.

TERWILLIGER, T.; ABDUL-HAY, M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. **Blood cancer journal**, v. 7, n. 6, p. e577, 2017.

TRIARICO, Silvia et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy (VIPN) in pediatric tumors: Mechanisms, risk factors, strategies of prevention and treatment. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 8, p. 4112, 2021.

VIANA, S. S. et al. Secular trends and predictors of mortality in acute lymphoblastic leukemia for children of low socioeconomic level in Northeast Brazil. **Leukemia Research**, v. 39, n. 10, p. 1060–1065, 2015.

XUE, Yao et al. Clinical characteristics of tumor lysis syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 9656, 2021.

WANG, L.; GOMEZ, S. L.; YASUI, Y. Racial and Ethnic Differences in Socioeconomic Position and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **American Journal of Epidemiology**, v. 185, n. 12, p. 1263–1271, 2017.

YI, Ming et al. Carga global e tendência da leucemia linfoblástica aguda de 1990 a 2017. **Envelhecimento (Albany NY)** , v. 12, n. 22, pág. 22869, 2020.

Zapata-Tarrés, M., Balandrán, JC, Rivera-Luna, R. *et al.* Leucemias agudas infantis em países em desenvolvimento: sucessos e desafios. *Curr Oncol Rep* 23 , 56 (2021).

ZWICKER, Jeffrey I. et al. The prevention and management of asparaginase-related venous thromboembolism in adults: guidance from the SSC on hemostasis and malignancy of the ISTH. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 2, p. 278-284, 2020

2. NORMAS DE PUBLICAÇÃO

HEMATOLOGY, TRANSFUSION AND CELL THERAPY

Forma e preparação de manuscritos

Hematologia, Transfusão e Terapia Celular, publicação científica oficial da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, tem como objetivo promover o desenvolvimento científico em Hematologia, Medicina Transfusional e áreas afins. Todos os manuscritos, após aceitação inicial pelos editores, serão enviados para análise de dois revisores. O anonimato é garantido durante todo o processo de avaliação. Quando considerado necessário, uma lista de modificações será enviada aos autores para corrigir seu trabalho ou justificar sua decisão de não fazê-lo.

A responsabilidade pelas opiniões expressas nos artigos é exclusiva dos autores.

Tipos de artigos

A revista publica as seguintes seções: Artigo Original, Artigo Especial, Artigo de Revisão, Atualizações na Especialidade, Relato de Caso, Carta ao Editor, Imagens em Hematologia Clínica, Editorial, Comentário Científico e Quais são as Evidências. Outros tipos de publicações de interesse na área serão publicados a critério dos editores.

- **Artigo Original:** Utilizado para publicação de resultados de pesquisas científicas, deve ser original e conter: Introdução, Objetivo, Método, Resultados, Discussão, Conclusão e Referências. O trabalho não deverá ultrapassar 4.000 palavras (incluindo referências), até 6 autores, até 7 tabelas, ilustrações e fotos e até 30 referências.
- **Artigo Especial:** Com a mesma estrutura dos artigos originais, os Artigos Originais são reclassificados pelo Editor em função da sua importância.
- **Artigos de Revisão:** Resenhas narrativas abordando tema importante da especialidade. Estes artigos não deverão ultrapassar 5.000 palavras (incluindo referências), no máximo 7 tabelas, figuras e fotos e até 60 referências.
- **Atualização na Especialidade:** Sobre tema, método, tratamento etc. Deve conter um breve histórico do tema, seu estado atual de conhecimento e os motivos do trabalho; métodos de

estudo (fontes de dados, critérios de seleção), hipóteses, linhas de estudo, etc., critérios semelhantes aos artigos de revisão.

- Relato de Caso: Deve conter introdução com breve revisão da literatura, descrição do caso mostrando resultados significativos para o diagnóstico e diagnósticos diferenciais (se houver), discussão ou comentários e referências. Os relatos de casos não são publicados com resumos ou palavras-chave. Não deverá ultrapassar 1.800 palavras, duas tabelas, ilustrações e fotografias, até quatro autores e dez referências.
- Cartas ao Editor: Máximo de 1000 palavras (incluindo referências), três autores e duas ilustrações.
- Imagens em Hematologia Clínica: Máximo 100 palavras, três autores e três referências.
- Comentários científicos: Somente serão aceitos mediante convite dos editores.

Idioma

Todos os artigos devem ser submetidos em bom inglês.

Lista de verificação da submissão

Você pode usar esta lista para realizar uma verificação final da sua submissão antes de enviá-la à revista para revisão. Por favor, verifique a seção relevante neste Guia para Autores para obter mais detalhes.

Certifique-se de que os seguintes itens estejam presentes:

Um autor foi designado como autor correspondente com detalhes de contato:

- Endereço de e-mail
- Endereço postal completo

Todos os arquivos necessários foram carregados:

Manuscrito :

- Palavras-chave (quando necessário)
- Todas as figuras (incluir legendas relevantes)
- Todas as tabelas (incluindo títulos, descrição, notas de rodapé)
- Garantir que todas as citações de figuras e tabelas no texto correspondam aos arquivos fornecidos
- Indicar claramente se a cor deve ser usada para quaisquer figuras impressas

Arquivos de resumos gráficos/destaques (quando aplicável)

Arquivos suplementares (quando aplicável)

Considerações adicionais

- O manuscrito foi “verificado ortográfico” e “verificado gramaticalmente”
- Todas as referências mencionadas na Lista de Referências são citadas no texto e vice-versa
- Foi obtida permissão para uso de material protegido por direitos autorais de outras fontes (incluindo a Internet)
- Uma declaração de interesses conflitantes é fornecida, mesmo que os autores não tenham interesses conflitantes a declarar
- As políticas da revista detalhadas neste guia foram revisadas
- Sugestões de árbitros e detalhes de contato fornecidos, com base nos requisitos da revista

Preparação dos manuscritos

Informações gerais

Todos os manuscritos para serem avaliados obrigatoriamente deverão enviar a seguinte documentação:

Conflito de interesses: devem ser mencionadas as situações que podem influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho tais como a participação societária nas empresas produtoras das drogas ou dos equipamentos citados ou utilizados no trabalho, assim como em concorrentes da mesma. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as consultorias, as relações de subordinação no trabalho, etc.

Aprovação do estudo por um Comitê de Ética em Pesquisa reconhecido pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP);

Artigo que trate de pesquisa clínica com seres humanos deve incluir na seção Métodos, declaração de que os sujeitos do estudo assinaram o termo de consentimento livre e informado.

Os autores devem informar, também, que a pesquisa foi conduzida de acordo com a Declaração de Helsinque revisada em 2008;

No caso de trabalhos envolvendo experimentação animal, os autores devem indicar na seção Métodos que foram seguidas as normas contidas no CIOMS (Council for International Organization of Medical Sciences) Ethical Code for Animal Experimentation (WHO Chronicle 1985; 39(2):51-6) e os preceitos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal - COBEA (www.cobea.org.br). Deverão completar a “Declaração dos Direitos do Homem e Animal”.

Todos os ensaios controlados aleatórios (randomized controlled trials) e clínicos (clinical trials) submetidos à publicação devem ter o registro em uma base de dados de ensaios clínicos.

Essa é uma orientação da Plataforma Internacional para Registros de Ensaio Clínicos (ICTRP) da Organização Mundial da Saúde (OMS), e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). As instruções para o registro estão disponíveis no endereço eletrônico do ICMJE (http://www.icmje.org/clin_trialup.htm) e o registro pode ser feito na base de dados de ensaios clínicos da National Library of Medicine, disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct/gui>.

Requisitos técnicos

1. Identificação do artigo: a) título do artigo em inglês, que deverá ser conciso, porém informativo; b) nome completo de cada autor, sem abreviações; c) afiliação institucional (nome completo da instituição que está afiliado); d) nome, endereço, telefone e e-mail do autor correspondente; e) fontes de auxílio à pesquisa.

2. Resumo e Abstract: resumo em português e abstract em inglês, de não mais que 250 palavras. Para os artigos originais, os mesmos devem ser estruturados, destacando o(s) objetivo(s) do estudo, método(s), resultado(s) e a(s) conclusão (ões). Para as demais categorias de artigos, o resumo não necessita ser estruturado, porém deve conter as informações importantes para reconhecimento do valor do trabalho. Especificar cinco descritores, em português e em inglês, que definam o assunto do trabalho. Os descritores deverão ser baseados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela BIREME, traduzidos do MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine e disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>. Ensaio Clínicos: ao final do resumo indicar o número de registro onde o trabalho está cadastrado.

3. Texto: a) Artigo Original: devem conter: Introdução, Objetivo(s), Método(s), Resultado(s), Discussão, Conclusão (ões) e Referências. O trabalho deverá ter no máximo 4.000 palavras (incluindo as referências), autores até seis, tabelas, ilustrações e fotos até sete e conter até 30 referências; b) Artigo Especial: devem ter a mesma estrutura dos artigos originais, porém poderão ser submetidos somente a convite ou inclusão nesta categoria após análise do editor; c) Artigo de Revisão: revisões narrativas abordando tema de importância para a área. Deverá ter até 5.000 palavras (incluindo as referências), tabelas, ilustrações e fotos até o número de sete e no máximo 60 referências; d) Artigo de Atualização: sobre um tema, um método, um tratamento, etc., devendo conter um breve histórico do tema, seu estado atual de conhecimento e as razões do trabalho, métodos de estudo (fontes de consulta, critérios de seleção), hipóteses, linhas de estudo, etc. Critérios idênticos ao artigo de revisão; e) Relato de Caso: deve conter: Introdução, com breve revisão da literatura, relato do caso, os resultados

importantes para o diagnóstico, evolução, discussão, conclusão e referências. Deverá ter no máximo 1.800 palavras, tabelas, ilustrações e fotos até o número de duas, autores até quatro com 10 referências; f) Carta ao Editor: máximo de 1000 palavras (incluindo referências), com três autores, contendo no máximo duas ilustrações; g) Imagem em Hematologia Clínica: máximo de 100 palavras, uma ou duas imagens no máximo, até três autores e três citações em referências; h) Comentário Científico: esta contribuição só será aceita por convite do Editor, que orientará a forma de envio do manuscrito.

4. Agradecimentos: devem ser dirigidas a colaboradores que mereçam reconhecimento, mas que não justificam suas inclusões como autores, como apoio financeiro ou auxílio técnico, recebidos na elaboração do trabalho.

5. Referências: em todas as categorias de artigos, as referências citadas devem ser numéricas e inseridas segundo a ordem de entrada no texto. A apresentação deverá estar baseada no formato proposto pelo International Committee of Medical Journal Editors "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" atualizado em 2009, conforme exemplos abaixo: os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journals Indexed in Index Medicus da National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Cite todos os autores, se houver até seis e após o sexto acrescente a expressão et al.

Exemplos de referências:

Documentos impressos

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

Livros: Chalmers J. Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention. 3rd ed. London: Science Press; 2002. 70 p.

Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection Diagnosis and Management. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd Editorial Offices; 1997.249 p.

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

Anais: Souza AM, Vaz RS, Carvalho MB, Arai Y, Hamerschilak N. Prevalência de testes sorológicos relacionados à hepatitis B e não-A, não-B em doadores de sangue. In: 19º

Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia / 26º Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2003 Ago 6-9; São Paulo, 2003. Anais. p.103.

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

Documentos Eletrônicos

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

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

Ilustrações e fotos: Devem ter pelo menos 1000 dpi de resolução. Figuras coloridas devem ser em CMYK e serão publicadas em cores somente se for essencial. Devem estar no formato TIFF, JPG ou CDR. Não inserir as figuras dentro do texto. Enviar separadamente.

Tabelas e Quadros: Devem ser numeradas consecutivamente, com algarismos arábicos e citadas no texto em ordem numérica. Se a tabela requerer símbolos especiais, deve ser enviada como uma imagem em um arquivo TIFF ou JPG, em alta resolução.

Submissão

A submissão do manuscrito deve ser feita obrigatoriamente na forma eletrônica no site da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, www.rbhh.org. No link de submissão <http://ees.elsevier.com/bjhh>, existem informações de auxílio e é imprescindível o preenchimento do documento de transferência de direitos autorais para a Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.

O documento deve ser assinado por todos os autores e encaminhado a secretaria da revista pelo e-mail secretaria@rbhh.org e pelo link de submissão: <http://ees.elsevier.com/bjhh>.

Os autores também devem preencher e enviar a declaração de conflito de interesse.

É de responsabilidade dos autores a obtenção de carta de permissão para a reprodução de algum material incluso no trabalho, que porventura tenha sido publicado e ficará arquivado eletronicamente.

O editor poderá publicar manuscritos que não estejam exatamente nas instruções após avaliação criteriosa sempre voltada para o interesse e progresso da RBHH/JHH.

Envio de correspondência:

Ao Editor Fernando Ferreira Costa

Rua Dr. Diogo de Faria, 775/ conj. 114 - Vila Clementino

São Paulo/SP

CEP. 04037-002

Telefones: (11) 2369-7767 / (11) 2338-6764

abhh@abhh.org

Não há taxa para submissão e avaliação de artigos.

3. ARTIGO ORIGINAL

Mortalidade por Leucemia Linfoblástica Aguda em crianças e adolescentes em um serviço público de referência no nordeste do Brasil (2018-2023)

Mortality from Acute Lymphoblastic Leukemia in children and adolescents in a public reference service in northeastern Brazil (2018-2023)

Autores: Clarisse de Sousa Silva¹, Carolina Gotardo Alencar¹, Gabriel Macedo Lima Porto¹, Simone Santana Viana¹, Rosana Cipolotti¹

1. Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.

Autor correspondente: Clarisse de Sousa Silva

Endereço: Praça Antônio Teixeira, N. 101, Condomínio Parque das Serras, ed. Serra dos Oiteiros, apt. 904. Bairro Jabotiana. CEP: 49095-185 – Aracaju, SE, Brasil.

Telefone: (79) 99935-4390

E-mail: clarisse.sousa@hotmail.com

O estudo não recebeu financiamento.

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

ABSTRACT

Acute Lymphoid Leukemia (ALL) is the most common childhood neoplasm, comprising more than 25% of all malignancies diagnosed in children under 19 years of age. Despite notable progress, ALL remains an important cause of cancer morbidity and mortality and represents a public health burden. Multifactorial issues influence the divergence of outcomes between developed countries in relation to developing countries. The objective of this study was to evaluate the mortality rate of children with ALL treated with a BFM 2009 protocol in a public pediatric oncology reference center in northeastern Brazil;

Method: This study evaluated all patients diagnosed with ALL under 19 years of age and treated according to the BFM-2009 protocol at the Dr. Osvaldo Leite Oncology Center from 2018 to 2023. Biological variables were collected at the time of diagnosis and the mortality recorded according to longitudinal monitoring of patients.

Results: We analyzed 76 patients. A decrease in mortality rate overall (39.4%) and during induction (17.1%) was observed compared to previous studies. Infection is still the main cause of mortality (60%). Among the deaths, 41.2% occurred in patients outside the induction period with positive D35 MRD (p=0.004).

Conclusão: An improvement in mortality rates was observed, indicating a good result of the BFM 2009 protocol, however these values remain higher than expected according to the world literature from developed countries, motivating the maintenance and improvement of care for these patients.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, Mortality, Infection, Low socioeconomic level, Children.

RESUMO

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA), é a neoplasia mais comum da infância, compreendendo mais de 25% de todas as malignidades diagnosticadas em crianças menores que 19 anos. Apesar do notável progresso, a LLA segue sendo uma importante causa de morbimortalidade por câncer e representa um fardo para a saúde pública. Questões multifatoriais influenciam a divergência de desfechos entre países desenvolvidos em relação a países em desenvolvimento. O objetivo deste estudo foi avaliar a taxa de mortalidade de crianças com LLA tratadas com um protocolo BFM 2009 em um centro público de referência em oncologia pediátrica no nordeste do Brasil;

MÉTODO: Este estudo avaliou todos os pacientes com diagnóstico de LLA menores de 19 anos e tratados de acordo com o protocolo BFM-2009 no Centro de Oncologia Dr. Osvaldo Leite de 2018 a 2023. As variáveis

biológicas foram coletadas no momento do diagnóstico e a mortalidade registrada de acordo com acompanhamento longitudinal dos pacientes.

Resultados: Analisamos 76 pacientes. Observou-se uma diminuição na taxa de mortalidade geral (39,4%) e durante a indução (17,1%) em comparação com estudos anteriores. A infecção ainda é a principal causa de mortalidade (60%). Entre os óbitos, 41,2% ocorreram em pacientes fora do período de indução com DRM do D35 positivas ($p=0,004$).

Conclusão: Melhoria nas taxas de mortalidade foi observado, indicando bom resultado do protocolo BFM 2009, entretanto esses valores seguem acima do esperado de acordo com a literatura mundial de países desenvolvidos, motivando a manutenção e aprimoramento do cuidado desses pacientes.

Palavras-chave: Leucemia Linfoblástica Aguda, infância, sobrevida, mortalidade, infecção, nível socioeconômico.

1. Introdução

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA), é a neoplasia mais comum da infância, compreendendo mais de 25% de todas as malignidades diagnosticadas em crianças menores que 19 anos com incidência crescente na última década^{1,2}. É definida como uma hiperproliferação aberrante de células sanguíneas imaturas da linhagem linfóide e até o século passado era considerada uma doença universalmente fatal^{3,4}. Atualmente, ensaios clínicos têm demonstrado uma melhora significativa na mortalidade com taxas de sobrevida em 5 anos de 93,5%⁵. Esse avanço é consequência da formulação por grandes grupos cooperativos, como o Berlin-Frankfurt-Munster (BFM), de diretrizes clínicas baseadas em evidências que promoveram melhorias no tratamento, como a adaptação da terapia baseada na estratificação de risco, quimioterapia combinada e melhora nos cuidados de suporte e manejo dos pacientes em tratamento^{1,2,6}.

Apesar do notável progresso, a LLA segue sendo uma importante causa de morbimortalidade por câncer em crianças e representa um fardo para a saúde pública^{1,4}. A fase de indução é responsável pelo maior número de mortes pela LLA, o que pode ser parcialmente explicado pelo risco de morte por efeitos tóxicos do tratamento, chegada tardia do paciente em serviço de saúde, alta carga tumoral, desnutrição e infecção. A taxa de mortalidade foi maior durante os primeiros 5 anos após o diagnóstico, sendo de 1% a 7% durante a indução e de 2,3% a 5,3% após a remissão completa^{6,7,8}.

Fatores genéticos desfavoráveis, esquemas quimioterápicos, variabilidade na metabolização dos fármacos e fatores socioeconômicos e culturais – baixa qualidade da atenção médica, atrasos no diagnóstico da doença, abandono do tratamento, restrições logísticas e financeiras, baixo nível de escolaridade dos cuidadores, distância geográfica dos centros de referência especializados, dificuldades na terapia de suporte, presença de comorbidades e a própria mortalidade relacionada ao tratamento, especialmente durante a fase

de indução – são responsáveis por desfechos desfavoráveis de pacientes com LLA em países em desenvolvimento^{9,10,11}. Nos países desenvolvidos, estima-se que aproximadamente 60% a 80% das crianças são curadas, enquanto nos países em desenvolvimento 50% das crianças diagnosticadas com câncer vem a óbito pela doença em si ou por complicações do tratamento¹².

No Brasil, o câncer é a principal causa de mortalidade por doença na faixa etária de 1 a 19 anos, com aproximadamente 2289 mortes em 2020¹³ e, apesar do impacto na mortalidade, é difícil precisar se o aporte de recursos para contornar esse cenário está sendo adequado¹⁴. Uma coorte prospectiva anterior¹¹, realizada no mesmo serviço do corrente estudo no período de 2005 a 2014, avaliou a tendência secular e os fatores de risco associados à mortalidade dos pacientes com LLA. Esse estudo evidenciou taxas elevadas de mortalidade, principalmente nas primeiras semanas de tratamento onde a infecção foi a principal causadora dos óbitos. A partir desses dados, medidas de intervenção visando proteger os pacientes em vulnerabilidade social e redução das taxas de mortalidade foram implementadas no serviço.

O objetivo do presente estudo é avaliar a mortalidade de crianças e adolescentes com LLA tratados com o protocolo BFM.

2. Materiais e Métodos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas em Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe e consiste em uma coorte prospectiva realizada no Centro de Oncologia Pediátrica Dr. Osvaldo Leite, localizado no Hospital de Urgências de Sergipe (HUSE), que é o único serviço público de saúde destinado ao tratamento de crianças e adolescentes com câncer no estado.

A amostra é composta por 76 pacientes com idade até 19 anos incompletos diagnosticados com LLA por meio da imunofenotipagem por citometria de fluxo de aspirado de medula óssea no período de agosto de 2018 a julho de 2023. Esses pacientes precisam ter seguido o protocolo quimioterápico proposto pelo International Berlin-Frankfurt-Muster Study group 2009 (ALL-BFM-IC 2009)¹⁵ e ter o termo de consentimento livre e esclarecido assinado por si ou por um responsável legal.

Todos os pacientes do corrente estudo tiveram suporte da Casa de Apoio, uma organização não governamental que providenciava o apoio necessário para os pacientes, tal

qual acomodações, transporte e alimentação durante o tratamento, medicações e exames complementares que não estavam disponíveis pelo Serviço Único de Saúde (SUS).

2.1. Variáveis analisadas

Com informações provenientes de prontuários e exames foram obtidos dados clínicos de idade, sexo, imunofenotipagem da LLA e presença de doença residual mínima (DRM) em amostra de medula óssea no D35.

Foram considerados desfechos a mortalidade geral e mortalidade na fase inicial do tratamento, a indução, com suas respectivas causas, falha na indução e a remissão completa ao final da indução. Foi definido como mortalidade na indução os pacientes que vieram a óbito até o trigésimo quinto dia do tratamento. A falha na indução e a remissão foram definidas como presença de DRM positiva ($\geq 0,1\%$) e DRM negativa ($< 0,1\%$) no D35 respectivamente.

2.2. Análise estatística

Para a análise dos dados, foi utilizado o software estatístico R Studio na versão 2022.07.01 e as seguintes técnicas exploratórias de análise do comportamento das variáveis: medidas de dispersão (desvio-padrão) e de composição (média, mediana e quartis); frequências e porcentagem; tabelas de contingência; teste exato de Fisher; teste Qui-Quadrado e teste Mann-Whitney. Um valor de p menor do que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

3. Resultados

Na amostra em questão, a idade média dos pacientes no diagnóstico foi em torno de 6 anos ($\pm 4,79$) com mínimo de 3 meses e máximo de 19 anos, sendo a maioria com idade entre 1 e 9 anos (75%), do sexo masculino (60,5%) e com imunofenotipagem compatível com LLA do tipo B (81,6%). Apenas 1 paciente apresentou imunofenotipagem mista (LLA tipo B e mielóide). O perfil dos pacientes está caracterizado na Tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes da coorte ao diagnóstico.

Características	Quantidades
No. Pacientes inscritos	76
No. Pacientes excluídos	-
No. Pacientes analisados	76
Idade (anos)	6,2 (\pm 4,79)
< 1	2 (2,6%)
≥ 1 e < 9	57 (75%)
≥ 9	17 (22,4%)
Sexo	
Masculino	46 (60,5%)
Feminino	30 (39,5%)
Imunofenotipagem	
LLA B	62 (81,6%)
LLA T	13 (17,1%)
Fenótipo Misto	01 (1,3%)

Quanto aos desfechos analisados, foi constatado que 11 pacientes (14,5%) atingiram remissão completa da doença, enquanto 32 pacientes (42,1%) ainda estavam em tratamento, conforme a Tabela 2.

A taxa de mortalidade global foi de 39,4% (30) e a de mortalidade na indução foi de 17,1% (13). Os demais óbitos ocorreram em outras fases do tratamento. A taxa de recaída foi de 14,5%, nos quais 8 entre esses 11 pacientes vieram a óbito. Apenas 1 paciente com recaída ainda estava em tratamento com o protocolo BFM durante o presente estudo (Tabela 2).

Tabela 2. Desfechos estudados para os pacientes desta coorte.

Variável	Frequência	Percentual (%)
Desfecho	76	100
Em tratamento	32	42,1
Recaída	2	2,6
Recaída/ Em tratamento	1	1,4
Recaída/ Óbito	8	10,5
Remissão fora de TTO	11	14,5
Óbito	22	28,9
Fase do tratamento	76	100
Indução	13	17,1
Não indução	17	22,4
Não informado	46	60,5

A Tabela 3 traz informações sobre o perfil dos pacientes na mortalidade geral e por fase. É possível constatar que a maior parte dos pacientes que faleceram pela LLA em ambas as fases (63,3%) eram do sexo masculino com 8 óbitos ocorrendo na indução e 11 ocorrendo nas demais fases do tratamento.

Com relação a idade no óbito, a idade média da mortalidade geral foi de 8 anos ($\pm 5,5$), com 50% ocorrendo entre 4 e 12 anos, enquanto que na indução foi de 9 anos ($\pm 6,4$) com metade ocorrendo em idade inferior a 8 anos (Tabela 3).

Tabela 3. Associação das características clínicas dos pacientes estudados com a mortalidade geral e na indução..

Características	Frequência	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio
Sexo - Feminino						
Mortalidade Geral	11/30 (36,7%)					
Indução	5/11 (45,5%)					
Não indução	6/11 (54,5%)					
Sexo - Masculino						
Mortalidade Geral	19/30 (63,3%)					
Indução	8/19 (42,1%)					
Não indução	11/19 (57,9%)					
Idade no primeiro diagnóstico						
Mortalidade Geral	30/76 (39,4%)	0,3 (3 meses)	5,5	7,2	17	5,5
Indução	13/30 (43,3%)	0,6 (6 meses)	8	9,3	17	6,4
Não indução	17/30 (56,7%)	0,3 (3 meses)	5	5,6	15	4,2
Idade no óbito						
Mortalidade Geral	30/76 (39,4%)	0,9 (11 meses)	6,5	8,0	20	5,7
Indução	13/30 (43,3%)	0,9 (11 meses)	8	9,5	18	6,5
Não indução	17/30 (56,7%)	0,9 (11 meses)	5	6,9	20	5,0

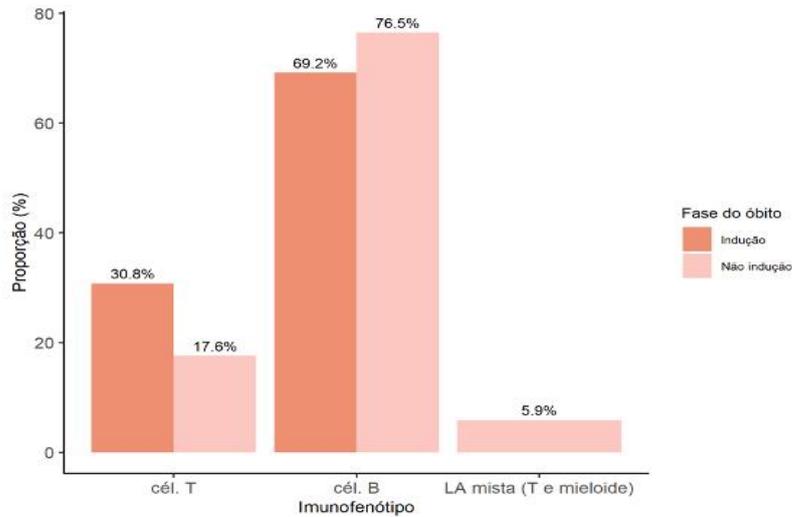
A Tabela 4 evidencia as causas de morte por fase do tratamento. Percebeu-se que em ambos os grupos as principais causas de óbito foram infecção, choque séptico e atividade da doença. No entanto, a fase da indução evidenciou causas como distúrbio de coagulação (1) e COVID-19 (2) enquanto que recaídas (2), neutropenia febril (1), hemorragia do SNC (1) ocorreram apenas no grupo não indução.

Tabela 4. Avaliação da mortalidade dos pacientes da coorte pelas causas e fase do tratamento.

Causa da morte ou complicações	Fase do tratamento		Mortalidade Geral
	Indução	Não indução	
Choque séptico	5	7	12
Atividade da doença	2	3	5
COVID	2		2
Infecção	2	4	6
Sepse	2	1	3
Distúrbio de coagulação	1		1
Pneumonia	1	1	2
Provável sangramento de SNC	1		1
Choque séptico	7		7
Atividade da doença	3		3
Monilíase esofágica		1	1
Doença refratária		1	1
Falha indutória		1	1
Hemorragia em SNC		1	1
Neutropenia febril		1	1
Recaída		1	1
Recaída medular		1	1
Total	16	23	39

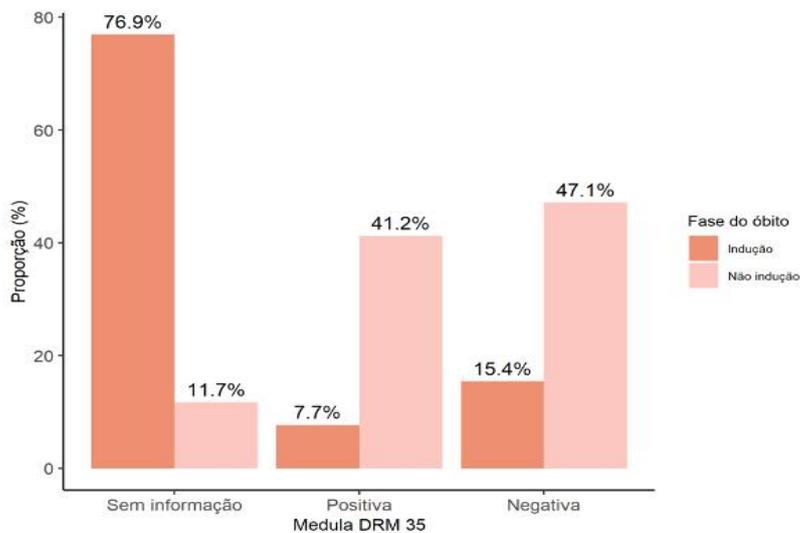
Referente à imunofenotipagem, 73,3% dos óbitos ocorreram com pacientes LLA-B, sendo que 9 ocorreram na fase de indução e 13 na não indução ($p=0,001$). Além disso, a maioria dos pacientes com imunofenótipo de células T morreram na fase de indução (30,8%), como demonstrado no Gráfico 1.

Gráfico 1. Avaliação dos pacientes que faleceram por fase do tratamento e pelo imunofenótipo.



Por fim, a doença residual mínima foi analisada (Gráfico 2) e os resultados demonstram que 33,3% dos pacientes que faleceram apresentavam DRM negativa no D35, indicando que estavam em remissão da doença no momento do óbito. Somente 1 paciente na fase da indução apresentou DRM positiva antes do falecimento ($p=0,004$). Dos óbitos em pacientes com DRM positiva, 41,2% se encontravam fora da indução. É importante ressaltar que 40% dos pacientes não apresentavam *status performance* para a coleta ou faleceram antes de realizar a DRM.

Gráfico 2. Avaliação dos pacientes que faleceram por fase do tratamento e pela medula do D35.



4. Discussão

O estudo em questão propôs demonstrar as taxas de mortalidade geral e mortalidade na fase de indução por meio da análise de uma coorte prospectiva em crianças e adolescentes tratados no Centro de Oncologia pediátrico Osvaldo Leite no estado de Sergipe.

A maioria dos pacientes diagnosticados com LLA eram do sexo masculino (60,5%), com idade média de 6 anos e com imunofenotipagem para LLA-B. Em uma coorte prospectiva anterior¹¹, conduzida na mesma instituição nos períodos de 2005-2014, a média de idade era de 7,7 anos, com predominância no sexo masculino e imunofenotipagem com prevalência de LLA-B (89,1%), um pouco maior quando comparado com o resultado do corrente estudo (81,6%). Ambas epidemiologias seguem linha de resultados semelhantes de diversos estudos. Um estudo realizado nos Estados Unidos no período de 2001 a 2014¹⁶, com crianças hispânicas, demonstrou que a maioria dos pacientes com leucemia eram do sexo masculino, em contrapartida, a faixa etária de prevalência foi de 1 a 4 anos, idades pouco menor a média dos estudos realizados em Sergipe.

Essa mesma coorte anterior¹¹ demonstrou uma taxa de mortalidade geral de 45,3% e mortalidade na indução de 22,6%. No estudo atual, observa-se uma diminuição da taxa de mortalidade geral e na mortalidade na indução para 39,4% e 17,1% respectivamente. Embora sejam valores elevados, quando comparados com ensaios clínicos de outros países desenvolvidos, onde a taxa de mortalidade na indução é menor que 1%¹⁷, representa um avanço importante que pode ser atribuído a uma melhoria no tratamento de suporte e pela assistência promovida pelas casas de apoio.

Mesmo com a implementação dessas medidas, a infecção/sepsis continuam sendo a principal causa de óbito na mortalidade geral e na indução no serviço estudado, sendo responsável por 60% de toda a mortalidade e 84,6% da mortalidade na indução, indicando a necessidade de melhorias contínuas no manejo do paciente neutropênico. Em concordância com os resultados do presente estudo, a literatura descreve que a neutropenia febril e as infecções associadas a ela são as complicações graves mais frequentes durante o tratamento da LLA, ocorrendo em maior incidência na fase de indução¹⁸.

Entre os pacientes que faleceram, 33,3% apresentaram DRM negativa no 35, indicando que estavam em remissão da doença no momento do óbito, entretanto, 41,2% dos óbitos ocorreram em pacientes fora do período de indução com DRM positiva, sugerindo que positividade da DRM no D35 está associada a um perfil de doença mais agressivo e, portanto, de alto risco para mortalidade. Esses números ressaltam a importância de um protocolo de

tratamento voltado ao risco, como sugere o protocolo BFM 2009¹⁵, que foi usado no presente estudo. Os tratamentos ajustados de acordo com o risco permitem melhores resultados porque permitem a redução da intensidade da quimioterapia nos pacientes que atingem a negatividade da DRM – por consequência, reduzindo a toxicidade do tratamento – e a intensificação do tratamento nos pacientes que permanecerem com níveis de DRM detectáveis. Além disso, a mensuração da DRM permite a avaliação da eficácia de novos agentes terapêuticos^{19,20,21,22}.

5. Conclusão

Pode-se concluir, a partir dos resultados obtidos, que houve uma melhoria das taxas de mortalidade geral e mortalidade na indução em relação ao estudo anterior, apesar de ainda serem resultados elevados quando se leva em consideração a literatura mundial. Desfechos desfavoráveis dos pacientes com LLA em países em desenvolvimento têm origens multifatoriais, entretanto a mudança do protocolo quimioterápico adotado e a otimização das medidas de suporte ao paciente demonstraram impacto positivo na mortalidade e no manejo dos pacientes em nossa instituição. Além disso, o estudo corrobora com a linha atual de tratamento por estratificação de risco, demonstrando a importância do resultado da DRM no tratamento e prognóstico dos pacientes com LLA.

6. Bibliografia

1. Snodgrass R, et al. Incidence of acute lymphocytic leukemia in Calgary, Alberta, Canada: A retrospective cohort study. *BMC Research Notes*. 2018; 11(1):104.
2. Chang JHC, Poppe MM, Hua CH, Marcus KJ, Esiashvili N. Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2021.
3. Colunga-Pedraza PR, Colunga-Pedraza JE, Peña-Lozano SP, León AG, Delgado GJR, Ribeiro RC. Diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia in Latin America. *Hematology*. 2022; 27(1): 971-976.
4. Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Integrating genomics into therapy. *Cancer*. 2015; 121(20):3577-90.
5. Kakaje A, Alhalabi MM, Ghareb A, Karam B, Mansour B, Zahra B, Hamdan O. Rates and trends os childhood acute lymphoblastic leukemia: an epidemiology study. *Scientific reports*. 2020; 10(1): 6756.

6. Eriksson TB, Boström M, Bryngelsson IL, Lähteenmäki PV, Jarfelt M, Kalm M, Olsson DS. Mortality among pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in Sweden from 1988 to 2017. *JAMA Network Open*. 2022; 5(11):e2243857.
7. Hough R, Vora A. Crisis management in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: Putting right what can go wrong (emergency complications of disease and treatment). *American Society of Hematology*. 2017; 2017(1):251-258.
8. Hernández EJ, Reyes EZJ, Galindo JA, et al. Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Dana-Farber Cancer Institute 00-01. *BioMed Research International*. 2015.
9. Jabeen K, Ashraf MS, Iftikhar S, Belgaumi AF. The Impact of Socioeconomic Factors on the Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Treatment in a Low/Middle Income Country (LMIC). *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38(8):587-596.
10. Shoag JM, Barredo JC, Lossos IS, Pinheiro PS. Acute lymphoblastic leukemia mortality in Hispanic Americans. *Leukemia & lymphoma*. 2020; 61(11): 2674-2681.
11. Viana SS, de Lima LM, do Nascimento JB, et al. Secular trends and predictors of mortality in acute lymphoblastic leukemia for children of low socioeconomic level in Northeast Brazil. *Leuk Res*. 2015;39(10):1060-1065.
12. Gómez-Mercado CA, Segura-Cardona AM, Pájaro-Cantillo DE, Mesa-Largo M. Diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia in Latin America. *Hematology*. 2020; 22(2): 112-119.
13. INCA, Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil, 1st ed., Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, 2023.
14. Fung A, Horton S, Zabih V, et. al. Cost and cost-effectiveness of childhood cancer treatment in low-income and middle-income countries: a systematic review. *BJM Global Health*. 2019; 4(5):e001825.
15. Campbell M, Kiss C, Zimmermann M, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the randomized Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental-Berlin-Frankfurt-Münster 2009 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. DOI: 10.1200/JCO.2011.22.01760.
16. Siegel DA, Henley SJ, Li J, et al. Rates and Trends of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia - United States, 2001-2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report Rates*. 2017; 66(36):950-954.

17. Takahashi H, Kajiwara R, Kato M, et al. Treatment outcome of children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L04-16. *Int J Hematol*. 2018;108(1):98-108.
18. KLASTERSKY, J. et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*. 2016; 27(5):111-118.
19. Berry DA, Zhou S, Higley H, et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *JAMA oncology*. 2017; 21(3):1054
20. Ibrahim R, Saeed AM. Minimal residual disease in adult acute lymphoblastic leukemia: Egyptian experience. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*. 2022; 23(5):1647.
21. Kruse A, Azim NA, Kim HN, et al. Minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(3):1054.
22. Lee JW, Cho B. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Korean Journal of Pediatrics*. 2017; 60(5):129–137.