

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

**LUCIANA CORRÊA DE SENA CAJADO**

**NATÁLIA HERCULANDO DA SILVA**

**LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA INFANTIL NO PECULIAR  
CONTEXTO AMAZÔNICO.**

Belém

2011

**LUCIANA CORRÊA DE SENA CAJADO**

**NATÁLIA HERCULANO DA SILVA**

**LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA INFANTIL NO PECULIAR  
CONTEXTO AMAZÔNICO.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
para obtenção do grau em Medicina pela  
Universidade Federal do Pará.

Orientador: Prota<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Rita de C. M. Ribeiro.

Co-Orientador: Rita de Cássia Matos Carneiro.

Belém

2011

**LUCIANA CORRÊA DE SENA CAJADO**

**NATÁLIA HERCULANO DA SILVA**

**LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA INFANTIL NO PECULIAR  
CONTEXTO AMAZÔNICO.**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela  
Universidade Federal do Pará.**

Banca Examinadora:

---

Orientador

---

Nome / Instituição

---

Nome / Instituição

Aprovado em: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Conceito: \_\_\_\_\_

Às crianças que nascem e crescem, na Amazônia, e cujos frutos às vezes não chegam a ser colhidos.

(Luciana Corrêa de Sena Cajado)

Aos profissionais de saúde envolvidos nesta árdua batalha pela vida, nem sempre justa, nem sempre com vitórias, mas com extrema coragem e dedicação.

(Natália Herculano da Silva)

## AGRADECIMENTOS

Deus, onipresente. A Ele, infinita gratidão: pela força, pela luz, pela paciência e por alimentar em nós a perseverança nas noites e dias dedicados ao aprendizado da arte médica.

Pai, mãe e irmão (de ambas as autoras): a compreensão e o apoio de vocês se somam ao sentimento mais bonito que um ser humano pode nutrir pelo outro – o amor. E, pela manifestação diária desse somatório de sentimentos, agradecemos com muito carinho.

Amigos, Professores, grandes Mestres e Doutores: acreditamos que todos os que passaram pelos corredores dos nossos dias, nesses anos de Academia, tiveram uma influência impar sobre o caminho que seguimos e seguiremos – dentro e fora da Medicina. Esquecer de citar o nome de um (que seja) seria imperdoável. Nossa gratidão se estende a todos vocês, personagens importantes de nossos dias: muitas vezes, sem nem perceber, foram fonte de grande inspiração para a nossa pesquisa.

À orientadora Prota<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Rita de C. M. Ribeiro e à co-orientadora Rita de Cássia Matos Carneiro: acreditar que alguém pode realizar uma tarefa pode ter um reflexo grande na vida de quem ensaia os primeiros passos no mundo da pesquisa científica. Mas, não apenas acreditar, como também confiar e contribuir na execução dessa tarefa é algo que serve de grande gratidão a quem convive com tal experiência. Portanto, nós, pesquisadoras, só temos a lhes agradecer. Concluir esse curso também tem uma parcela de dedicação e generosidade da parte de vocês.

Ao Julius Caesar, um amigo excepcional. A humildade faz de ti uma pessoa de coração gigante. Merece todo o reconhecimento pelo teu talento e paciência – as estatísticas comprovam!

Aos colaboradores dos inúmeros departamentos, secretarias, protocolos e afins por onde percorremos nessa jornada: sem vocês, as burocracias (e a superação delas) talvez não incrementassem tanto o sabor da vitória que este trabalho traz consigo.

Por fim, mas não com menor importância, às crianças: por que “a parte mais linda da infância é a infância toda”.

*“...Já podaram seus momentos  
Desviaram seu destino  
Seu sorriso de menino  
Quantas vezes se escondeu  
Mas renova-se a esperança  
Nova aurora, cada dia  
E há que se cuidar do broto  
Pra que a vida nos dê  
Flor e fruto.”  
(Milton Nascimento)*

## RESUMO

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é o câncer mais comum da infância, mas seu padrão evolutivo e assistência a que são submetidos os pacientes pediátricos acometidos com a doença ainda são uma incógnita em muitas regiões do mundo – dentre elas, a Amazônia. **OBJETIVO:** Identificar um perfil local dos pacientes pediátricos diagnosticados com LLA e assistidos por um serviço de referência inserido na Amazônia; descrevê-la enquanto apresentação clínica e laboratorial e analisar a influência de alguns fatores clínico-epidemiológicos em três dos possíveis desfechos nessa população: remissão clínica completa, recaída e óbito. **MÉTODO:** Estudo clínico-epidemiológico observacional, individual, analítico, com desenho retrospectivo do tipo série de casos consecutivos, entre 2003 e 2011. Incluíram-se, no estudo, pacientes com LLA, entre zero e doze anos, admitidos entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008, no Setor de Pediatria Oncológica do Hospital Ofir Loyola (HOL). **RESULTADOS:** Houve 152 pacientes estudados: 62,5% para o sexo masculino e 37,5%, feminino. O pico de incidência foi aos três anos, com média de 5,1 anos. Pardos, brancos, negros, indígenas, amarelos correspondiam a 71,1%, 11,2%, 3,9%, 0,7%, 0,7% e 12,5%, respectivamente. A procedência distribuiu-se em: região metropolitana de Belém (27,6%), interior do Estado do Pará (55,3%) e municípios de outros Estados (16,4%). O tempo despendido entre o início dos sintomas e a admissão no HOL foi de, em média, 65,8 dias. À admissão, 8,5% apresentavam infiltração de sistema nervoso central e 1% dos meninos tinha infiltração testicular. Pancitopenia foi o padrão laboratorial mais encontrado, bem como contagens acima de 85% de blastos ao mielograma. Houve maior ocorrência da LLA tipo células B (36,2%) e do subtipo B comum (30,2%). Tratou-se 98% dos pacientes baseando-se em protocolos quimioterápicos e apenas 0,7% submeteu-se a transplante de medula óssea. Os desfechos obtidos foram: óbito durante o tratamento (52%); remissão clínica completa/cura (30,2%); manutenção do tratamento da primeira remissão clínica (5,3%); tratamento de recaída após conclusão do primeiro tratamento (4,6%); tratamento de recaída sem haver concluído o primeiro tratamento (3,9%); abandono (3,3%); transferência (0,7%). Houve associação estatisticamente significativa: entre óbito e faixa etária, cor parda, mucosite ao diagnóstico, ausência de dor em membros/ostearticular à admissão, ausência de mudança de protocolo durante o tratamento, não realização de terapia intratecal, sepse ao longo do tratamento, ocorrência de recaída e tempo prolongado de tratamento; entre recaída, sexo masculino e mudança tardia de protocolo; e entre cura e faixa etária, palidez ao diagnóstico e dor em membros/ostearticular à admissão, realização de terapia intratecal, não mudar de protocolo, ausência de recaída e maior duração de tratamento. **CONCLUSÃO:** Sabendo-se das associações estatisticamente significantes relacionadas à apresentação clínica ao diagnóstico, à admissão e ainda frente às condutas e complicações ao longo do tratamento, cabe ao serviço reavaliar propostas de melhoria a assistência a fim de obter melhores resultados no cuidado do câncer infantil na região.

**Palavras-chave:** Leucemia linfóide aguda; câncer infantil; câncer na Amazônia.

## ABSTRACT

The Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is the most common cancer in the childhood, but the disease's kind of evolution and the quality of the assistance which the pediatric patients receive are unknown in a lot of regions in the world – among them, the Amazon region, in Brazil. **OBJECTIVE:** To identify a local profile of pediatric patients diagnosed with ALL and assisted in a reference health service in the Amazon region; to describe the ALL in its clinical and laboratorial presentation and to analyze some clinical-epidemiological factors influences in three of the possible endings in this population: complete clinical remission, relapse and death. **METHODS:** Clinical-epidemiological study (observational, individual and analytic), with a retrospective design in series of cases, from 2003 to 2011. Patients with ALL were included according the following characteristics: to be from zero to twelve years old; and to be admitted from January/2003 to January/2008, in the Pediatric Sector of the Ofir Loyola Hospital (OLH). **RESULTS:** There were 152 patients in the study: 62.5% were boys and 37.5% girls. The age's peak of incidence was with three years old and the average, 5.1 years old. Browns, Whites, Blacks, Indians and Yellows races/colors were found in this population: 71.1%, 11.2%, 3.9%, 0.7%, 0.7% and 12.5%, respectively. The origin was distributed among: Belem metropolitan region (27.6%), other towns in Para State (55.3%) and cities in other Brazilian States (16.4%). The spent time between the symptoms beginning and the admission at the OLH was 65.8 days (average). In the admission, 8.5% had central nervous system infiltration and 1% of the boys had testicle infiltration. Pancytopenia was the most found laboratorial standard, just as the blasts cells count over 85% in myelogram. There was more ALL cells B occurrence (36.2%) than other kinds, just as the subtype B common (30.2%). 98% of the treatments used chemotherapy protocols; only 0.7% of the patients was submitted to the bone marrow transplantation. The found endings were: death during the treatment (52%); complete clinical remission/cure (30.2%); treatment continuous to the first clinical remission (5.3%); treatment of relapse after the first finished treatment (4.6%); treatment of relapse without finishing the first treatment (3.9%); abandonment (3.3%); transference (0.7%). There was significant statistical association between: death and age, brown color, lack of pain in limbs in the admission, presentation of mucositis as co-morbidity on the diagnosis, no change of chemotherapy protocol during the treatment, no realization of intrathecal therapy, sepsis during the treatment, just as relapse and a long time of treatment; between relapse, male sex and late change of protocol; between cure and age, pale skin on the diagnosis and pain in limbs in the admission, realization of intrathecal therapy, no change of protocol, lack of relapse and having a treatment with a longer time. **CONCLUSION:** With significant statistical association mainly linked to the clinical presentation on the diagnosis and admission and to the conducts and complications during the treatment, it is responsibility of the health service reanalyze proposals of improvements to the assistance with the main objective of obtaining best results in the childhood cancer care in this Brazilian region.

**Key-words:** Acute Lymphoblastic Leukemia; cancer on the childhood; cancer on the Amazon Region.

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução</b>	14
<b>2. Objetivos</b>	17
2.1. Objetivo Geral	17
2.2. Objetivos Específicos	17
<b>3. Casuística e Método</b>	18
3.1. Tipo de pesquisa	18
3.2. Amostra	18
3.3. Coleta de dados	18
3.4. Análise estatística	22
<b>4. Revisão de Literatura</b>	24
<b>5. Resultados</b>	35
<b>6. Discussão</b>	82
<b>7. Conclusão</b>	98
<b>Referências</b>	103
<b>Apêndices</b>	113

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

(Título/Página)

- Tabela 5.1 – Distribuição dos casos de LLA admitidos, de acordo com os anos avaliados no estudo, no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008..... p.35.
- Gráfico 5.1 – Distribuição dos casos de LLA de acordo com o sexo, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008..... p.35.
- Tabela 5.2 – Distribuição de acordo com as faixas etárias e cor/raça/etnia, dos casos de LLA admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008..... p.36.
- Tabela 5.3 – Distribuição de acordo com a naturalidade e a procedência dos casos de LLA admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.36.
- Mapa 5.1: Distribuição dos casos de LLA de acordo com as Mesorregiões do Estado do Pará (pacientes com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008).....p.37.
- Tabela 5.4 – Distribuição dos casos de LLA de acordo com número de co-habitantes/lar e renda mensal, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.37.
- Gráfico 5.2 – Distribuição dos casos de LLA de acordo com o recebimento de auxílio governamental, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008...p.38.
- Tabela 5.5 – Escolaridade e Ocupação dos pais, entre os pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.39.
- Gráfico 5.3 – Assistência médica familiar entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.39.
- Tabela 5.6 – Antecedentes morbidos pessoais e familiares (AMP/AMF): principais doenças infecciosas e doenças neoplásicas progressivas entre pacientes e familiares dos pacientes com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.40.
- Tabela 5.7 – Tempo (em dias) entre início dos sintomas e diagnóstico e início dos sintomas e chegada ao serviço especializado (HOL), entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.41.
- Tabela 5.8 – Principais sinais e sintomas ao diagnóstico e à admissão de LLA entre pacientes com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.42.
- Tabela 5.9 – Principais co-morbidades presentes ao diagnóstico de LLA entre pacientes com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.42.
- Gráfico 5.4.1 – Distribuição dos casos de LLA de acordo com o diagnóstico nutricional à admissão, baseado no cálculo do Peso/Idade em pacientes menores de 10 anos, no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008. (P/I: Peso para Idade; P/E: Peso para Estatura; IMC: Índice de Massa Corpórea).....p.43.

Gráfico 5.4.2 – Distribuição dos casos de LLA de acordo com o diagnóstico nutricional à admissão, baseado no cálculo do Peso/Estatura em pacientes menores de 05 anos, no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008. (P/I: Peso para Idade; P/E: Peso para Estatura; IMC: Índice de Massa Corpórea).....p.43.

Gráfico 5.4.3 – Distribuição dos casos de LLA de acordo com o diagnóstico nutricional à admissão, baseado no cálculo do o IMC em pacientes com até 12 anos, no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008. (P/I: Peso para Idade; P/E: Peso para Estatura; IMC: Índice de Massa Corpórea).....p.44.

Tabela 5.10 – Presença ou não de infiltração de SNC ao diagnóstico diante da realização e não realização da investigação de infiltração ao diagnóstico de LLA, nos casos com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.44.

Tabela 5.11 – Triagem laboratorial à admissão, de pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.45.

Tabela 5.12 – Classificação e tipos de LLA ao diagnóstico de pacientes com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.46.

Tabela 5.13 – Protocolos de tratamento especializado e mudança de protocolo ao longo do tratamento, entre pacientes com LLA e com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.46.

Gráfico 5.5 – Realização de terapia via intratecal nos casos de LLA com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.48.

Tabela 5.14 – Frequência de falta à consultas e à falta à sessões de quimioterapia, entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.48.

Tabela 5.15 – Principais co-morbidades durante o tratamento de LLA entre pacientes com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.49.

Gráfico 5.6 – Distribuição de pacientes de acordo com os motivos às internações ao longo dos 36 meses, nos casos de LLA com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.50.

Gráfico 5.7 – Distribuição das frequências de internações de acordo com os motivos destas ao longo dos 36 meses, nos casos de LLA com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.51.

Tabela 5.16 – Ocorrência de recaídas durante o tratamento, frequência de ocorrência, momento da 1ª ocorrência após o diagnóstico e sítios de recaída, entre pacientes com até 12 anos e com recidiva da LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.51.

Tabela 5.17 – Estado clínico no pós-tratamento (até finalizar 36 meses de acompanhamento), entre pacientes com até 12 anos e com recidiva da LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.52.

Tabela 5.18 – Perfil laboratorial no pós-tratamento (até finalizar 36 meses de acompanhamento), entre pacientes com até 12 anos e com recidiva da LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.53.

Gráfico 5.8 – Condições clínicas em longo prazo (após 36 meses de acompanhamento) daqueles que concluíram o tratamento em até 36 meses, nos casos de LLA com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.54.

Gráfico 5.9 – Desfechos identificados no período avaliado (36 meses de acompanhamento) para cada paciente do estudo – casos de LLA com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.55.

Tabela 5.19 – Principais causas de óbito entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.55.

Gráfico 5.10 – Motivos para ainda estarem em tratamento ao término de 36 meses de acompanhamento pós-admissão, entre os casos de LLA com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.56.

Tabela 5.20 – Eritrograma, Plaquetograma e Leucometria do 36º mês de pacientes com LLA em continuidade de tratamento após 36 meses de acompanhamento, no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.56.

Tabela 5.21 – Variáveis primárias (ano de admissão, idade, sexo, cor/raça/etnia, procedência) analisadas de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008....p.60

Tabela 5.22 – Variáveis primárias (procedência do caso – nº de locais por onde passou até ser admitido no HOL –, antecedentes mórbidos pessoais/AMP – doenças infecciosas, antecedentes mórbidos familiares/AMF – doenças neoplásicas) analisadas de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.61

Tabela 5.23– Tempo (em dias) entre início dos sintomas e diagnóstico/admissão analisados de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura), entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.62.

Tabela 5.24 – Sinais e sintomas ao diagnóstico e à admissão, co-morbidades ao diagnóstico analisados de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008...p.63.

Tabela 5.25 – Avaliação laboratorial à admissão e investigação de infiltração de SNC ao diagnóstico analisadas de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.64.

Tabela 5.26– Variáveis relacionadas ao tratamento específico (protocolo usado inicialmente no tratamento, mudança de protocolo) analisadas de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.65.

Tabela 5.27– Período (em meses) de mudança de protocolo analisadas de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.67.

Tabela 5.28– Realização de Terapia Intratecal durante o tratamento analisado de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.66.

Tabela 5.29– Falta de medicamentos durante o tratamento, analisado de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.66.

Tabela 5.30– Variáveis relacionadas a complicações e intercorrências durante o tratamento (co-morbidades durante o tratamento), analisadas de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.67.

Tabela 5.31– Variáveis relacionadas a complicações e intercorrências durante o tratamento (nº de internações), analisadas de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.67.

Tabela 5.32– Variáveis relacionadas a complicações e intercorrências durante o tratamento (motivo das internações) analisadas de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.68.

Tabela 5.33– Adesão ao tratamento (falta a consultas, a sessões de Quimioterapia e negligência familiar à administração de medicamentos) analisada de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.68.

Tabela 5.34– Ocorrência de recaídas durante o tratamento, analisado de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.69.

Tabela 5.35– Tempo (em meses) de duração do tratamento analisado de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.70.

Gráfico 5.11 – Chance de sobrevivência em até 36 meses após admissão, entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.71.

Gráfico 5.12 – Percentual de indivíduos vivos, em até 36 meses após admissão, entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.72.

Tabela 5.36– Sobrevida ao término de 36 meses, de acordo com diferentes variáveis, entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.73.

Tabela 5.37– Análise de variáveis preditoras sobre o desfecho óbito ao término de 36 meses, de acordo com diferentes variáveis (com  $p < 0,1$ ), entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.75.

Gráfico 5.13 – Chance de não-recaída em até 36 meses após admissão, entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.76.

Gráfico 5.14 – Percentual de indivíduos sem recaída, em até 36 meses após admissão, entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.76.

Tabela 5.38– Chance de não-recaída ao término de 36 meses, de acordo com diferentes variáveis, entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.77.

Tabela 5.39– Análise de variáveis preditoras sobre o desfecho recaída ao término de 36 meses, de acordo com diferentes variáveis (com  $p < 0,1$ ), entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.78.

Gráfico 5.15 – Chance de não cura, em até 36 meses após admissão, entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.79.

Gráfico 5.16 – Percentual de indivíduos não curados, em até 36 meses após admissão, entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.80.

Tabela 5.40– Não cura ao término de 36 meses, de acordo com diferentes variáveis, entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.....p.81.

## 1. INTRODUÇÃO

A Leucemia é a principal neoplasia que acomete crianças e adolescentes (INCA, 2009). Nos Estados Unidos da América, um terço dos diagnósticos de câncer na infância é de Leucemia (em especial, Leucemia Linfóide aguda – LLA) (SIEGEL *et al.*, 2011). A LLA representa 80% das leucemias agudas na infância (SOUZA, COLTURATO, 2009) e 75% dos casos ocorrem em menores de seis anos (BOROWITZ, CHAN, 2008). As maiores taxas de incidência registram-se entre um e quatro anos (USCS, 2010), havendo estudos que demonstram um pico entre dois e cinco anos (PUI, ROBISON, LOOK, 2008), com predominância do sexo masculino (REIS *et al.*, 2011). É mais comum em brancos (USCS, 2010; ASTER, 2010) e observa-se uma incidência também elevada em estudos, na população norte-americana, entre crianças de origem hispânica e asiática, o que sugere diferente etiologia entre os grupos étnico/raciais (USCS, 2010; CHOW *et al.*, 2010; LINABERY, ROSS, 2008).

No Brasil, com diferenças sócio-econômicas encontradas de um lado a outro das regiões geográficas, publicações baseadas em registros populacionais de câncer ainda são escassas e com baixa qualidade (REIS *et al.*, 2011). Ainda assim, tal como em países desenvolvidos, no Brasil, o câncer já representa a primeira causa de morte por doença entre crianças e adolescentes de um a dezenove anos, para todas as regiões. Registros populacionais publicados por Oliveira e colaboradores (2009) revelaram que, entre 1990 e 1999 e entre 2000 e 2007, 67,6% e 46,7% dos casos de neoplasia entre crianças e adolescentes brasileiros, respectivamente, correspondiam à LLA, com aumento em número absoluto de casos de aproximadamente 2,5 vezes entre os dois períodos. Isso pode revelar não apenas um aumento na incidência, mas também no número de casos com diagnóstico realizado, o que contribui para melhores resultados no controle da evolução da doença no país. Nas últimas quatro décadas, o progresso no tratamento do câncer na infância e na adolescência, principalmente da LLA, foi extremamente significativo (INCA, 2008).

Conceitualmente, a LLA é uma neoplasia de linfócitos imaturos (linfoblastos: células B e T precursoras), sendo a maioria dos casos (85%) de células B precursoras. Essa expansão clonal de células linfóides gera um acúmulo de blastos neoplásicos na medula óssea, inibindo a hematopoese normal, com extenso comprometimento da medula óssea, acometimento

variável do sangue periférico e capacidade de infiltração tecidual (SOUZA, COLTURATO, 2009; ASTER, 2010). Essa hematopoese ineficaz deve-se ao abarrotamento físico, a competição por fatores de crescimento e a outros mecanismos ainda pouco compreendidos (ASTER, 2010).

Manifesta-se de forma variada, o que depende do grau de comprometimento medular, da infiltração leucêmica dos órgãos linfóides e da invasão de outros locais extramedulares. A sintomatologia pode iniciar dias ou até semanas antes do diagnóstico com possibilidades importantes de atraso no diagnóstico, em especial, em suas fases mais precoces. Além disso, a concomitância de eventos também pode mascarar a história clínica. O envolvimento de outros órgãos é mais freqüente nos casos de recidiva e doença avançada, mas mesmo em pacientes em remissão clínica é possível encontrar sinais histológicos da leucemia. Por isso, sinais de infiltração de diversos órgãos devem ser procurados rigorosamente (SOUZA, COLTURATO, 2009).

O difícil estabelecimento da associação de prováveis fatores de risco ao desenvolvimento de leucemias agudas se relaciona com o tamanho da amostra e metodologias inadequadas em inúmeros estudos na área, além da diversidade biológica da doença, dos custos, etc. (SOUZA, COLTURATO, 2009). Mas, embora a causa da LLA seja desconhecida, é improvável que a transformação leucêmica seja resultante de evento único, mas sim do acúmulo de múltiplos processos envolvendo interações complexas entre a susceptibilidade do hospedeiro, danos cromossômicos secundários à exposição por agentes químicos ou físicos e à possível incorporação de informações genéticas virais transmitidas às células progenitoras susceptíveis (LEITE *et al.*, 2007). Muitos estudos tentam estabelecer a relação com fatores ambientais, ocupação dos pais, doenças infecciosas na gestação e pós-natais, exposição à drogas e tabaco, condições sócio-econômicas, características da família, condições de higiene, e outras inúmeras possibilidades já aventadas (SOUZA, COLTURATO, 2009). Apenas uma pequena quantidade de casos (menor que 5%) está associada com hereditariedade, predisposição por síndromes genéticas ou com radiações ionizantes ou exposição a drogas quimioterápicas específicas (PUI; ROBINSON; LOOK, 2008).

O diagnóstico diferencial deve considerar, além de outros tipos de doenças hematológicas, a possibilidade de afecções febris agudas, as quais incluem doenças infectocontagiosas, particularmente considerando-se a situação endêmica da dengue no país, além de outras endemias regionais, a partir da situação epidemiológica das diferentes

localidades (INCA, 2009; SOUZA, COLTURATO, 2009). Para a maioria dos protocolos, o diagnóstico de leucemia é definido com a presença de 25% de blastos na medula óssea (BOROWITZ; CHAN, 2008). O principal método de classificação da doença utiliza a imunofenotipagem (HAMERSCHLAK, 2008).

O tratamento, em geral, é conduzido em centros de referência no tratamento câncer (INCA, 2009). É realizado com quimioterapia e os pacientes necessitam ser tratados assim que o diagnóstico é confirmado. O objetivo inicial é a remissão com restauração da produção normal de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas. O tratamento completo da LLA deve considerar a imunofenotipagem, a citogenética, a contagem inicial de glóbulos brancos, as condições clínicas e o envolvimento ou não do sistema nervoso e de testículos. A presença de fatores prognósticos desfavoráveis ou recidiva da doença deve dirigir a abordagem do paciente para tratamentos mais agressivos, considerando-se aqui o transplante de medula óssea nas suas diversas modalidades (HAMERSCHLACK, 2008).

A sobrevida em cinco anos, em países desenvolvidos e em modernos centros de tratamento, hoje, já alcança 89% dos casos diagnosticados entre crianças com menos de quinze anos. Há trinta anos, essa taxa era de 58% (SIEGEL *et al.*, 2011). A sobrevida em dez anos também tem melhorado significativamente, exceto entre menores de um ano: entre sexo feminino e masculino essas taxas chegam a 77% e 71% respectivamente; entre brancos e negros, alcançam 74% e 62%, respectivamente (LINABERY, ROSS, 2008). Tal melhoria deve-se, principalmente, ao aperfeiçoamento na condução do câncer enquanto prevenção, diagnóstico e tratamento (SIEGEL *et al.*, 2011).

Nesse contexto, portanto, o prognóstico pode ser influenciado não apenas por mutações gênicas identificadas ao diagnóstico, bem como origens étnico/raciais, sexo, idade de acometimento, características laboratoriais (leucometria, por exemplo), infiltração de sítios extra-medulares, características imunofenotípicas da doença e/ou resposta inicial ao tratamento (LEITE *et al.*, 2007), mas também por condições sócio-econômicas e características da família, estado clínico e nutricional do paciente ao diagnóstico, demora ao diagnóstico e início do tratamento especializado, acesso a assistência de qualidade, adesão ao tratamento, disponibilidade de protocolos adequados ao tratamento, dentre outros.

E, como argumenta Eden (2010), as descrições e análises clínico-epidemiológicas da LLA geralmente correspondem a mapeamentos realizados em países com crescente melhoria

de condições sócio-econômicas e que, muitas vezes, não refletem a realidade de outras regiões com menores índices de desenvolvimento, onde diferenças nas taxas podem ser atribuídas à carência de confiáveis registros populacionais de câncer, de pesquisas médicas e de facilidades diagnósticas, contribuindo para falhas no próprio diagnóstico (CURADO, VOTI, SORTINO-RACHOU, 2009), gerando sub-notificações. E, em cenários com essa configuração, pouco se sabe da epidemiologia e da distribuição de marcadores biológicos da leucemia infantil (REIS *et al.*, 2011; OLIVEIRA *et al.*, 2009), bem como da evolução dessa doença e da assistência nessas populações – como é o caso da América do Sul, de países continentais como o Brasil e de macrorregiões como a Amazônia.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

Identificar um perfil local dos pacientes pediátricos diagnosticados com LLA e a evolução da doença quando assistidos por um serviço de referência inserido na Amazônia.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever a população-alvo do estudo clínica e epidemiologicamente inserida num contexto regional peculiar;
- Descrever a LLA enquanto apresentação clínica e laboratorial;
- Descrever alguns aspectos da evolução clínica desta população desde a admissão no serviço até o desfecho (em até 36 meses);
- Analisar a importância de determinadas características clínico-epidemiológicas à evolução da doença;
- Analisar a influência de alguns fatores clínico-epidemiológicos em três principais desfechos nessa população – remissão clínica completa, recaída e óbito – ao final dos 36 meses.

### 3. CASUÍSTICA E MÉTODO

Trata-se de estudo clínico-epidemiológico observacional, individual, analítico, com desenho retrospectivo do tipo série de casos consecutivos, entre 2003 e 2011. Incluíram-se, no estudo, 152 pacientes com LLA, entre zero e doze anos, admitidos entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008, no Setor de Pediatria Oncológica do Hospital Ophir Loyola .

Foram incluídos na pesquisa todos os pacientes de zero a doze anos cujo início da assistência pelo HOL tenha se realizado entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008, em nível ambulatorial e/ou de internação, com o diagnóstico confirmado de LLA estabelecido pelo mielograma – independentemente do tipo da doença – e sem história de tratamento prévio. Foram inclusos mesmo aqueles que não finalizaram o tratamento no HOL devido transferência para outro centro de referência; abandono do tratamento; ou devido a óbito antes do término do tratamento. Todos estes, vinculados ao serviço do HOL (independente de sua resposta ao tratamento), foram estudados até completar os 36 meses, ou até a transferência, término do segmento (por abandono) ou óbito.

Excluíram-se da pesquisa aqueles pacientes, acima dos doze anos de idade; pacientes com diagnóstico de outro tipo de neoplasia que não a LLA; aqueles cuja admissão e início da assistência no serviço ocorreram antes de janeiro de 2003 e depois de janeiro de 2008. Não foram incluídos na pesquisa também os pacientes cujos prontuários não foram disponibilizados pelo setor responsável do HOL, para a realização da coleta de dados.

Os pacientes foram avaliados, retrospectivamente, durante 36 meses a partir da data de admissão com o diagnóstico de LLA, sendo acompanhados ao longo do período de assistência a que foram submetidos no serviço.

O estudo constou de dois momentos de pesquisa:

A) Uma primeira coleta de informações (variáveis estudadas) foi realizada nos prontuários dos pacientes da amostra (APÊNDICE A), correspondente ao perfil

clínico-epidemiológico do paciente ao diagnóstico, à admissão e durante a evolução da doença e do tratamento;

B) Àqueles que concluíram o tratamento antes do prazo de 36 meses ou que completaram os 36 meses do período de avaliação estipulado sem concluir o tratamento, foi realizada uma segunda avaliação. Para o primeiro grupo, uma avaliação (APÊNDICE B) dividida em etapas (de 02 meses cada) para segmento pós-término de tratamento até que se completasse o prazo de 36 meses pré-estabelecidos para todos da população-alvo; visou descrever a evolução clínico-ambulatorial e as possíveis intercorrências dos primeiros meses após recuperação completa do quadro leucêmico. Os dados desta segunda avaliação foram obtidos no registro feito em prontuário dos acompanhamentos realizados pelos profissionais do setor. Aos pacientes que completaram os 36 meses do período de avaliação estipulado sem concluir o tratamento, foi realizada apenas a descrição (APÊNDICE C) das condições clínicas registradas no prontuário no 36º mês, enfatizando as intercorrências do decorrer da história da doença.

Através destas descrições, caracterizou-se a evolução dos casos de LLA submetidos à assistência do serviço em estudo, esboçando o perfil clínico e epidemiológico desses pacientes e a possível interferência de alguns desses aspectos na condução e resultado do tratamento.

As variáveis investigadas foram:

- Idade: de 0 a 12 anos (faixa etária assistida no setor de pediatria oncológica do Hospital em questão);
- Sexo: feminino ou masculino;
- Cor/raça/etnia: branca, preta, amarela, parda, indígena;
- Procedência: município de origem;
- Naturalidade: estado de origem;
- Antecedentes mórbidos pessoais e familiares: história de doenças neoplásicas e/ou infecciosas; história de quimioterapia prévia; história de radioterapia prévia;

- Local de procedência do caso: número de instituições de saúde pelas quais o paciente passou antes da admissão no HOL;
- Sinais e sintomas presentes ao diagnóstico e à admissão no serviço;
- Tempo (em dias) despendido entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença e entre o início dos sintomas e a admissão no serviço;
- Dados da avaliação laboratorial de admissão do paciente:
  - Leucometria inicial (quantidade de leucócitos/mm<sup>3</sup>: <10.000; de 10.000 a 49.999; 50.000 a 99.999; ≥100.000), baseado no risco associado a esses intervalos de acordo como descrito na literatura (VAITKEVICIENW, G. *et al.*, 2009);
  - Contagem de blastos periféricos (em percentual);
  - Eritrograma básico (hemoglobina – Hb): Anemia acentuada (Hb < 7g/dL); Anemia (Hb em <5anos: <11g/dL; de 5 a 11anos: <11,5g/dL; em >11anos: <12g/dL); Eritrograma normal (Hb em <5anos: ≥11g/dL; 5 a 11anos: ≥11,5g/dL; >11anos: ≥12g/dL) – baseado nos critérios da OMS (2001) para definição de anemia na infância;
  - Plaquetometria iniciais (plaquetopenia: <140.000; plaquetograma normal: ≥140.000 e ≤ 400.000; plaquetose: > 400.000) – baseado nos intervalos de normalidade e anormalidade definidos pelo laboratório do HOL;
- Mielograma (porcentagem de blastos);
- Exames complementares ao diagnóstico: investigação de infiltração do Sistema Nervoso Central (SNC) e dos testículos (se houve avaliação de envolvimento do SNC e/ou dos testículos ao diagnóstico, verificar os casos em que este envolvimento foi detectado concomitantemente ao diagnóstico da doença);
- Avaliação nutricional do paciente ao diagnóstico (de acordo com a OMS 2006/2007);
- Tipo leucêmico do paciente:
  - De acordo com a citomorfologia (baseada na classificação do Sistema Franco-Americano-Britânico – FAB): identificação do tipo (LLA); identificação do subtipo (L1, L2, L3);
  - De acordo com a imunofenotipagem: classificação em linhagens B ou T; identificação em subtipo imunofenotípico pró-B, pré-B, B comum, B maduro ou de células T.

- Tratamento: Protocolos utilizados no serviço; mudança de protocolo de tratamento durante o tratamento (quando); inclusão ou não do tratamento de prevenção e/ou de intervenção da doença no SNC (quimioterapia intratecal); tempo de tratamento (em meses e semanas); falta de medicamentos durante o tratamento (frequência); realização de transplante de medula óssea; mudança de local de tratamento;
- Adesão ao tratamento: Falta às consultas; falta às sessões de quimioterapia; falta à realização de exames; negligência familiar ao tratamento (deixar de administrar droga prescrita para uso domiciliar por não sabê-lo ou por esquecimento); abandono de tratamento;
- Co-morbidades: ao diagnóstico e ao longo do tratamento da LLA; presença de má formação, síndromes congênitas e/ou anormalidades genéticas hereditárias que interfiram no prognóstico;
- Recaídas: quantas; quando;
- Realização de exame de rastreamento para detecção de Doença Residual Mínima (DRM) – sim ou não; qual;
- Óbito: sim ou não; quando; quais as complicações associadas;

Entre aqueles que concluíram o tratamento em menos de 36 meses, realizou-se ainda:

- Avaliação de seguimento até completar 36 meses no pós-tratamento: estado clínico baseado na data do contato do paciente com o serviço de atendimento em questão, em etapas – 1ª etapa (mês I / II), 2ª etapa (mês III / IV), 3ª etapa (mês V / VI), 4ª etapa (mês V/VI), 5ª etapa (mês VII/VIII) e 6ª etapa (IX/X);
  - Sob controle: remissão clínica e morfológica completas, sem sinais laboratoriais da doença (menos de 5% de blastos na medula óssea, contagens normais no sangue periférico e nenhum sintoma ou sinal de doença, de acordo com o descrito na literatura);
  - Recidiva: re-manifestação da LLA, no período do estudo – quantas vezes e quanto tempo (em meses) após o término do 1º tratamento;
  - Complicações: surgimento de co-morbidades;
  - Óbito: por complicações da doença; por co-morbidade; por causas externas;

- Dados do exame clínico: bom estado geral; sinais de co-morbidade;
- Dados laboratoriais e/ou de exames complementares recentes: leucometria com contagem de blastos periféricos; eritrograma básico (hemoglobina, hematócrito) e plaquetometria; mielograma, se houver (porcentagem de blastos);

Entre aqueles que não concluíram o tratamento em 36 meses, investigou-se:

- Estado clínico final: tratamento em seqüência à primeira remissão clínica; tratamento de 1ª recaída; tratamento de 2ª recaída; tratamento de recaída em SNC; tratamento de recaída em testículo; tratamento de recaída combinada; em caso de recaída, quantas;
  - Complicações: surgimento de co-morbidades;
  - Óbito: por complicações da doença; por co-morbidade; por causas externas;
  - Dados do último exame clínico: bom estado geral; sinais de co-morbidade;
  - Dados laboratoriais e/ou de exames complementares mais recentes: leucometria com contagem de blastos periféricos; eritrograma básico (hemoglobina, hematócrito) e plaquetometria; mielograma, se houver (porcentagem de blastos);

Dentre os dados complementares, investigaram-se as condições sócio-econômicas do paciente/da família do paciente:

- N° de co-habitantes/lar;
- Ocupação dos pais/responsáveis à admissão;
- Renda mensal familiar: expressa em reais/mês;
- Auxílios governamentais (como Bolsas Assistenciais, Benefícios, auxílio para Tratamento Fora de Domicílio, dentre outros);

As variáveis analisadas visaram caracterizar os pacientes de LLA atendidos pelo setor de Pediatria Oncológica do HOL e de identificar a validade na relação delas com a evolução e a resposta observadas ao tratamento. Diante da descrição dos resultados, algumas delas foram selecionadas para análise como fatores influenciadores de três dos sete desfechos resultantes – remissão clínica completa, recaída e óbito.

Os resultados obtidos foram organizados em planilhas do Microsoft Excel® 2003 e foram analisadas nos programas Epi Info versão 3.5.1 e BioEstat versão 5.0. Realizou-se análise descritiva dos dados, apresentando-se a frequência absoluta, frequência relativa e

medidas de tendência central (média aritmética, mediana, mínimo e máximo) e medidas de dispersão (desvio-padrão).

Realizou-se, também, análise estatística inferencial e análise de efeito através dos testes não paramétricos: Testes do Qui-quadrado de independência com correção de Yates, teste Exato de Fisher, teste G com correção de Williams, teste de Mann-Whitney e Odds Ratio.

A análise de sobrevivência/chance de ocorrência de Kaplan-Meier foi realizada para avaliação dos desfechos (remissão clínica, tratamento de recaída e óbito) ao final de 36 meses de acompanhamento. Foram selecionadas as variáveis que apresentaram probabilidade de associação menor que 20% ( $p < 0,20$ ) aos desfechos de interesse na análise bivariada, para análise de sobrevivência de Long-Rank sem censurados (método de Collett). Com o objetivo de avaliar-se a possível influência dessas variáveis individualmente sobre a sobrevida/chance de ocorrência dos desfechos remissão clínica ou tratamento de recaída ao fim do período de seguimento.

Dentre as submetidas à análise de sobrevida de Long-Rank, foram selecionadas aquelas que apresentaram probabilidade de influência individual menor que 10% ( $p < 0,10$ ) para a análise de sobrevida de Cox - Modelo de Risco Proporcional, a fim de se identificar e mensurar a influência conjunta dessas possíveis variáveis preditoras aos desfechos analisados. Para a realização dessas análises de sobrevida (Long-Rank e Cox) as variáveis foram reclassificadas de forma dicotômica, conforme a seguinte codificação:

- a) Faixa etária = 1 a 9 anos ou  $<1$  ano e  $>9$  anos
- b) Sexo = Masculino ou feminino
- c) Ano de admissão = 2003 a 2005 ou 2006 à Janeiro/2008
- d) Procedência = Região Metropolitana de Belém ou Interior do Estado (Pará)
- e) Protocolo de tratamento utilizado = GBTL1 99 ou outros

e) Antecedente familiar de neoplasia; palidez ao diagnóstico; palidez à admissão; dor em membros/osteoarticular ao diagnóstico; dor em membros/osteoarticular à admissão; mucosite oral ao diagnóstico; cárie ao diagnóstico; pneumonia ao diagnóstico; anemia;

leucometria  $< 10$  mil células/mm<sup>3</sup>; avaliação do Sistema Nervoso Central; mudança de Protocolo de tratamento; quimioterapia intratecal; falta de medicamentos; mucosite durante o tratamento; desidratação durante o tratamento; sepse durante o tratamento; complicações durante o tratamento; falta às sessões de quimioterapia; falta às consultas; recaída durante o tratamento; negligência familiar = Sim ou Não.

Utilizou-se como nível  $\alpha$  de significância valores iguais ou menores a 0,05 (5%) para rejeição da hipótese de nulidade e Intervalo de Confiança de 95%. A editoração da pesquisa foi realizada através do programa Microsoft Office Word 2007. A apresentação dos dados, por meio de gráficos e tabelas.

O projeto inicial foi encaminhado ao Departamento de Ensino e Pesquisa do HOL para ser realizado no serviço. Após avaliação, ao ser aprovado, foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará, do qual recebeu aprovação em 09 de junho de 2010 (Parecer nº 066/10) (APÊNDICE D). As coletas de dados iniciaram-se em julho de 2010 e finalizaram em fevereiro de 2011. Todos os pacientes da pesquisa foram estudados segundo os preceitos da Declaração de Helsinki e do Código de Nuremberg, respeitando as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 196/96) do Conselho Nacional de Saúde.

Inexistiu, neste trabalho, a necessidade de aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – apenas a autorização da instituição de saúde em ceder às informações. Os pesquisadores asseguram, através do Termo de Compromisso dos Pesquisadores (APÊNDICE E), a preservação da privacidade dos pacientes incluídos na pesquisa, de maneira que as informações sejam utilizadas única e exclusivamente na execução do projeto em questão, sendo divulgadas de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o sujeito da pesquisa.

#### **4. REVISÃO DE LITERATURA**

A LLA é o câncer que mais acomete a faixa pediátrica, detendo 23% dos cânceres diagnosticados em crianças com idade inferior a quinze anos. Apesar do câncer não ser uma

patologia tão freqüente em crianças e adolescentes, a LLA apresenta uma taxa anual estimada de trinta a quarenta novos casos por milhão. Há um aumento particular da incidência em crianças de dois a três anos de idade, chegando a mais de oitenta casos por milhão por ano, enquanto que entre oito e dez anos de idade, esta diminui para vinte casos por milhão por ano. Sabe-se, ainda, que existem diferenças entre negros e brancos, nos quais estes últimos apresentam incidência significativamente mais elevada, chegando a três vezes mais quando avaliados entre dois e três anos (SMITH et al., 2011). O sexo masculino também apresenta uma maior incidência (BRASIL, 2007), com uma relação masculino:feminino de 3,2:1.

A LLA resulta da produção descontrolada de blastos de características linfóides, com bloqueio da produção normal de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas pela medula óssea. Na maioria das vezes, a causa não é evidente, podendo haver ligação causal com fatores genéticos e ambientais (HAMERSCHLAK, 2008).

Dentre as características clínicas e laboratoriais relevantes na ocasião do diagnóstico de LLA, a idade apresenta uma forte importância prognóstica. Crianças entre um e nove anos apresentam melhor sobrevida comparadas às mais velhas e aos menores de um ano, contudo o prognóstico destes últimos vêm melhorando em consequência de apresentação mais frequente, mesmo que parcial, de características citogenéticas favoráveis nos blastos leucêmicos, como a hiperploídia ou trissomias cromossômicas, assim como o resultado do tratamento em adolescentes tem melhorado significativamente ao longo do tempo (MORICKE et al., 2005; PUI et al., 2011). A contagem de leucócitos, neste momento da doença, também é importante, tendo como ponto de corte 50 mil. Aqueles que apresentam LLA de células B com mais de 50 mil leucócitos apresentam maior chance de falha terapêutica (SMITH et al., 1996 apud NCI, 2011). Porém a validade dessa relação entre a contagem de leucócitos e LLA de células T ainda é conflitante entre os estudos (PUI et al., 2010).

O acometimento do SNC, no momento do diagnóstico, também apresenta valor na avaliação prognóstica, considerando que, quando já há doença neste sistema, existe um maior risco do tratamento fracassar. Dessa forma, é de suma importância a realização de punção lombar para análise do líquido, além da terapia profilática com intratecal que substituiu de forma valiosa a radiação craniana (GAYNON et al., 2010; PUI et al., 2009). O acometimento dos testículos, embora já tenha sido considerado como fator prognóstico adverso, hoje não apresenta grande significado (SIRVENT et al., 2007; NCI, 2011).

Os sinais e sintomas da LLA são pouco característicos (fadiga, dispnéia, dores ósseas intensas, sinais de sangramento, infecções) e de evolução aguda; devem-se à proliferação excessiva das células blásticas com conseqüente redução na produção normal das demais células sangüíneas. Ocasionalmente, pode haver inflamação dos testículos, vômitos, dor de cabeça, visão dupla e desorientação, sugerindo comprometimento de outros sistemas (HAMERSCHLAK, 2008; BRASIL, 2009). A suspeita do diagnóstico é reforçada pelo exame físico: palidez, febre, esplenomegalia e sinais decorrentes da trombocitopenia – epistaxe, hemorragias conjuntivais, gengivorragias e petéquias (BRASIL, 2009).

Os exames padrão-ouro para diagnóstico e classificação da LLA envolvem uma combinação de métodos, incluindo estudo da citomorfologia, citogenética, imunofenotipagem e biologia molecular (HAERLACH, 2005 *apud* BASSO; CASE; DELL'ORTO, 2007), entretanto, não raro, os exames realizados para o diagnóstico restringem-se, na análise laboratorial, ao hemograma e ao exame da medula óssea (mielograma), o qual define o diagnóstico (BRASIL, 2009).

Entre os exames de diagnóstico complementar, hoje empregados, têm-se os hematológicos com contagem de leucócitos baixa, normal ou alta e medula óssea hiperclular com mais que 25% de blastos leucêmicos (HOFFBRAND *et al.* 2004; RIBEIRO, 2001 *apud* OLIVEIRA; DINIZ; VIANA, 2004); punção lombar com aumento na pressão do liquor; exames bioquímicos com alterações de ácido úrico, desidrogenase láctica e potássio (hipercalcemia); e exames de imagem que podem auxiliar na avaliação óssea e no comprometimento do organismo causado por leucemias de células T, visto que é comum o aumento do timo e/ou de linfonodos mediastinais, apresentando-se como massa mediastinal em radiografias (SOUZA, COLTURATO, 2009; APPELBAUM, 2006; HOFFBRAND *et al.*, 2004).

Durante muito tempo se utilizou a classificação dos linfoblastos na LLA, adotada na década de 70, segundo os critérios do Consórcio French-American-British/FAB como morfologia L1, L2 e L3, porém, ela está em desuso devido a sua natureza subjetiva e falta de significância prognóstica independente (NCI, 2011; SOUZA, COLTURATO, 2009). Atualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica todas as LLA em “leucemia linfoblástica de célula B” ou “leucemia linfoblástica de célula T” baseados na imunofenotipagem (PIETERS *et al.*, 2007; SOUZA, COLTURATO, 2009).

A LLA de células B é definida pela expressão citoplasmática de CD79a, CD19, HLA-DR e outros antígenos relacionados com as células B, representando 80 a 85% dos casos de LLA infantil (PIETERS et al., 2007) e se subdivide pela presença ou ausência de anomalias genéticas (SWERDLOW et al., 2008). Os subtipos imunológicos de LLA de células B são: pró-B, que corresponde a aproximadamente 5%; células B comuns, correspondendo a quase 75% dos casos e com melhor prognóstico (características citogenéticas mais favoráveis); pré-B; e de célula B madura (NIC, 2011).

A LLA de células T se define pela expressão dos seguintes antígenos relacionada às células T nos blastos leucêmicos: CD3 citoplasmático, com CD7 e CD2 ou CD5. Frequentemente se relaciona a algumas características clínicas como gênero masculino, idade avançada, leucocitose e massa mediastinal (GOLDBERG et al., 2003).

O tratamento consiste em um dos relatos de maior sucesso na literatura (INCA, 2008). Deve considerar a imunofenotipagem; a citogenética; o hemograma inicial com dosagem de hemoglobinas e informação do hematócrito, contagem global de leucócitos e de plaquetas; as condições clínicas; o comprometimento (ou não) do SNC, de testículos e/ou de linfonodos; além da resposta ao tratamento inicial. Este deve ser iniciado assim que o diagnóstico é confirmado, e o objetivo inicial é a remissão com a restauração da produção normal de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas (HAMERSCHLAK, 2008). A ênfase atual deve ser dada, dessa forma, ao diagnóstico precoce e à orientação terapêutica de qualidade (BRASIL, 2009) para que os resultados dos tratamentos atinjam índices cada vez melhores no país.

O tratamento da LLA infantil consiste, portanto, em quimioterapia realizada durante dois a três anos. Devido à mielossupressão e à imunossupressão decorrentes da leucemia, agravadas pela quimioterapia, são necessários acompanhamento e vigilância constantes desses pacientes, além de estrutura física e profissional adequadamente preparado para intervir quando necessário (CHRISTENSEN et al., 2005).

O tratamento, normalmente, é dividido em três fases: indução da remissão; consolidação ou intensificação; e manutenção ou continuação. Na indução, deve-se incluir a profilaxia ou o tratamento propriamente dito da doença no SNC, que inclui a quimioterapia intratecal, considerando que a maioria das crianças desenvolve, com o tempo, leucemia manifesta no SNC, a menos que se faça uma terapia específica (CHRISTENSEN et al., 2005; PUI; HOWARD, 2008), e é nessa fase que se busca destruir rapidamente a maioria das células

tumorais e levar o paciente ao estado de remissão, o qual é definido como menos de 5% de blastos na medula óssea, contagens normais no sangue periférico e nenhum sintoma ou sinal de doença, não se tratando, porém, de cura. Na etapa de consolidação há o objetivo de reduzir a carga tumoral a níveis muito baixos. A etapa seguinte corresponde ao tratamento de manutenção, durante dois anos em meninas e três anos em meninos (HOFFBRAND *et al.*, 2004).

Espera-se que, com este enfoque de tratamento, aproximadamente 80% dos pacientes de um a dezoito anos, com LLA recém-diagnosticada, e tratados com os regimes atuais, sobrevivam, por longo prazo, sem complicações (VEERMAN *et al.*, 2009; SALZER *et al.*, 2010). As taxas de sobrevivência sem complicações superam os 85% em crianças que satisfazem bons critérios de risco – de um a nove anos de idade, contagem de leucócito inferior a 50 mil, imunofenótipo de célula B, enquanto que os classificados como alto risco apresentam uma taxa de sobrevida livre de complicações de 70% (*ibid*; SCHULTZ *et al.*, 2007).

O desfecho do tratamento de crianças com LLA e Síndrome de Down tem se mostrado pior do que o observado em pacientes com LLA sem Síndrome de Down, devido os primeiros possuírem mortalidade mais elevada relacionada tanto ao tratamento, como a ausência de características biológicas favoráveis, como anomalias citogenéticas específicas associadas a um bom prognóstico (MALONEY *et al.*, 2010.)

A maioria das recaídas ocorre nos cinco primeiros anos do diagnóstico (UDERZO, 2001). O Grupo Berlim-Frankfurt-Münster (BFM) classifica-as em “muito precoces”, “precoces” e “tardias”, de acordo com o tempo de diagnóstico da recidiva (menor que dezoito; maior que dezoito e menor que trinta; e maior que trinta meses, respectivamente) (WU *et al.*, 2003 *apud* SOUZA *et al.*, 2008). Em geral, a doença ressurge na medula óssea (UDERZO, 2001), mas, ocasionalmente, pode ser encontrada, inicialmente, num sítio extra-medular, como no SNC ou nos testículos (GOLDMAN; AUSIELLO, 2004 *apud* BORDINHÃO, 2007).

Em casos de recaída da doença, o prognóstico é variável. Em LLA de células B, quando a recaída é precoce, o prognóstico é pior quando comparado a recaídas mais tardias, assim como recaídas medulares têm uma pior evolução em relação às extramedulares isoladas (NGUYEN *et al.*, 2008). O imunofenótipo da LLA também é de grande importância nesse momento, pois nos pacientes com LLA de células T que apresentam recaída em medula óssea,

isolada ou combinada, independente do momento do tratamento ou pós-tratamento, o prognóstico é ruim (EINSIEDEL et al., 2005 apud INC, 2011).

Em estudo retrospectivo realizado na Indonésia, com 164 crianças entre zero a 15 anos e diagnóstico de LLA, 35% recusaram ou abandonaram o tratamento (destes 85,7% nem aceitaram iniciá-lo), 23% evoluíram a óbito (13% destes não chegaram nem a iniciar o tratamento), 22% apresentaram doença progressiva ou recidiva e apenas 20% sobreviveram (MOSTERT *et al.*, 2011).

O tratamento realizado nesses pacientes deve-se adequar ao grau de risco da doença, individualmente, afim de que se chegue a um método terapêutico não tão agressivo e tóxico, porém nem tão brando e ineficaz. Os fatores avaliados para tomar tal decisão são as características clínicas e laboratoriais no momento do diagnóstico, característica das células leucêmicas ao diagnóstico e resposta ao tratamento inicial (PUI; EVANS, 2006).

Alguns fatores de risco são atribuídos à ocorrência de LLA. São eles: o sexo masculino (incidência até 30% maior); a faixa etária de dois a cinco anos; a cor branca; a exposição à radiação ionizante intra-útero; a exposição a radiação ionizante pós-natal; além da presença de algumas comorbidades, como por exemplo a Síndrome de Down, a Síndrome de Klinefelter e a neurofibromatose (ROBISON; ROSS, 1995 apud SMITH et al., 2011).

De fato, em alguns estudos verificou-se que o prognóstico do sexo feminino é ligeiramente melhor que do sexo masculino, pois, aparentemente, estes têm maior risco de recaída da doença em medula óssea e no SNC, além de testicular (PUI et al., 1999 apud NCI, 2011). A cor branca, por sua vez, apesar de conferir um pior prognóstico em muitos estudos, demonstrou melhores resultados no estudo de Kadam-Lottick e colaboradores (2003): eles verificaram que crianças negras, hispânicas, índios americanos e nativos do Alaska com LLA tinham pior índice de sobrevida ao serem comparados com brancos, asiáticos e com crianças das Ilhas do Pacífico, o que pode ser explicado parcialmente pelos diferentes espectros de subtipo de LLA, como, por exemplo, a maior incidência de LLA de células T em negros e suas menores taxas de subtipos genéticos favoráveis. No entanto, Pui e colaboradores (2003) concluíram em estudo que brancos e negros com LLA podem ter o mesmo elevado índice de cura se houver acesso igualitário a uma efetiva terapêutica antileucêmica.

Análises estatísticas demonstram, ainda, que o *status* da doença residual mínima (DRM), após a terapia de indução, é o fator prognóstico de maior significado, independente

de outros fatores de risco relevantes, como idade, contagem de blastos, imunofenótipo, presença de alterações cromossômicas no diagnóstico e resposta à prednisona. Níveis baixos ou ausência de DRM na medula óssea, após completar a terapia de indução, prediz um bom prognóstico. Dependendo do protocolo de tratamento, a negatividade de DRM é associada com taxas totais de recidiva de apenas 2-10%. Por outro lado, diversos estudos provaram que altos níveis de DRM no final do tratamento de indução estão associados com altas taxas de recaída de 70-100% (HOELZER *et al.*, 2002 *apud* BORDINHÃO, 2007).

Considerando a pesquisa de DRM um importante fator prognóstico para determinar o risco de recidiva da LLA, o estudo multicêntrico realizado por Thorn e colaboradores (2011) mostra que a associação de reação em cadeia quantitativa de polimerase em tempo real e citometria de fluxo multicolor são ferramentas clínicas valiosas para identificar risco aumentado de recidiva de medula óssea em crianças em tratamento. O uso desta informação é imprescindível para definição de remissão completa (remissão molecular), de fatores prognósticos, da elaboração de abordagens terapêuticas mais específicas para cada paciente, permitindo melhor monitorização da terapêutica (SOUZA, COLTURATO, 2009), repercutindo assim na evolução durante o tratamento clínico e na ocorrência de morbidades infecciosas, internações, interrupção do tratamento quimioterápico, uso de antibióticos intravenosos – tal qual verificou o estudo de Cornelis e colaboradores (2011). As pesquisas no sentido de reduzir este tipo de intercorrência durante o tratamento justificam-se pelo fato de que os dois maiores desafios no combate ao índice de falha no tratamento em países desenvolvidos (cerca de 10%) são: recaídas incuráveis de LLA e mortes tóxicas com uma taxa de morte de causa infecciosa durante a remissão de 1–2% (PUI *et al.*, 2010 *apud* CORNELIS *et al.* 2011).

Muitos pacientes desenvolvem sérias complicações agudas e tardias em consequência dos efeitos colaterais dos tratamentos. Esses são especialmente severos naqueles pacientes que necessitam do transplante de células tronco hematopoiéticas para a cura (PUI; JEHA, 2007 *apud* BORDINHÃO, 2007), por se tratar de situações extremas, com mieloablação significativamente relacionada a danos e dificuldades de ocorrência tardia (SOUZA, COLTURATO, 2009). Sabe-se, ainda, que má nutrição e a ocorrência de doenças infecciosas aumentam a vulnerabilidade tornando-os menos tolerantes aos quimioterápicos (VIANA *et al.*, 2001 *apud* MOSTERT *et al.*, 2011).

A diversidade na evolução de crianças portadoras de LLA pode ser atribuída também ao desenvolvimento de tolerância às drogas utilizadas, à presença de resistência de determinadas células blásticas que possuem anormalidades genéticas específicas (PULLEN *et al.*, 1999 *apud* HAMERSCHLAK, 2008) ou até à detecção e à quantificação de DRM durante a remissão completa (BASSO; CASE; DELL'ORTO, 2007). As leucemias agudas são definidas como doenças genéticas, sendo observadas as anormalidades no genoma em mais de 80% das LLA. Essas anormalidades exercem uma influência significativa sobre o prognóstico da doença, havendo, por exemplo, aquelas que conferem prognóstico ruim mesmo na vigência de tratamento específico – daí a importância da classificação do risco não ser baseada apenas nas características clínicas, mas também nos fatores biológicos e nas alterações genéticas identificadas ao diagnóstico (LOOK, 1997 *apud* BASSO *et al.*, 2007).

Ademais, outros aspectos também devem ser considerados quando se analisa a história natural da doença – nesse caso, da LLA. O contexto que cerca os quadros brasileiros de LLA, por exemplo, muitas vezes se configura da seguinte forma: muitos pacientes ainda são encaminhados ao centro de tratamento com doenças em estágio avançado, o que se deve a vários fatores – desinformação dos pais, medo do diagnóstico de câncer (podendo levar à negação dos sintomas), desinformação dos médicos, caracterizando os não-raros atrasos no diagnóstico. Problemas de organização da rede de serviços e acesso desigual às tecnologias diagnósticas contribuem para o agravamento da morbidade, a qual também está relacionada com as características de determinado tipo de tumor, porque a apresentação clínica dos mesmos pode não diferir muito de outras doenças, muitas delas comuns na infância. Os sinais e sintomas não são necessariamente específicos e, não raras vezes, a criança ou o jovem pode ter o seu estado geral de saúde ainda em razoáveis condições, no início da doença (BRASIL, 2009). Além disso, no Brasil, estudos epidemiológicos mostraram a relação entre subtipos imunológicos de LLA com sazonalidade e condições socioeconômicas, além de evidenciar variações da incidência dessa doença em diferentes estados brasileiros (OLIVEIRA *et al.*, 2005 *apud* LEITE *et al.*, 2007).

Reis e colaboradores (2001), em estudo brasileiro, demonstraram não haver significância entre a incidência de leucemia e o índice de desenvolvimento humano (IDH) das regiões estudadas. E, apesar de o tratamento desta doença ser de responsabilidade da atenção terciária, o que poderia gerar subnotificação e ausência de diagnósticos em regiões de menor *status* econômico no país, isso também não se observou no estudo: Manaus, por exemplo, teve a maior taxa de incidência do país, e é uma capital situada em uma área pobre, com

elevada taxa de mortalidade infantil no primeiro ano de vida, deficiência de profissionais da área de saúde especializados e alto analfabetismo feminino. Em Aracaju e Salvador, por sua vez, com menor incidência de LLA, houve provável subnotificação, o que comprometeu o real resultado da incidência. Dessa forma, deve-se ter cautela em avaliar a incidência de doenças em um país tão grande e diverso, devido ao possível risco de subnotificações.

Apesar de o índice de sobrevivência das crianças com LLA ser maior que 80% em países desenvolvidos, nos países em desenvolvimento, frequentemente encontra-se abaixo de 35% (HOWARDS *et al.*, 2004 *apud* MOSTERT *et al.*, 2011). Tal diferença é atribuída à recusa e ao abandono do tratamento que costumam acontecer nos países menos abastados, especialmente na sua população mais pobre, associados a um menor grau de escolaridade. Mostert e colaboradores (2011) avaliaram 164 crianças na Indonésia com diagnóstico de LLA, e obtiveram achados similares: 35% abandonaram ou recusaram o tratamento (correspondendo a 47% das crianças pobres e 2%, ricas), tendo como um dos influenciadores o baixo grau de compreensão da doença, o longo tratamento e os custos. Os autores comentam, ainda, sobre as dificuldades encontradas nesses países em relação aos baixos padrões de educação, nas quais a falta de instrução dos familiares e o conhecimento limitado da doença resultam em um atraso na procura por auxílio médico, além dos precários serviços de saúde nas áreas rurais, que retardam a chegada do paciente a um centro especializado (normalmente, em número limitado).

Porém, em outro estudo, Mostert e colaboradores (2004) realizaram uma nova avaliação destes dados, após a introdução de um programa de educação aos familiares das crianças ao diagnóstico de LLA, utilizando vídeos educativos e esclarecedores sobre a doença e o tratamento. Os autores observaram a redução dos índices de recusa de tratamento de 14% para 2% e o aumento de crianças que sobreviveram de 13% para 29%. Evidenciaram, assim, a importância da informação do familiar/acompanhante desses pacientes para aumentar as chances de sucesso do tratamento (MOSTERT *et al.*, 2011).

Um programa realizado entre o Brasil e os Estados Unidos mostrou que a instalação de unidade pediátrica dedicada à oncologia, protocolos terapêuticos, enfermeiros treinados, assistência 24 horas e cuidados intensivos dos médicos foram capazes de reduzir a taxa de abandono do tratamento de LLA de 16% para 0,5% em dez anos (ARORA *et al.*, 2007 *apud* MOSTERT *et al.*, 2011).

Gupta e colaboradores (2011), em estudo realizado em três países da América Central – El Salvador, Guatemala e Honduras – em menores de vinte anos com LLA, entre 2000 e 2008, verificaram que de 1.670 pacientes, 9,3% morreram durante o tratamento. Destes, 59% durante a fase de indução; 17% entre as fases de indução e manutenção; e 24% durante a fase de manutenção. Os autores identificaram como preditores independentes de morte na indução: LLA de alto risco, baixa contagem de plaquetas e longas distâncias percorridas até o acesso à assistência. Kulkarni e Marwaha (2010) também observaram que, durante o período de indução do tratamento, há uma queda brusca na sobrevida dessas crianças, de forma mais significativa naquelas que não aderiram ao tratamento, porém ainda de forma importante nas tratadas segundo o protocolo preconizado em centro de referência indiano.

Reis e colaboradores (2011) verificaram que, no Brasil, a incidência de leucemias na infância por regiões e estados brasileiros revelou a LLA como o tipo de leucemia mais comum em todo o território avaliado (de 61 a 87,5% dos casos), com um pico de incidência aos dois anos, no sexo feminino, e aos três anos, no sexo masculino. Constataram, ainda, a existência de uma elevada porcentagem de categorias raciais não registradas, chegando a mais de 80% em Recife, Brasília e João Pessoa, o que, tornou difícil, segundo os autores do estudo, a análise de incidência da doença ajustada pela raça (devido às várias interpretações de critérios de raça, associado às peculiaridades da origem étnico-racial do brasileiro – índios americanos, europeus, africanos –, geradoras de uma dissociação significativa entre a cor da pele e a origem genética).

A incidência de câncer infantil aumentou expressivamente entre os anos de 1975 a 2006, nos Estados Unidos, especialmente em relação a LLA. Contudo, felizmente, melhores índices de sobrevida de crianças e adolescentes com câncer têm se mostrado: houve diminuição de mais de 50% da mortalidade infantil entre 1975 e 2002. Quando avaliados, particularmente quanto à LLA, observa-se uma taxa de sobrevida em cinco anos que aumentou de 60% a 89%, no mesmo período, em menores de 15 anos (SMITH et al., 2010).

No Brasil, o câncer infantil tem se expressado significativamente na população infanto-juvenil: já representa a segunda causa de mortalidade proporcional entre crianças e adolescentes de um a dezenove anos, em todas as regiões. Como a primeira causa é a relacionada aos acidentes e à violência, pode-se dizer que o câncer é a primeira causa de morte por doença, após um ano de idade, até o final da adolescência. Essa é a configuração comum aos países em desenvolvimento e talvez se deva às atuais políticas de prevenção em

outras doenças infantis (BRASIL, 2008). Dessa forma, revestem-se de importância fundamental para o controle dessa situação e o alcance de melhores resultados as ações específicas do setor saúde, como organização da rede de atenção e desenvolvimento das estratégias de diagnóstico e tratamento oportunos (BRASIL, 2009).

Para o biênio 2008/2009, estimavam-se 9.890 casos novos de câncer em crianças e adolescentes de até 18 anos de idade no país (INCA, 2007). De acordo com INCA (2009), de dez a quinze casos de câncer no Brasil, em indivíduos com menos de 15 anos de idade, quatro são de LLA. Destas crianças e jovens brasileiros com LLA, 70% a 80% curam-se (BRASIL, 1997). Deve se considerar, entretanto, as dificuldades metodológicas no estabelecimento de resultados de grandes estudos epidemiológicos realizados na área, no país (OLIVEIRA *et al.*, 2009; REIS *et al.*, 2011.): embora as leucemias agudas, de um modo geral, tenham sido alvo de grande número de pesquisas pela sua expressiva configuração no mundo, no decorrer dos anos (BASSO *et al.*, 2007), esses dados podem ser relativamente hipotéticos, visto que a credibilidade da divulgação oficial dos registros da doença, no Brasil, é pouca em virtude do ainda elevado número de subnotificações.

A necessidade de estabelecer, avaliar e analisar resultados obtidos em pesquisas que abordem a LLA de modo abrangente (distribuição da LLA na população infantil; enfoque sobre grupos de risco; descrição retrospectiva dos casos de LLA em dado período; análise de condições sócio-econômicas e ambientais da amostra, contextualizando o estudo à realidade regional) faz-se pela evidente carência de informações, em nível nacional, sobre o assunto.

É relevante, portanto, investigar, através da presente proposta de pesquisa, a realidade ainda pouco clara sobre o universo brasileiro da leucemia infantil, principalmente, no que diz respeito à LLA na Região Norte. Trabalhos significativos na área de Oncologia ainda são poucos no estado do Pará – com este tema, ainda mais escassos. Tal deficiência deve ser sanada com incentivo à produção científica regional, devido à existência, na capital do Estado, de um hospital de referência no tratamento do câncer.

## 5. RESULTADOS

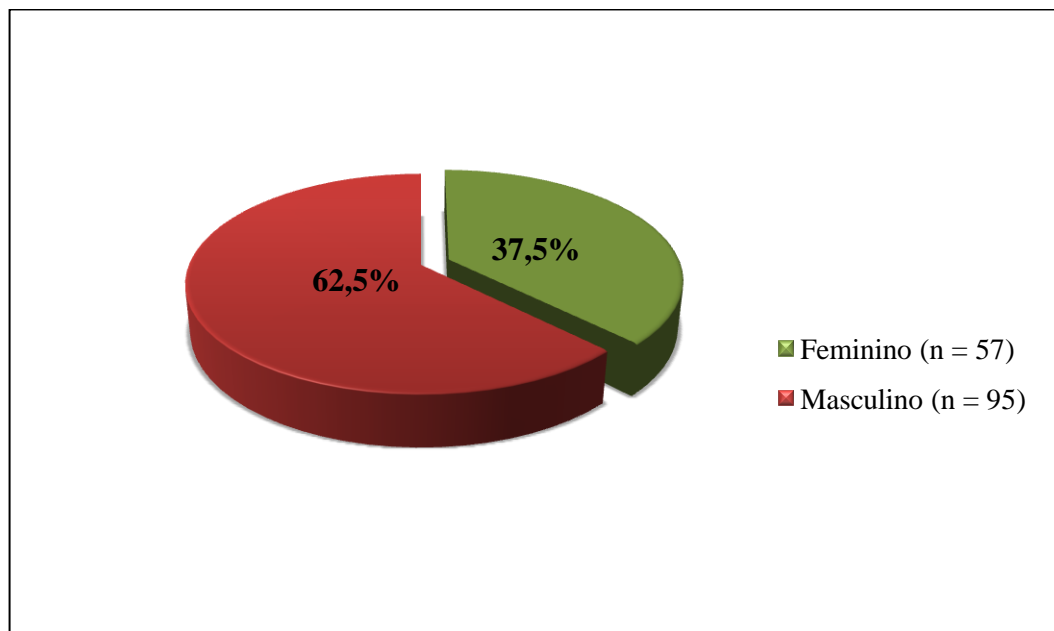
Entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008, 152 pacientes foram admitidos no HOL com diagnóstico de LLA ou com suspeita e posterior diagnóstico de LLA, sendo então acompanhados pelo serviço. A distribuição, ao longo dos anos, encontra-se na Tabela 5.1.

Tabela 5.1 – Distribuição dos casos de LLA admitidos, de acordo com os anos avaliados no estudo, no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Anos	Quantidade	Percentual
2003	29	19,1
2004	22	14,5
2005	28	18,4
2006	28	18,4
2007	42	27,6
2008/janeiro	3	2,0
<b>Total</b>	<b>152</b>	<b>100,0</b>

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

A distribuição entre os sexos encontra-se no Gráfico 5.1. A proporção masculino:feminino foi de 1,6:1.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Gráfico 5.1 – Distribuição dos casos de LLA de acordo com o sexo, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

De acordo com a idade à admissão, 3,3% (5/152) tinham até um ano de idade; o pico de incidência ocorreu aos três anos (16,4% dos casos – 25/152) e a média de idade à admissão foi de 5,1 anos. A distribuição entre faixas etárias encontra-se na Tabela 5.2. A cor/raça/etnia também está descrita na mesma tabela.

Tabela 5.2 – Distribuição de acordo com as faixas etárias e cor/raça/etnia, dos casos de LLA admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

<b>Variáveis</b>	<b>Quantidade (n=152)</b>	<b>Percentual</b>
<b>Idade</b>		
< 1 ano	5	3,3
≥1 ano e < 10 anos	119	78,3
≥10anos e ≤ 12 anos	28	18,4
<b>Cor/Raça/Etnia</b>		
Pardos	108	71,1
Branços	17	11,2
Negros	6	3,9
Indígenas	1	0,7
Amarelos	1	0,7
Não informados	19	12,5

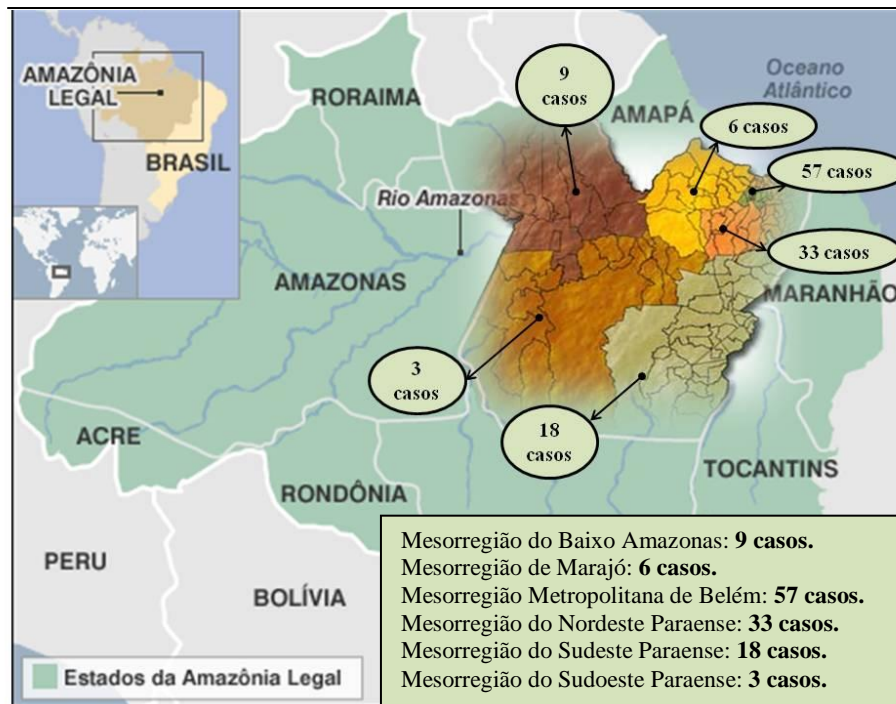
Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

De acordo com a naturalidade, 84,2% (128/152) eram oriundos do Pará; 14,5% (25/152) de outros Estados da Federação (Maranhão e Amapá); as demais origens estão descritas na Tabela 5.3, bem como os municípios dos quais procediam. Um mapa da Amazônia Legal (Mapa 5.1) com enfoque sobre as mesorregiões do Estado do Pará descreve a distribuição da doença na região no período estudado.

Tabela 5.3 – Distribuição de acordo com a naturalidade e a procedência dos casos de LLA admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

<b>Variáveis</b>	<b>Quantidade (n = 152)</b>	<b>Percentual</b>
<b>Naturalidade</b>		
Pará	128	84,2
Amapá	17	11,2
Maranhão	5	3,3
Guiana Francesa	1	0,7
Não informado	1	0,7
<b>Procedência</b>		
Região Metropolitana de Belém	42	27,6
Municípios do interior do Pará	84	55,3
Municípios de outros Estados	25	16,4
Não informado	1	0,7

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.



Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011; Peixoto, 2009, *adaptado*.

Mapa 5.1: Distribuição dos casos de LLA de acordo com as Mesorregiões do Estado do Pará (pacientes com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008).

A investigação de características sócio-econômicas foi prejudicada em função da quantidade de dados inadequadamente informados nas fichas de registro dos prontuários. A descrição encontra-se na Tabela 5.4. Observou-se que a média de co-habitantes para cada paciente era de 4,4 co-habitantes/lar; seis prontuários não continham essa informação. A média para a renda familiar mensal foi de R\$377,33, havendo 3,9% (6/152) dessas famílias vivendo com até R\$100,00/mês, 14,5% (22/152) vivendo com menos de R\$500,00/mês e 5,3% (8/152) vivendo com mais de R\$500,00/mês; 80,3% (122/152) dos prontuários não informavam a renda mensal da família do paciente.

Tabela 5.4 – Distribuição dos casos de LLA de acordo com número de co-habitantes/lar e renda mensal, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis	Quantidade
Nº de co-habitantes/lar	(n = 146)
Média	4,4
Desvio-padrão	1,62
Mínimo	1
Máximo	12
Mediana	4

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

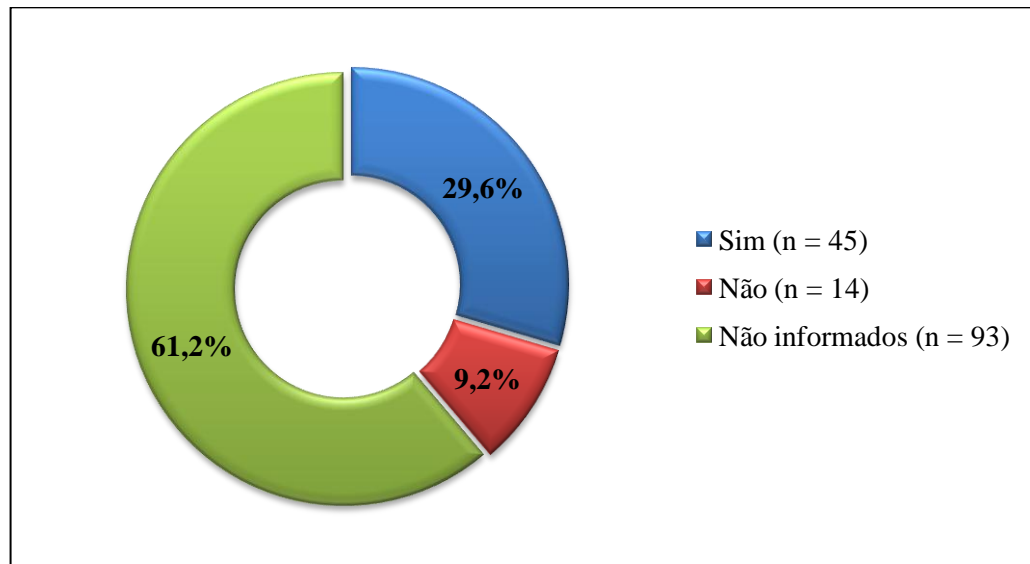
Tabela 5.4 – Distribuição dos casos de LLA de acordo com número de co-habitantes/lar e renda mensal, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

(continuação)

Variáveis	Quantidade
Renda Mensal (R\$)	(n = 30)
Média	377,33
Desvio-padrão	237,91
Mínimo	60,00
Máximo	1000,00
Mediana	350,00

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

Sobre o recebimento de algum tipo de auxílio governamental (como Bolsas Assistenciais, Benefícios, auxílio para Tratamento Fora de Domicílio, dentre outros), 61,2% (93/152) dos prontuários não continham a informação (Gráfico 5.2), dentre os quais 77,4% (72/93) eram pacientes oriundos de regiões do interior do Estado e/ou de outros Estados (Maranhão, Amapá) e 94,6% (88/93) tratavam-se de pacientes cuja renda familiar mensal era inferior a R\$500,00.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Gráfico 5.2 – Distribuição dos casos de LLA de acordo com o recebimento de auxílio governamental, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

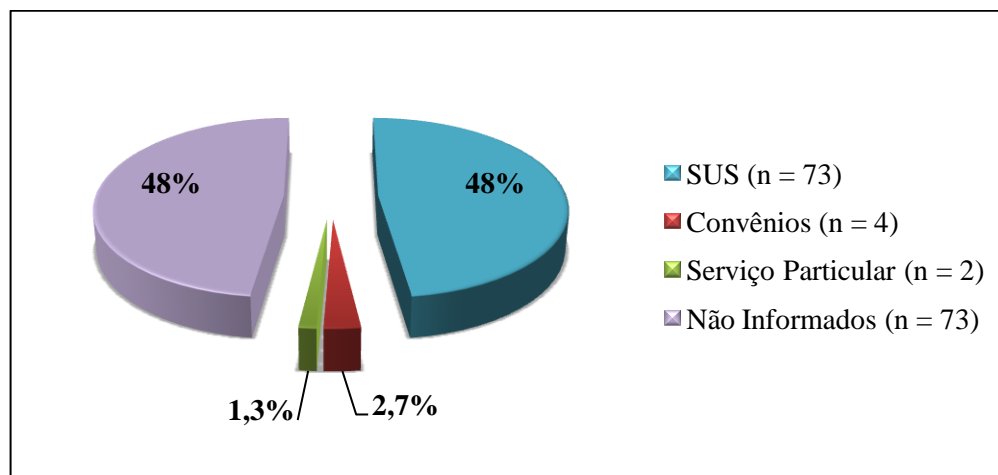
Sobre a escolaridade dos pais, a descrição dos percentuais entre os níveis encontra-se na Tabela 5.5, tal qual a descrição da ocupação dos mesmos; 84,3% (128/152) dos prontuários não continham a informação para a escolaridade materna e 88,1% (134/152), para a escolaridade paterna. O desemprego era uma condição comum a 12,5% (19/152) dos pais, a 11,8% das mães (18/152), e a 2,6% (4/152) de ambos.

Tabela 5.5 – Escolaridade e Ocupação dos pais, entre os pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis	Mãe		Pai	
	Quantidade (n=152)	Percentual	Quantidade (n = 152)	Percentual
<b>Escolaridade</b>				
Analfabeto	4	2,6	3	2,0
Ensino Fundamental Incompleto	9	5,9	8	5,3
Ensino Fundamental Completo	5	3,3	2	1,3
Ensino Médio Incompleto	4	2,6	-	-
Ensino Médio Completo	2	1,3	3	2,0
Ensino Superior Incompleto	-	-	-	-
Ensino Superior Completo	-	-	2	1,3
Não informados	128	84,3	134	88,1
<b>Ocupação</b>				
Lavrador	19	12,5	28	18,4
Vendedor	6	3,9	7	4,6
Pedreiro	-	-	6	3,9
Pescador	1	0,7	4	2,6
Autônomo	-	-	4	2,6
Do Lar	52	34,2	-	-
Serviços Domésticos	8	5,3	-	-
Professor	2	1,3	1	0,7
Não informados	30	19,7	38	25,0

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

A assistência médica para 48% (73/152) das famílias era amparada exclusivamente pelo SUS, como visto no Gráfico 5.3.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Gráfico 5.3 – Assistência médica familiar entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Os antecedentes mórbidos pessoais revelaram história progressiva positiva para neoplasia em 0,7% (1/152) dos casos (Ganglioneuroma), e para doenças infecciosas em 23%

(35/152) dos casos. Não houve casos com antecedentes pessoais de uso de quimioterapia e/ou de radioterapia. Os antecedentes mórbidos familiares foram positivos para neoplasia em 33,6% (51/152) dos casos. Houve história familiar positiva para doenças infecciosas em 3,9% (6/152) dos casos. Os principais antecedentes mórbidos pessoais e familiares de doenças infecciosas e neoplásicas estão listados na Tabela 5.6.

Tabela 5.6 – Antecedentes mórbidos pessoais e familiares (AMP/AMF): principais doenças infecciosas e doenças neoplásicas progressas entre pacientes e familiares dos pacientes com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

<b>Variáveis</b>	<b>Quantidade (n=152)</b>	<b>Percentual</b>
<b>AMP: Doenças Infecciosas</b>		
Varicela	19	12,5
Pneumonia	6	3,9
Parotidite Endêmica	4	2,6
Malária	3	2,0
Hepatite A	2	1,3
Meningite	1	0,7
Sarampo	1	0,7
Citomegalovirose	1	0,7
Mononucleose	1	0,7
Outros	5	3,3
Sem AMP infeccioso	115	75,6
<b>AMP: Doenças Neoplásicas</b>		
Ganglioneuroma	1	0,7
<b>AMF: Doenças Infecciosas</b>		
Hanseníase	3	2,0
Hepatite (tipo não especificado)	2	1,3
Tuberculose	1	0,7
Varicela	1	0,7
<b>AMF: Doenças Neoplásicas</b>		
Leucemia	16	10,5
Câncer de útero	13	8,6
Câncer inespecificado	8	5,3
Câncer gástrico	8	5,3
Câncer pulmonar	6	3,9
Câncer de mama	4	2,7
Câncer de próstata	3	2,0
Câncer ósseo	3	2,0
Câncer de “garganta”	3	2,0
Câncer de pele	2	1,3
Câncer de intestino	2	1,3
Câncer hepático	1	0,7
Câncer renal	1	0,7
Câncer de boca	1	0,7
Câncer de “baço”	1	0,7

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

Em relação ao número de serviços de saúde por onde o paciente passou antes de chegar ao HOL, 58,6% (89/152) deles passaram por apenas um serviço; 25,7% (39/152) passaram por dois; 8,6% (13/152) passaram por três; 2% (3/152) passaram por quatro locais; e 0,7% (1/152) passaram por cinco locais antes do primeiro atendimento no HOL. O tempo, em média, entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 62,7 dias. Entre o início dos sintomas e a chegada ao HOL, por sua vez, a média foi de 65,8 dias (desvio padrão: 64,33), chegando até 15 dias para 6,6% (10/152) dos pacientes, e alcançou mais de 180 dias para 4,6% dos casos (7/152) (Tabela 5.7).

Tabela 5.7 – Tempo (em dias) entre início dos sintomas e diagnóstico e início dos sintomas e chegada ao serviço especializado (HOL), entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

<b>Variáveis</b>	<b>Quantidade (n=152)</b>	<b>Percentual</b>
<b>Tempo entre início dos sintomas/Diagnóstico</b>		
Até 15 dias	16	10,5
De 16 a 30 dias	45	29,7
De 31 a 60 dias	40	26,4
De 61 a 90 dias	21	13,8
De 91 a 120 dias	6	3,9
De 121 a 150 dias	2	1,3
De 151 a 180 dias	7	4,6
Mais de 180 dias	6	3,9
Não informado	9	5,9
<b>Tempo entre início dos sintomas/Admissão</b>		
Até 15 dias	10	6,6
De 16 a 30 dias	53	34,9
De 31 a 60 dias	44	28,9
De 61 a 90 dias	19	12,5
De 91 a 120 dias	9	5,9
De 121 a 150 dias	1	0,7
De 151 a 180 dias	6	3,9
Mais de 180 dias	7	4,6
Não informado	3	2,0

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

Os principais sinais e sintomas ao diagnóstico e à admissão estão descritos na Tabela 5.8, e a presença de co-morbidades ao diagnóstico encontram-se na Tabela 5.9. Aqueles que por sua vez apresentavam má formação ao diagnóstico corresponderam a 3,3% (5/152) dos casos: má formação cervical não especificada (dois casos), cardiopatia congênita de resolução espontânea (um caso), má formação torácica e atrofia cerebral difusa (um caso), e apenas má formação torácica (um caso). Houve dois registros (1,3% dos casos) de Síndrome Congênita:

uma neuropatia congênita (resultante de doença infecciosa não especificada, durante a gestação) e uma síndrome de Down.

Tabela 5.8 – Principais sinais e sintomas ao diagnóstico e à admissão de LLA entre pacientes com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Sinais/Sintomas	Ao diagnóstico		À admissão	
	Quantidade (n = 152)	Percentual	Quantidade (n = 152)	Percentual
Febre	118	77,6	67	44,1
Palidez	91	60,0	121	79,6
Dor em membros / osteoarticular	57	37,5	47	30,9
Sinais / Sintomas Hemorrágicos	41	27,0	51	33,6
Astenia / Adinamia / Fadiga	36	23,7	22	14,5
Hepatoesplenomegalia	-	-	111	73,0
Linfonodomegalias	27	17,8	82	54,0
Distensão abdominal	34	22,4	22	14,5
Sinais / Sintomas Respiratórios	18	11,8	34	22,4
Emagrecimento	17	11,2	26	17,1
Inapetência	16	10,5	31	20,4
Humor deprimido	-	-	18	11,8
Dor abdominal	16	10,5	12	7,9
Cefaléia	7	4,6	5	3,3
Esplenomegalia	8	5,3	12	7,9
Hepatomegalia	4	2,6	10	6,6

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

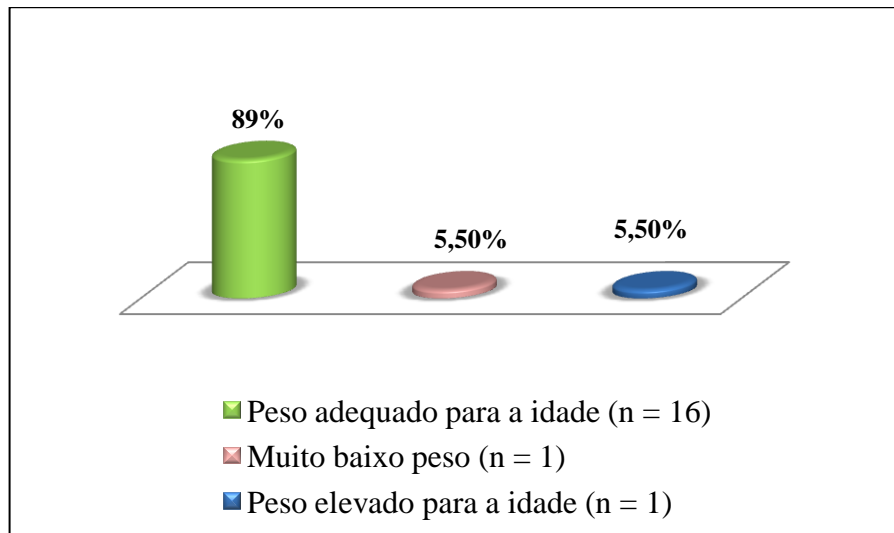
Tabela 5.9 – Principais co-morbidades presentes ao diagnóstico de LLA entre pacientes com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Co-morbidades	Quantidade (n=152)	Percentual
Pneumonia	7	4,6
Cárie Dentária	7	4,6
Desidratação	6	3,9
Mucosite Oral	6	3,9
Parasitose Intestinal	4	2,6
<i>Giardia lamblia</i>	3	2,0
<i>Ascaris lumbricoides</i>	1	0,7

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

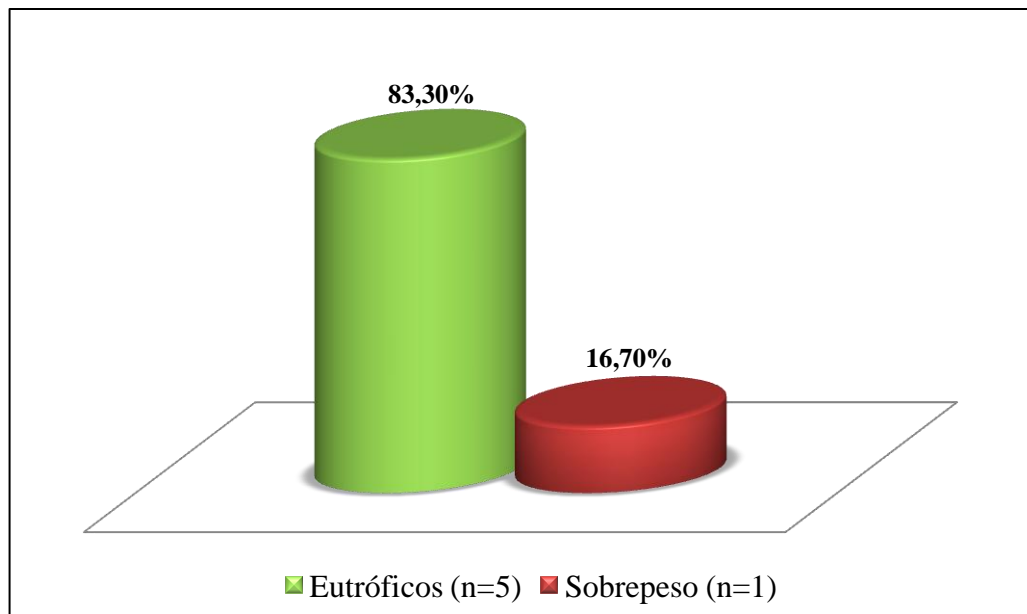
Dados sobre a avaliação nutricional de cada paciente à admissão eram escassos e/ou inadequadamente registrados nos prontuários, o que prejudicou o diagnóstico nutricional dos pacientes de acordo com a classificação preconizada pela OMS (2006/2007). O peso era informação presente em 99,3% (151/152) dos prontuários, mas a altura não estava informada em 82,2% (125/152) dos prontuários, o que comprometeu a identificação das relações Peso/Idade, Peso/Estatura e/ou do IMC de 82,2% (125/152) dos pacientes. Ainda assim,

17,8% (27/152) continham as informações para o cálculo e o perfil nutricional deles à admissão está descrito nos Gráficos 5.4.



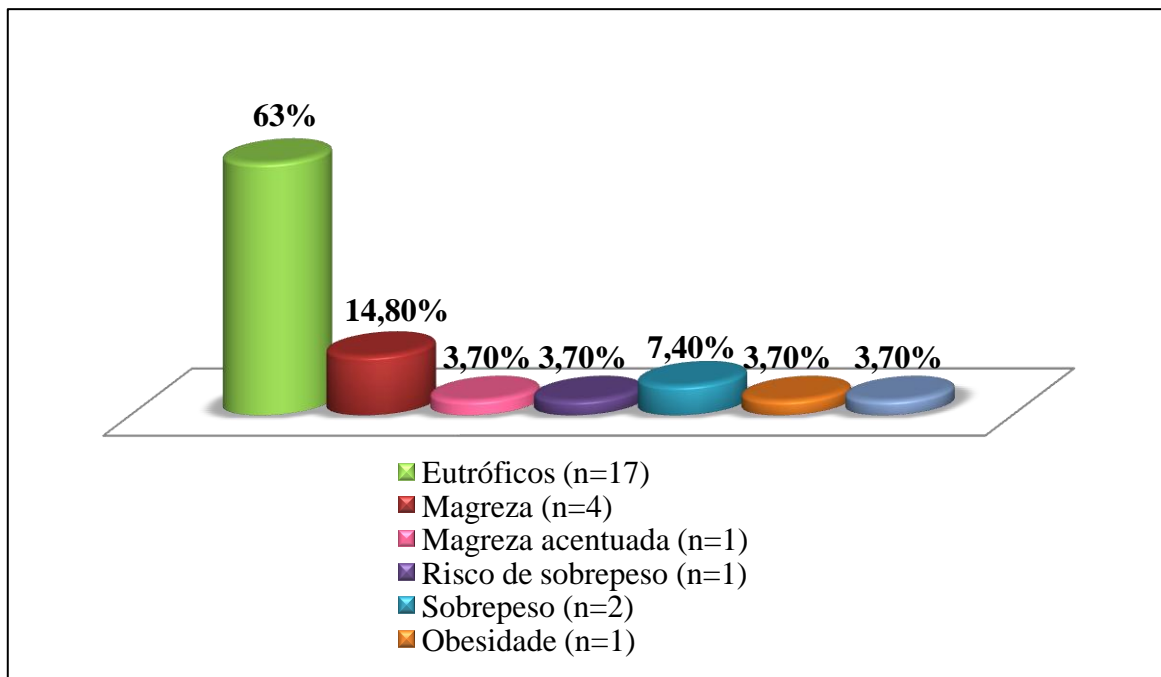
Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Gráfico 5.4.1 – Distribuição dos casos de LLA de acordo com o diagnóstico nutricional à admissão, baseado no cálculo do Peso/Idade em pacientes menores de 10 anos, no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008. (P/I: Peso para Idade; P/E: Peso para Estatura; IMC: Índice de Massa Corpórea).



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Gráfico 5.4.2 – Distribuição dos casos de LLA de acordo com o diagnóstico nutricional à admissão, baseado no cálculo do Peso/Estatura em pacientes menores de 05 anos, no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008. (P/I: Peso para Idade; P/E: Peso para Estatura; IMC: Índice de Massa Corpórea).



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Gráfico 5.4.3 – Distribuição dos casos de LLA de acordo com o diagnóstico nutricional à admissão, baseado no cálculo do o IMC em pacientes com até 12 anos, no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008. (P/I: Peso para Idade; P/E: Peso para Estatura; IMC: Índice de Massa Corpórea).

Realizou-se a avaliação do SNC, no período da admissão, em 52% (79/152) dos casos. A presença ou não de infiltração leucêmica de SNC está descrita na Tabela 5.10. Destes, 74,7% (59/79) estavam plaquetopênicos na ocasião do exame; 25,3% (18/79) tinham plaquetograma normal. Dentre os que não realizaram tal avaliação, 90,4% (66/73) tinham plaquetopenia na ocasião e 9,6% (7/73) tinham plaquetograma normal. Houve um percentual de 1,3% (2/152) cuja informação de realização ou não da investigação não foi encontrada.

Tabela 5.10 – Presença ou não de infiltração de SNC ao diagnóstico diante da realização e não realização da investigação de infiltração ao diagnóstico de LLA, nos casos com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Infiltração de SNC ao diagnóstico	Quantidade	Percentual
Sim, sem ter realizado investigação	7	4,6
Sim, tendo realizado investigação	6	3,9
Não, sem ter realizado investigação	39	25,7
Não, tendo realizado investigação	73	48,0
Não informado	27	17,8
<b>Total</b>	<b>152</b>	<b>100,0</b>

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

A avaliação de testículos, por sua vez, foi realizada em 1% (1/95) dos pacientes do sexo masculino, na ocasião da admissão e/ou diagnóstico, estando este com diagnóstico positivo para infiltração testicular.

Os resultados da triagem laboratorial inicial comumente realizada à admissão – eritrograma, leucograma (com contagem de blastos periféricos), plaquetograma – estão descritos na Tabela 5.11. O mielograma foi realizado para diagnóstico em 82,9% (126/152) dos casos; 82,5% (104/126) tinham mais que 85% de células blásticas na medula óssea (Tabela 5.11).

Tabela 5.11 – Triagem laboratorial à admissão, de pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

<b>Diagnóstico Laboratorial</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Percentual</b>
Eritrograma	(n = 152)	
Anemia acentuada	36	23,7
Anemia	100	65,8
Hemograma normal	16	10,5
Plaquetograma	(n = 152)	
Plaquetopenia	126	82,9
Plaquetograma normal	21	13,8
Plaquetose	2	1,3
Leucometria	(n = 152)	
< 10 mil	64	42,1
10 mil a 49999 mil	51	33,6
50 mil a 99999 mil	14	9,2
≥ 100000	23	15,1
Blastos Periféricos %	(n = 151)	
0,00 — 20,0	90	59,6
20,0 — 40,0	9	6,0
40,0 — 60,0	11	7,3
60,0 — 80,0	19	12,6
80,0 — 100,0	22	14,6
Mielograma (% Blastos)	(n = 126)	
10,0 — 25,0	1	0,8
25,0 — 40,0	2	1,6
40,0 — 55,0	5	4,0
55,0 — 70,0	3	2,4
70,0 — 85,0	11	8,7
85,0 — 100,0	104	82,5

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

A classificação dos casos de LLA segundo o Sistema FAB foi encontrada em 31,6% (48/152) dos prontuários. A imunofenotipagem foi realizada em 40,8% (62/152) dos casos e o

subtipo imunofenotípico foi identificado em 38,8% (59/152) dos casos (Tabela 5.12). Não houve registro do subtipo B maduro.

Tabela 5.12 – Classificação e tipos de LLA ao diagnóstico de pacientes com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis	Quantidade (n = 152)	Percentual
Sistema FAB		
L1	38	25,0
L2	9	5,9
L3	1	0,7
Não informados	104	68,4
Imunofenotipagem		
Linhagem B	55	36,2
Linhagem T	6	3,9
Linhagem Bifenotípica	1	0,7
Não informados	90	59,2
Subtipo Imunofenotípico		
B comum	46	30,2
Células T	8	5,3
Pré-B	3	2,0
Pró-B	2	1,3
Não informados	93	61,2

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

Iniciaram-se os tratamentos com protocolos direcionados à LLA em 98% (149/152) dos casos (Tabela 5.13). Houve uma parcela de 2% (3/152) que não chegou a iniciar o tratamento (apesar do diagnóstico confirmado ao mielograma) e outra parcela de 4,6% (7/152) cuja informação a respeito do tipo de protocolo de tratamento iniciado não estava registrada, apesar de referido o início de quimioterapia (71,4% destes – 5/7 – tinham o diagnóstico confirmado por mielograma). Houve necessidade de mudança de protocolo de tratamento (ao menos uma vez durante o tratamento) para 24,3% (37/152) dos pacientes (Tabela 5.13). Entre os 4,6% (7/152) prontuários onde não havia a informação sobre mudança de protocolo de tratamento durante o período da análise em questão, seis eram os mesmos cuja informação sobre o primeiro protocolo utilizado também não estava presente.

Tabela 5.13 – Protocolos de tratamento especializado e mudança de protocolo ao longo do tratamento, entre pacientes com LLA e com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis	Quantidade (n = 152)	Percentual
Protocolos utilizados		
GBTLI 99	117	77,0
BFM95	18	11,8
BFM85	4	2,6

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

Tabela 5.13 – Protocolos de tratamento especializado e mudança de protocolo ao longo do tratamento, entre pacientes com LLA e com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

(continuação)

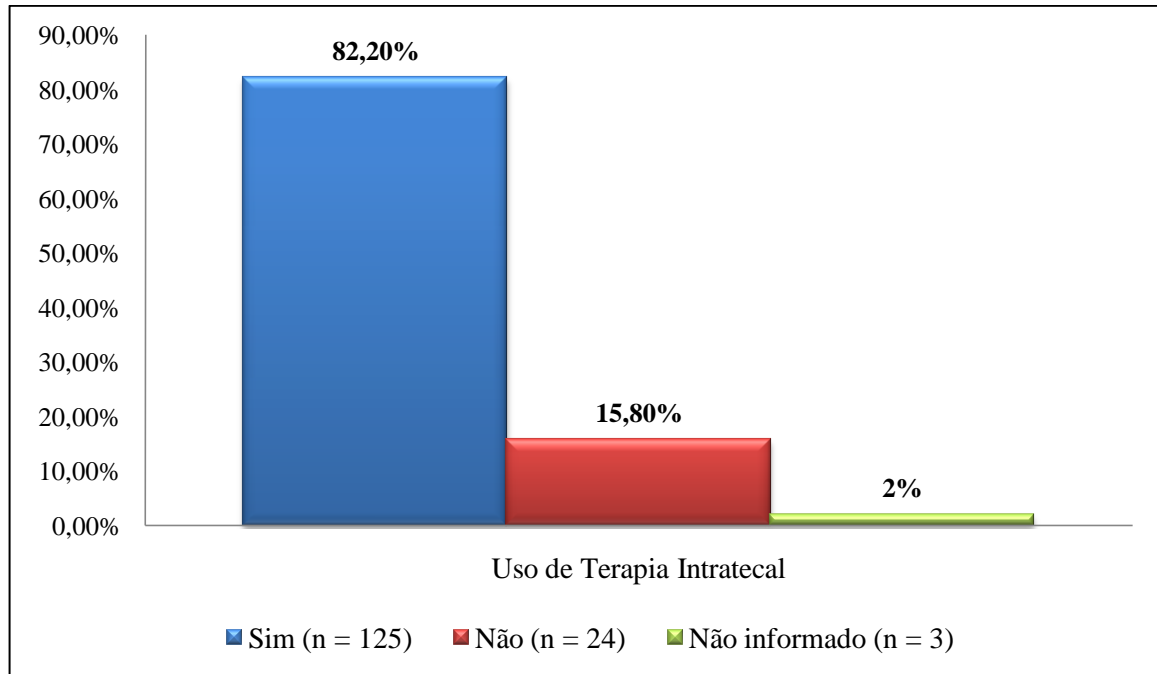
Variáveis	Quantidade (n = 152)	Percentual
BFM 2002	3	2,0
Não informados	7	4,6
Não iniciou tratamento específico	3	2,0
Mudança de Protocolo		
Sim	37	24,3
Não	105	69,1
Não informados	7	4,6
Não iniciou tratamento específico	3	2,0

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

Para a primeira mudança de tratamento, entre a parcela que o fez, a média de tempo foi de 14 meses, com desvio padrão de 9,9 meses. O mínimo para essa mudança foi de 1,5 meses; o máximo, 34 meses.

Dentre os 152 pacientes, um realizou transplante de medula óssea ao longo do tratamento (o equivalente a 0,7%).

Ao longo do tratamento, 13,8% (21/152) não realizaram uso de terapia intratecal em nenhuma etapa, embora estivessem em vigência de terapêutica específica com algum tipo de protocolo; 2% (3/152) não o fizeram por estar sem tratamento específico, apenas tratamento de suporte (apesar do diagnóstico confirmado em mielograma); e 2% (3/152) estavam entre aqueles cujas informações sobre o uso de intratecal e sobre o tipo de protocolo que havia sido iniciado, ambas, estavam ausentes – apesar do diagnóstico confirmado por mielograma em 02 dos casos, além de referido o início de quimioterapia em ambos (Gráfico 5.5).



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Gráfico 5.5 – Realização de terapia via intratecal nos casos de LLA com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

A falta de medicamento durante o tratamento foi um problema comum a 21,7% (33/152) dos pacientes do estudo; para 72,7% deles (24/33) a falta ocorreu uma vez; para 21,2% (7/33) faltou duas vezes; para 6,1% (2/33) a falta ocorreu por três vezes.

A falta a consultas ocorreu em 19,7% (30/152) dos casos, tal como a falta a sessões de quimioterapia (19,7%); a frequência com que isso ocorreu está descrita na Tabela 5.14. 14,5% (22/152) dos pacientes deixaram de realizar exames pelo menos uma vez durante o tratamento e 11,8% (18/152) das famílias foram negligentes com o tratamento (deixando de administrar droga prescrita para uso domiciliar ao menos uma vez, por não sabê-lo ou por esquecimento).

Tabela 5.14 – Frequência de falta à consultas e à falta à sessões de quimioterapia, entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis	Quantidade (n = 152)	Percentual
Falta a consultas		
Nenhuma falta	120	78,9
Uma falta	12	7,9
Duas faltas	4	2,6
Abandonos	5	3,3
Múltiplas	9	5,9
Não informado	2	1,3

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

Tabela 5.14 – Frequência de falta à consultas e à falta à sessões de quimioterapia, entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

(Continuação)

Variáveis	Quantidade (n = 152)	Percentual
Falta a sessões de quimioterapia		
Nenhuma falta	118	77,6
Uma falta	15	9,9
Duas faltas	4	2,6
Quatro faltas	1	0,7
Abandonos	5	3,3
Múltiplas	5	3,3
Não informado	4	2,6

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

As co-morbidades mais frequentes durante o tratamento estão descritas na Tabela 5.15.

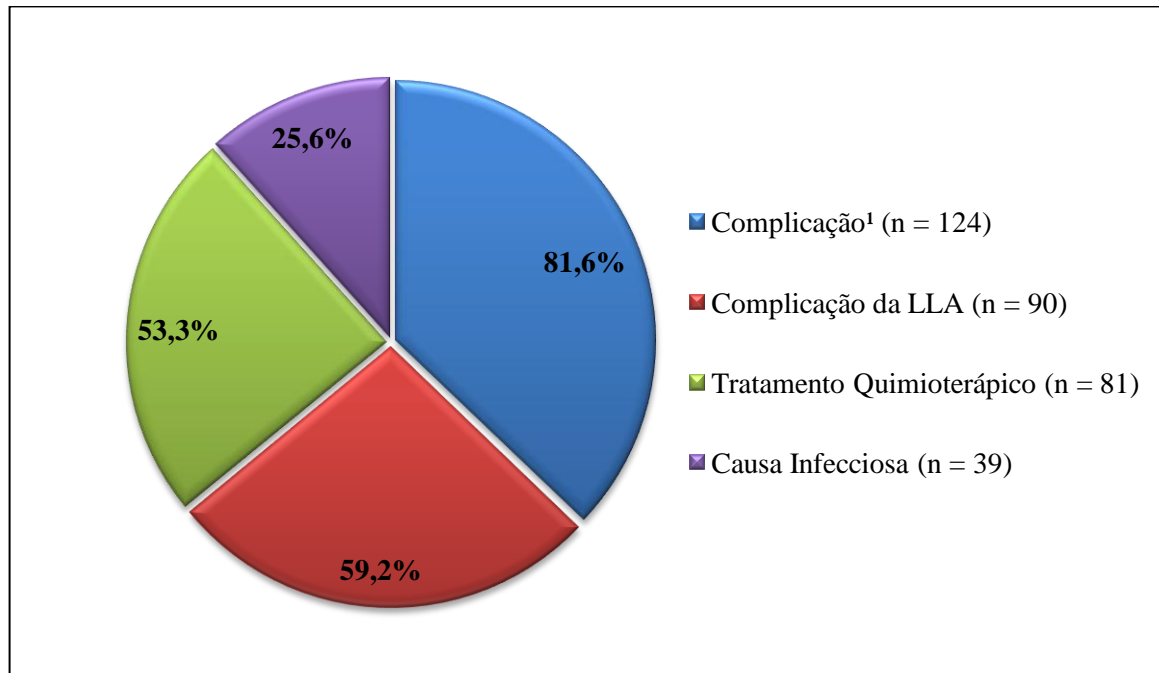
Tabela 5.15 – Principais co-morbidades durante o tratamento de LLA entre pacientes com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Co-morbidades	Quantidade	Porcentagem
Neutropenia Febril	108	71,1
Pneumonia	74	48,7
Mucosite Oral	70	46,1
Desidratação	46	30,3
Parasitoses Intestinais	45	29,6
<i>Giardia lamblia</i>	23	15,1
<i>Entamoeba histolytica</i>	21	13,8
<i>Ascaris lumbricoides</i>	19	12,5
<i>Trichuris trichiura</i>	8	5,3
<i>Strongiloides stercoralis</i>	4	2,6
Sepse	43	28,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	5,3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	3,3
Candida sp.	5	3,3
Enterobacter sp.	4	2,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	2,6
<i>Escherichia coli</i>	2	1,3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	0,7
Cultura não realizada	14	9,2
Com Cultura negativa	7	4,6

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

A média de internações foi de 3,05 internações/paciente; 100% (152/152) internaram-se pelo menos uma vez ao longo do período avaliado, 32,9% (50/152) com uma única internação para o período; 20,4% (31/152) deles com duas internações; 46,7% (71/152) com três internações ou mais (máximo: 13 internações). A distribuição da população do estudo

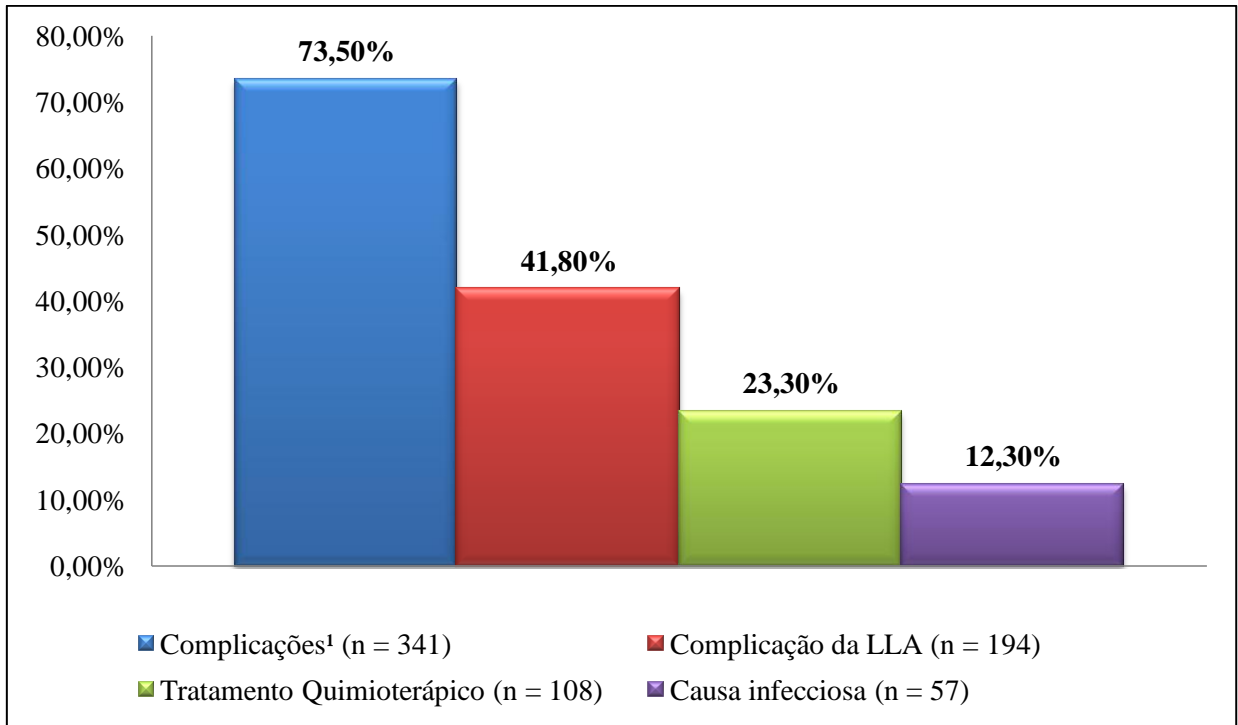
(n=152) de acordo com os motivos às internações encontra-se no Gráfico 5.6. Para o total de internações registradas (n = 464) no estudo, a distribuição das frequências de acordo com os motivos encontra-se no Gráfico 5.7.



Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

Gráfico 5.6 – Distribuição de pacientes de acordo com os motivos às internações ao longo dos 36 meses, nos casos de LLA com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

<sup>1</sup>Seja por co-morbidade infecciosa e/ou por qualquer outra causa (complicações da LLA, implantação de *porth-a-cath*, etc.), que não para tratamento intensivo com quimioterapia.



Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

Gráfico 5.7 – Distribuição das frequências de internações de acordo com os motivos destas ao longo dos 36 meses, nos casos de LLA com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

<sup>1</sup>Seja por co-morbidade infecciosa e/ou por qualquer outra causa (complicações da LLA, implantação de *porth-a-cath*, etc.), que não para tratamento intensivo com quimioterapia.

Recaídas durante o tratamento ocorreram em 30,9% (47/152) dos casos (Tabela 5.16) em até três momentos do acompanhamento, todas antes da conclusão do primeiro tratamento. Entre esses pacientes, 6,4% (3/47) concluíram o tratamento em até 36 meses, 12,7% (6/47) ultrapassaram os 36 meses e 81% (38/47) evoluíram a óbito em até 36 meses, sem concluir o tratamento. Os principais sítios de recaída também estão descritos na Tabela 5.16. Não houve ocorrência de recaídas isoladas em testículo e/ou combinadas testículo/medula óssea.

Tabela 5.16 – Ocorrência de recaídas durante o tratamento, frequência de ocorrência, momento da 1ª ocorrência após o diagnóstico e sítios de recaída, entre pacientes com até 12 anos e com recidiva da LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis	Quantidade (n = 152)	Percentual
Ocorrência de Recaídas		
Sim	47	30,9
Não	105	69,1

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

Tabela 5.16 – Ocorrência de recaídas durante o tratamento, frequência de ocorrência, momento da 1ª ocorrência após o diagnóstico e sítios de recaída, entre pacientes com até 12 anos e com recidiva da LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

(continuação)

Variáveis	Quantidade (n = 152)	Percentual
Frequência	(n = 47)	
Uma vez	40	85,1
Duas vezes	6	12,8
Três vezes	1	2,1
Período	(n = 47)	
Muito Precoce	28	59,6
Precoce	15	31,9
Tardia	4	8,5
Sítios de Recaída	(n = 47)	
Medula óssea	26	55,3
SNC	8	17,0
Medula óssea + SNC	12	25,5
SNC + Testículos	1	2,1

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

Observou-se que, da população avaliada, 34,8% (53/152) dos pacientes concluíram o tratamento em até 36 meses (dois dos quais em exatos 36 meses). Dentre eles, não houve registro de óbito ao longo do período de avaliação estipulado no estudo e a duração do tratamento, em média, foi de 30,2 meses/paciente, com um mínimo de 24,25 meses. O exame de rastreamento de DRM foi realizado em 1,9% (1/53) deles (neste caso, citometria de fluxo).

O estado clínico e o perfil laboratorial desses pacientes no pós-tratamento até finalizar 36 meses de acompanhamento estão descritos nas Tabelas 5.17 e 5.18, respectivamente. As condições clínicas destes pacientes, em longo prazo (após os 36 meses de acompanhamento), estão no Gráfico 5.8.

Tabela 5.17 – Estado clínico no pós-tratamento (até finalizar 36 meses de acompanhamento), entre pacientes com até 12 anos e com recidiva da LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Período Pós-Tratamento	Estado Clínico			
	Sob controle (cura mantida)		Recaída	
	Quantidade (n=51)	Percentual	Quantidade (n=51)	Percentual
Etapa 1	46	90,2	2	3,9
Etapa 2	36	70,6	4	7,8

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011. (Para cada etapa, o número de não informados e daqueles que já haviam concluído o acompanhamento de 36 meses, foi de, respectivamente: etapa 1 – 3/0, etapa 2 – 3/8, etapa 3 – 7/13, etapa 4 – 4/26, etapa 5 – 4/38, etapa 6 – 0/47).

Tabela 5.17 – Estado clínico no pós-tratamento (até finalizar 36 meses de acompanhamento), entre pacientes com até 12 anos e com recidiva da LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

(continuação)

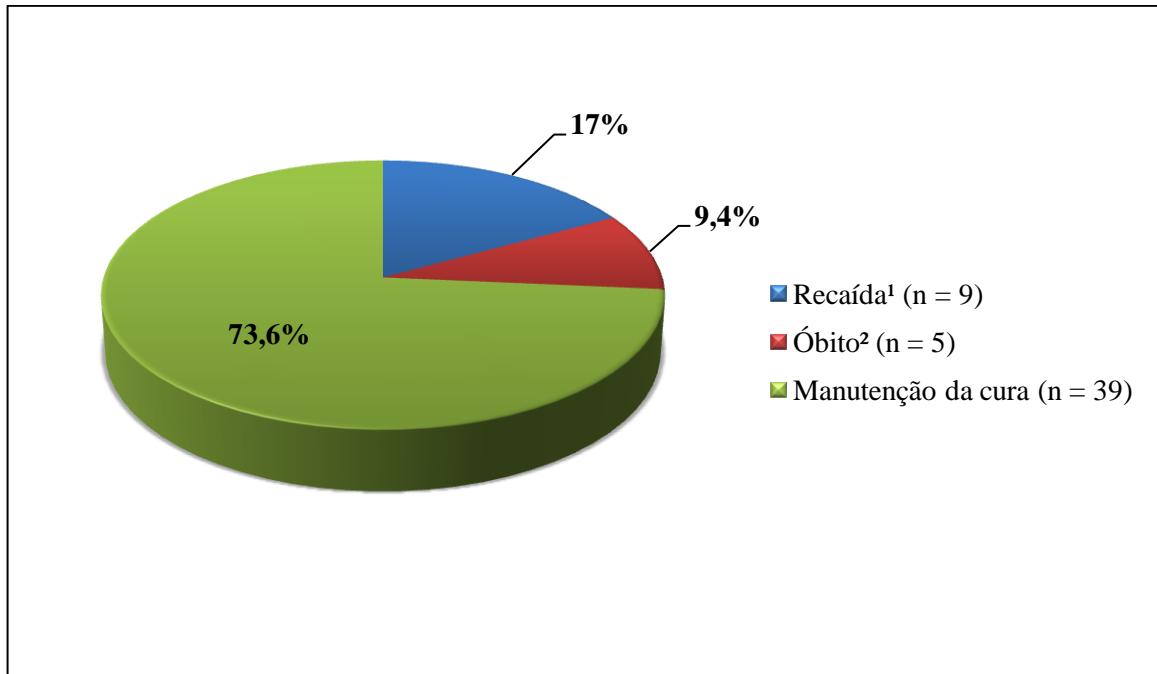
Período Pós-Tratamento	Estado Clínico			
	Sob controle (cura mantida)		Recaída	
	Quantidade (n=51)	Percentual	Quantidade (n=51)	Percentual
Etapa 3	26	51,0	5	9,8
Etapa 4	16	31,4	5	9,8
Etapa 5	7	13,7	2	3,9
Etapa 6	4	7,8	-	-

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011. (Para cada etapa, o número de não informados e daqueles que já haviam concluído o acompanhamento de 36 meses, foi de, respectivamente: etapa 1 – 3/0, etapa 2 – 3/8, etapa 3 – 7/13, etapa 4 – 4/26, etapa 5 – 4/38, etapa 6 – 0/47).

Tabela 5.18 – Perfil laboratorial no pós-tratamento (até finalizar 36 meses de acompanhamento), entre pacientes com até 12 anos e com recidiva da LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Diagnóstico Laboratorial	Etapa 1 (n=51)	Etapa 2 (n=51)	Etapa 3 (n=51)	Etapa 4 (n=51)	Etapa 5 (n=51)	Etapa 6 (n=51)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Eritrograma</b>						
Anemia acentuada	-	-	1 (2,0)	1 (2,0)	-	-
Anemia	6 (11,8)	11 (21,7)	10 (19,6)	5 (9,8)	3 (5,9)	1 (2,0)
Hemograma normal	40 (78,4)	29 (56,7)	20 (39,2)	15 (29,4)	5 (9,8)	3 (5,8)
Não informados	5 (9,8)	3 (5,9)	7 (13,7)	4 (7,8)	5 (9,8)	-
36 meses já concluídos	-	8 (15,7)	13 (25,5)	26 (51,0)	38 (74,5)	47 (92,2)
<b>Plaquetograma</b>						
Plaquetopenia	1 (2,0)	3 (5,9)	1 (2,0)	1 (2,0)	-	-
Plaquetograma normal	45 (88,2)	35 (68,6)	26 (51,0)	19 (37,2)	8 (15,7)	4 (7,8)
Plaquetose	-	2 (3,9)	1 (2,0)	1 (2,0)	-	-
Não informados	5 (9,8)	3 (5,9)	9 (17,6)	4 (7,8)	5 (9,8)	-
36 meses já concluídos	-	8 (15,7)	14 (27,4)	26 (51,0)	38 (74,5)	47 (92,2)
<b>Leucometria</b>						
< 10 mil	46 (90,2)	39 (76,4)	30 (58,9)	19 (37,1)	8 (15,7)	3 (5,8)
10 mil a 49999 mil	1 (2,0)	1 (2,0)	-	2 (3,9)	-	1 (2,0)
50 mil a 99999 mil	-	-	-	-	-	-
≥ 100000	-	-	-	-	-	-
Não informados	4 (7,8)	3 (5,9)	7 (13,7)	4 (7,8)	5 (9,8)	-
36 meses já concluídos	-	8 (15,7)	14 (27,4)	26 (51,0)	38 (74,5)	47 (92,2)

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.



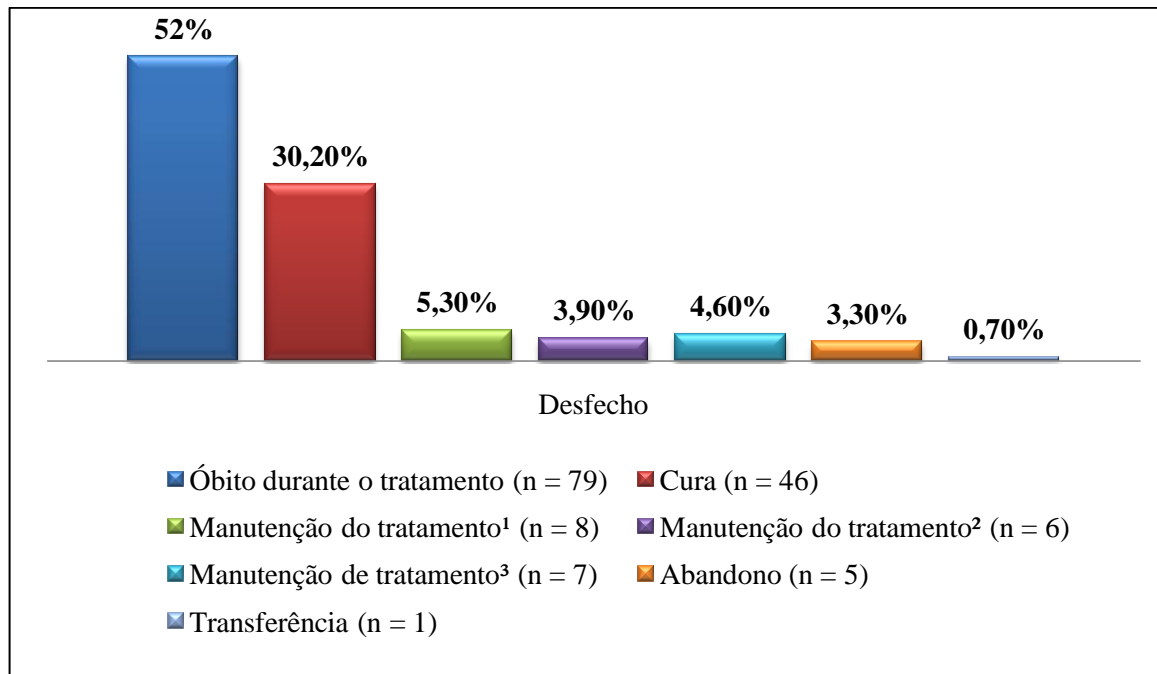
Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

Gráfico 5.8 – Condições clínicas em longo prazo (após 36 meses de acompanhamento) daqueles que concluíram o tratamento em até 36 meses, nos casos de LLA com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

<sup>1</sup>Recaída em algum momento após o término do tratamento.

<sup>2</sup>Óbito em período posterior aos 36 meses de assistência no serviço, quando ainda realizavam o tratamento da recaída tardia da LLA.

Sendo assim, os desfechos identificados no período avaliado para cada paciente do estudo, foram: óbito durante o tratamento, remissão clínica completa/cura, manutenção do tratamento em sequência a primeira remissão clínica, manutenção de tratamento de recaídas (muito precoces, precoces ou tardias) ocorridas na ausência de intervalos com término de tratamento, manutenção de tratamento de recaída ocorrida ainda durante os 36 meses, mas após primeiro tratamento já concluído, abandono e transferência (Gráfico 5.9). As principais causas de óbito estão descritas na Tabela 5.19.



Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

Gráfico 5.9 – Desfechos identificados no período avaliado (36 meses de acompanhamento) para cada paciente do estudo – casos de LLA com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

<sup>1</sup>Em sequência a primeira remissão clínica.

<sup>2</sup>De recaídas (muito precoces, precoces ou tardias) ocorridas na ausência de intervalos com término de tratamento.

<sup>3</sup>De recaída ocorrida ainda durante os 36 meses, mas após primeiro tratamento já concluído.

Tabela 5.19 – Principais causas de óbito entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Causas	Quantidade (n=79)	Percentual
Sepse	41	51,9
Klebsiella sp.	5	6,3
Staphylococcus aureus	2	2,5
Pseudomonas aeruginosa	1	1,3
Candida sp.	1	1,3
Escherichia coli	1	1,3
Cultura negativa	9	11,4
Cultura não realizada	22	27,8
Choque séptico	20	25,3
Klebsiella pneumoniae	3	3,8
Pseudomonas aeruginosa	2	2,5
Staphylococcus aureus	2	2,5
Enterobacter sp.	1	1,3
Cultura negativa	7	8,9
Cultura não realizada	5	6,3
Neutropenia Febril	16	20,2
Neutropenia	15	19,0

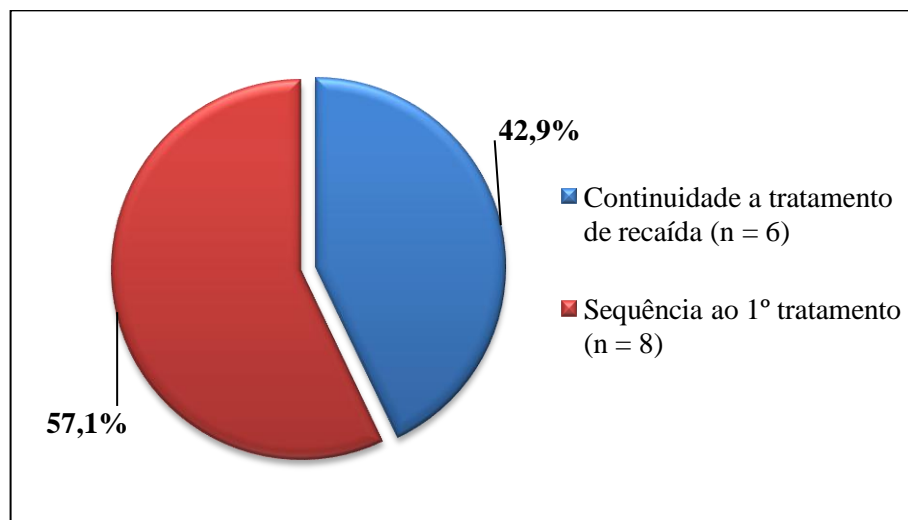
Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

Tabela 5.19 – Principais causas de óbito entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008. (continuação)

<b>Causas</b>	<b>Quantidade (n=79)</b>	<b>Percentual</b>
Insuficiência Respiratória Aguda	13	16,4
Hemorragia Pulmonar	12	15,2
Pneumonia	9	11,4

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

Sobre aqueles pacientes que se mantinham em tratamento ao término dos 36 meses – 9,2% (14/152), Gráfico 5.10 –, no 36º mês pós-admissão 93% (13/14) deles estavam em bom estado geral, mas 21,4% (3/14) tinham algum tipo de morbidade além da LLA (Neutropenia Febril, Tinea Capitis ou Paralisia Flácida de Membros Inferiores). Houve um caso com contagem positiva de blastos periféricos (72%) nesta ocasião. Os demais dados do perfil laboratorial deste momento estão descritos na Tabela 5.20. O óbito foi evolução comum a 21,4% (3/14) deles depois de corridos os 36 meses de acompanhamento do presente estudo.



Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

Gráfico 5.10 – Motivos para ainda estarem em tratamento ao término de 36 meses de acompanhamento pós-admissão, entre os casos de LLA com até 12 anos, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Tabela 5.20 – Eritrograma, Plaquetograma e Leucometria do 36º mês de pacientes com LLA em continuidade de tratamento após 36 meses de acompanhamento, no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

<b>Diagnóstico Laboratorial</b>	<b>Quantidade (n = 14)</b>	<b>Percentual</b>
Eritrograma		
Anemia	4	28,6
Hemograma normal	9	64,35
Não informado	1	7,1

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

Tabela 5.20 – Eritrograma, Plaquetograma e Leucometria do 36º mês de pacientes com LLA em continuidade de tratamento após 36 meses de acompanhamento, no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

(continuação)

<b>Diagnóstico Laboratorial</b>	<b>Quantidade (n = 14)</b>	<b>Percentual</b>
Plaquetograma		
Plaquetopenia	1	7,1
Plaquetograma normal	9	64,3
Plaquetose	2	14,3
Não informado	2	14,3
Leucometria		
< 10 mil	10	71,4
10 mil a 49999 mil	2	14,3
50 mil a 99999 mil	-	-
≥ 100000	1	7,1
Não informado	1	7,1

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

As análises entre algumas variáveis e três desfechos (óbito, recaída e cura) estão descritas nas Tabelas 5.21 a 5.35.

Observou-se associação da ocorrência de óbito com a idade (faixa etária maior ou igual a um e menor que 10 anos,  $p: 0,0101$ ), cor parda ( $p: 0,0129$ ), ausência de antecedentes mórbidos familiares positivos para doenças neoplásicas ( $p: 0,0031$ ), ausência de dor em membros/osteoarticular como sintoma à admissão ( $p: 0,0399$ ), presença de mucosite oral como co-morbidade ao diagnóstico ( $p: 0,0307$ ).

Ao longo do tratamento, o óbito esteve associado à ausência de mudança de protocolo ( $p: 0,0003$ ), não realização de terapia intratecal ( $p: <0,0001$ ), presença de sepse pelo menos uma vez como co-morbidade ( $p: 0,0002$ ) e desenvolvimento de recaídas ( $p: <0,0001$ ) – quanto o menor o número de recaídas, menor a ocorrência do óbito ( $p: 0,0001$ ). O tempo de duração do tratamento também teve associação: um menor tempo de tratamento esteve relacionado com o desfecho óbito ( $p: < 0,0001$ ).

Houve tendência de associação do sexo feminino, ( $p: 0,0758$ ) da presença de palidez como sinal à admissão ( $p: 0,0611$ ), da presença de anemia ( $p: 0,0755$ ) e de leucometria menor que 10 mil leucócitos/mm<sup>3</sup> ( $p: 0,0889$ ) com o desfecho não-óbito. Não faltar medicamento durante o tratamento e evoluir à óbito também demonstrou tendência de associação ( $p: 0,0766$ ), assim como apresentar mucosite oral alguma vez durante o tratamento ( $p: 0,0725$ ), internar-se por complicações ao longo do período ( $p: 0,0750$ ) e não faltar em sessões de Quimioterapia ( $p: 0,0610$ ).

A recaída, como desfecho, esteve associada aos anos de admissão ( $p$ : 0,0197), havendo destaque para o ano de 2007 com maior ocorrência do desfecho; a distribuição daqueles que não tiveram recaída de acordo com os anos, demonstrou oscilação, mas sem haver destaque para um ano específico. A associação também esteve presente com o sexo do paciente ( $p$ : 0,0172): o sexo masculino apresentou mais recaídas do que o sexo feminino, com uma chance 8,5 vezes menor do sexo feminino recair se comparado ao sexo masculino, na amostra (OR: 0,11, IC: 0,01 – 0,94). A presença de antecedentes mórbidos familiares positivos para doenças neoplásicas também teve relação com o desfecho recaída, assim como a ausência deste antecedente teve relação com o desfecho não-recaída ( $p$ : 0,0107). Durante o tratamento, a recaída esteve associada a quem mudou de protocolo mais tardiamente ( $p$ : 0,0208).

A faixa etária maior ou igual a um ano e menor que dez anos demonstrou tendência de associação com o desfecho recaída e a faixa etária entre dez e 12 anos, com o desfecho não-recaída ( $p$ : 0,0568). Apresentar palidez como sinal clínico ao diagnóstico e maior tempo de tratamento também demonstraram tendência de associação com a recaída ( $p$ : 0,0722 e 0,0700, respectivamente). Apresentar mucosite oral durante o tratamento demonstrou tendência a não-recaída ( $p$ : 0,0858), bem como não faltar a consultas ( $p$ : 0,0508) e não negligenciar a administração de medicações quando sob os cuidados de familiares ( $p$ : 0,0968).

O desfecho cura teve associação com a faixa etária e maior ou igual a um e menor que dez anos ( $p$ : 0,0101), com a presença de dor em membros/osteoarticular como sintoma à admissão ( $p$ : 0,0439), com a realização de terapia intratecal durante o tratamento ( $p$ : 0,0037). Não mudar de protocolo ao longo do tratamento também teve forte associação com a cura ( $p$ : <0,0001) assim como não apresentar nenhuma recaída no período ( $p$ : <0,0001) e ter um tempo de tratamento com duração maior ( $p$ : <0,0001). O desenvolvimento de pelo menos um quadro de sepse ao longo da evolução da doença teve associação com a não-cura ( $p$ : 0,0065).

A escolha do protocolo GBTLI 99 para realizar o tratamento específico teve associação com a cura ( $p$ : 0,0240), entretanto, houve também uma elevada ocorrência do desfecho não-cura entre os usuários deste protocolo. Comparativamente aos outros protocolos observados na pesquisa, essa associação com a não-cura apresentou-se maior no uso de GBTLI 99 do que com o uso de BFM 2002 ( $p$ : 0,0407, Teste Exato de Fisher); com os demais protocolos, não houve associação estatisticamente significante.

A tendência de associação com a não-cura foi observada na ausência de antecedentes pessoais de doenças infecciosas ( $p: 0,0943$ ) e na presença de sinais e sintomas hemorrágicos à admissão ( $p: 0,0570$ ); com a cura, na presença de palidez como sinal clínico ao diagnóstico ( $p: ,0853$ ).

As outras variáveis analisadas, através dos testes realizados, não demonstraram associação ou tendência de relação com os três desfechos.

Tabela 5.21 – Variáveis primárias (ano de admissão, idade, sexo, cor/raça/etnia, procedência) analisadas de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis	Óbito		P	Recaída		P	Cura		P
	Sim n (%)	Não n (%)		Sim n (%)	Não n (%)		Sim n (%)	Não n (%)	
<b>Ano de Admissão</b>									
2003	15/79 (19,0)	14/67 (20,9)		1/13 (7,7)	28/133 (21,1)		12/46 (26,1)	17/100 (17,0)	
2004	12/79 (15,2)	7/67 (10,4)		-	19/133 (14,3)		7/46 (15,2)	12/100 (12,0)	
2005	16/79 (20,3)	12/67 (17,9)	0,9397 <sup>1</sup>	5/13 (38,5)	23/133 (17,3)	0,0197 <sup>1</sup>	7/46 (15,2)	21/100 (21,0)	0,7669 <sup>1</sup>
2006	14/79 (17,7)	14/67 (20,9)		-	28/133 (21,1)		9/46 (19,6)	19/100 (19,0)	
2007	20/79 (25,3)	19/67 (28,4)		7/13 (53,8)	32/133 (24,1)		10/46 (21,7)	29/100 (29,0)	
2008/janeiro	2/79 (2,5)	1/67 (1,5)		-	3/133 (2,3)		1/46 (2,2)	2/100 (2,0)	
<b>Idade</b>									
< 1 ano	5/79 (6,3)	-		-	5/133 (3,8)		-	5/100 (5,0)	
≥1 ano e < 10 anos	52/79 (65,8)	6/67 (9,0)	0,0101 <sup>1</sup>	13/13 (100,0)	28/133 (21,1)	0,0568 <sup>1</sup>	42/46 (91,3)	24/100 (24,0)	0,0101 <sup>1</sup>
≥10anos e ≤ 12 anos	22/79 (27,8)	61/67 (91,0)		-	100/133 (75,2)		4/46 (8,7)	71/100 (71,0)	
<b>Sexo</b>									
Feminino	36/79 (45,6)	47/67 (70,1)	0,0758 <sup>2</sup>	1/13 (7,7)	55/133 (41,4)	0,0172 <sup>3</sup>	17/46 (37,0)	39/100 (39,0)	0,9580 <sup>2</sup>
Masculino	43/79 (54,4)	20/67 (29,9)		12/13 (92,3)	78/133 (58,6)		29/46 (63,0)	61/100 (61,0)	
<b>Cor/Raça/Etnia</b>									
Pardos	70/79 (88,6)	33/48 (68,8)		9/13 (69,2)	94/114 (82,5)		18/27 (66,7)	85/100 (85,0)	
Branco	8/79 (10,1)	8/48 (16,7)	0,0129 <sup>1</sup>	1/13 (7,7)	15/114 (13,2)	0,4543 <sup>1</sup>	7/27 (25,9)	9/100 (9,0)	0,2068 <sup>1</sup>
Negros	-	6/48 (12,5)		3/13 (23,1)	3/114 (2,6)		1/27 (3,7)	5/100 (5,0)	
Indígenas	-	1/48 (2,1)		-	1/114 (0,9)		1/27 (3,7)	-	
Amarelos	1/79 (1,3)	-		-	1/133 (0,9)		-	1/100 (1,0)	
<b>Procedência</b>									
Região Metropolitana de Belém	20/79 (25,3)	21/67 (31,3)		4/13 (30,8)	37/133 (27,8)		16/45 (35,6)	25/101 (24,8)	
Interior do Pará	44/79 (55,7)	39/67 (58,2)	0,3211 <sup>1</sup>	9/13 (69,2)	74/133 (55,6)	0,1223 <sup>1</sup>	23/45 (51,1)	60/101 (59,4)	0,4326 <sup>1</sup>
Municípios de outros Estados	15/79 (19,0)	7/67 (10,4)		-	22/133 (16,5)		6/45 (13,3)	16/101 (15,8)	

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

<sup>1</sup>Teste G com correção de Williams; <sup>2</sup>Teste do Qui-quadrado com correção de Yates; <sup>3</sup> Teste Exato de Fisher.

Tabela 5.22 – Variáveis primárias (procedência do caso – nº de locais por onde passou até ser admitido no HOL –, antecedentes mórbidos pessoais/AMP – doenças infecciosas, antecedentes mórbidos familiares/AMF – doenças neoplásicas) analisadas de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis	Óbito		P	Recaída		P	Cura		P
	Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não	
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Procedência do caso									
Um local	41/74 (55,4)	43/65 (66,2)		10/12 (83,3)	74/127 (58,3)		27/45 (60,0)	57/94 (60,6)	
2 locais	21/74 (28,4)	18/65 (27,7)		2/12 (16,7)	37/127 (29,1)		15/45 (33,3)	24/94 (25,5)	
3 locais	9/74 (12,2)	3/65 (4,6)	0,4254 <sup>1</sup>	-	12/127 (9,4)	0,6071 <sup>1</sup>	2/45 (4,4)	10/94 (10,6)	0,6579 <sup>1</sup>
4 locais	2/74 (2,7)	1/65 (1,5)		-	3/127 (2,4)		1/45 (2,2)	2/94 (2,1)	
5 locais	1/74 (1,4)	-		-	1/127 (0,8)		-	1/94 (1,1)	
AMP: Doenças Infecciosas									
Sim	16/79 (20,3)	18/66 (27,3)	0,4256 <sup>2</sup>	2/13 (15,4)	32/132 (24,2)	0,7068 <sup>2</sup>	15/45 (33,3)	19/100 (19,0)	0,0943 <sup>2</sup>
Não	30/79 (66,7)	81/66 (81,0)		11/13 (84,6)	100/132 (75,8)		30/45 (66,7)	81/100 (81,0)	
AMF: Doenças Neoplásicas									
Sim	18/79 (22,8)	31/65 (47,7)	0,0031 <sup>2</sup>	9/13 (69,2)	40/131 (30,5)	0,0107 <sup>3</sup>	18/45 (40,0)	31/99 (31,3)	0,4065 <sup>2</sup>
Não	61/79 (77,2)	34/65 (52,3)		4/13 (30,8)	91/131 (69,5)		27/45 (60,0)	68/99 (68,7)	

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

<sup>1</sup>Teste G com correção de Williams; <sup>2</sup> Teste do Qui-quadrado com correção de Yates; <sup>3</sup> Teste Exato de Fisher.

Tabela 5.23– Tempo (em dias) entre início dos sintomas e diagnóstico/admissão analisados de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura), entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis	Óbito			Recaída			Cura		
	Sim	Não	<i>P</i>	Sim	Não	<i>P</i>	Sim	Não	<i>P</i>
Tempo entre início dos sintomas/ Diagnóstico									
Média	59,9	68,5		88,8	61,8		65,1	63,4	
Desvio-padrão	55,8	77,4		132	58,2		64,1	68,2	
Mediana	50	45	0,6104 <sup>4</sup>	30	50	0,6514 <sup>4</sup>	45	50	0,8257 <sup>4</sup>
Mínimo	28	2		13	1		2	1	
Máximo	365	455		455	365		276	455	
Tempo entre início dos sintomas/ Admissão									
Média	61,2	72,4		85,5	64,5		69,6	65	
Desvio-padrão	54,9	75,6		120,5	57,6		62,9	66,9	
Mediana	52,5	47	0,9918 <sup>4</sup>	45	60	0,6789 <sup>4</sup>	53,5	45	0,8074 <sup>4</sup>
Mínimo	5	14		15	5		15	5	
Máximo	375	455		455	375		270	455	

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

<sup>4</sup>Teste de Mann-Whitney.

Tabela 5.24 – Sinais e sintomas ao diagnóstico e à admissão, co-morbidades ao diagnóstico analisados de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis	Óbito		P	Recaída		P	Cura		P
	Sim n (%)	Não n (%)		Sim n (%)	Não n (%)		Sim n (%)	Não n (%)	
<b>Sinais/Sintomas ao Diagnóstico</b>									
Febre	61/77 (79,2)	52/67 (77,6)	0,9752 <sup>2</sup>	10/13 (76,9)	103/131 (78,6)	1,0 <sup>3</sup>	37/46 (80,4)	22/98 (22,4)	0,8610 <sup>2</sup>
Palidez	42/77 (54,5)	45/67 (67,2)	0,1695 <sup>2</sup>	11/13 (84,6)	76/131 (58,0)	0,0722 <sup>3</sup>	33/46 (71,7)	54/98 (55,1)	0,0853 <sup>2</sup>
Dor em membros / osteoarticular	25/77 (32,5)	30/67 (44,8)	0,1788 <sup>2</sup>	6/13 (46,2)	49/131 (37,4)	0,7489 <sup>2</sup>	21/46 (45,7)	34/98 (34,7)	0,2810 <sup>2</sup>
Sinais / Sintomas Hemorrágicos	25/77 (32,5)	15/67 (22,4)	0,2458 <sup>2</sup>	4/13 (30,8)	36/131 (27,5)	0,9986 <sup>3</sup>	10/46 (21,7)	30/98 (30,6)	0,3634 <sup>2</sup>
Astenia / Adinamia / Fadiga	12/78 (15,4)	8/67 (11,9)	0,7202 <sup>2</sup>	2/13 (15,4)	18/132 (13,6)	0,9812 <sup>3</sup>	4/46 (8,7)	16/99 (16,2)	0,3037 <sup>3</sup>
<b>Sinais/Sintomas a Admissão</b>									
Febre	36/78 (46,2)	28/67 (41,8)	0,7190 <sup>2</sup>	5/13 (38,5)	59/132 (44,7)	0,7744 <sup>3</sup>	19/46 (41,3)	45/99 (45,5)	0,7728 <sup>2</sup>
Palidez	58/78 (74,4)	59/67 (88,1)	0,0611 <sup>2</sup>	12/13 (92,3)	105/132 (79,5)	0,4634 <sup>3</sup>	41/46 (89,1)	76/99 (76,8)	0,1126 <sup>2</sup>
Dor em membros / osteoarticular	18/78 (23,1)	27/67 (40,3)	0,0399 <sup>2</sup>	4/13 (30,8)	41/132 (31,1)	1,0 <sup>3</sup>	20/46 (43,5)	25/99 (25,3)	0,0439 <sup>2</sup>
Sinais / Sintomas Hemorrágicos	30/78 (38,5)	19/67 (28,4)	0,2686 <sup>2</sup>	6/13 (46,2)	43/132 (32,6)	0,3637 <sup>3</sup>	10/46 (21,7)	39/99 (39,4)	0,0570 <sup>2</sup>
Astenia / Adinamia / Fadiga	12/78 (15,4)	8/67 (11,9)	0,7202 <sup>2</sup>	2/13 (15,4)	18/132 (13,6)	0,9812 <sup>3</sup>	4/46 (8,7)	16/99 (16,2)	0,3037 <sup>3</sup>
<b>Co-Morbidades ao Diagnóstico</b>									
Pneumonia	3/79 (3,8)	4/68 (5,9)	0,7042 <sup>3</sup>	2/13 (15,4)	5/134 (3,7)	0,1178 <sup>3</sup>	2/46 (4,3)	5/101 (5,0)	1,0 <sup>3</sup>
Cárie Dentária	3/79 (3,8)	4/68 (5,9)	0,7042 <sup>3</sup>	2/13 (15,4)	5/134 (3,7)	0,1179 <sup>3</sup>	2/46 (4,3)	5/101 (5,0)	1,0 <sup>3</sup>
Desidratação	3/79 (3,8)	3/68 (4,4)	1,0 <sup>3</sup>	-	6/134 (3,7)	1,0 <sup>3</sup>	3/46 (4,3)	3/101 (3,0)	0,3773 <sup>3</sup>
Mucosite Oral	6/79 (7,6)	-	0,0307 <sup>3</sup>	-	6/134 (3,7)	1,0 <sup>3</sup>	-	6/101 (5,9)	0,1772 <sup>3</sup>
Parasitose Intestinal	2/79 (2,5)	1/68 (1,5)	1,0 <sup>3</sup>	-	3/134 (3,7)	1,0 <sup>3</sup>	1/46 (2,2)	2/101 (2,0)	0,9707 <sup>3</sup>

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

<sup>2</sup>Teste do Qui-quadrado com correção de Yates; <sup>3</sup>Teste Exato de Fisher.

Tabela 5.25 – Avaliação laboratorial à admissão e investigação de infiltração de SNC ao diagnóstico analisadas de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Exames iniciais	Óbito		P	Recaída		P	Cura		P
	Sim n (%)	Não n (%)		Sim n (%)	Não n (%)		Sim n (%)	Não n (%)	
Eritrograma									
Anemia acentuada	23/79 (29,1)	11/67 (16,4)	0,0755 <sup>1</sup>	3/13 (23,1)	31/133 (23,3)	0,2511 <sup>1</sup>	7/46 (15,2)	27/100 (27,0)	0,2203 <sup>1</sup>
Anemia	46/79 (58,2)	51/67 (76,1)		10/13 (76,9)	87/133 (65,4)		35/46 (76,1)	62/100 (62,0)	
Hemograma normal	10/79 (12,7)	5/67 (7,5)		-	15/133 (11,3)		4/46 (8,7)	11/100 (11,0)	
Plaquetograma									
Plaquetopenia	68/78 (87,2)	53/65 (81,5)	0,4335 <sup>1</sup>	11/13 (84,6)	110/130 (84,6)	0,2564 <sup>1</sup>	35/44 (79,5)	86/99 (86,9)	0,4209 <sup>1</sup>
Plaquetograma normal	10/78 (12,8)	11/65 (16,9)		1/13 (7,7)	20/130 (15,4)		9/44 (20,5)	12/99 (12,1)	
Plaquetose	-	1/65 (1,5)		1/13 (7,7)	-		-	1/99 (1,0)	
Leucometria									
< 10 mil	26/79 (32,9)	34/67 (50,7)	0,0889 <sup>1</sup>	8/13 (61,5)	52/133 (39,1)	0,1054 <sup>1</sup>	22/46 (47,8)	38/100 (38,0)	0,3447 <sup>1</sup>
10 mil a 49999 mil	31/79 (39,2)	19/67 (28,4)		3/13 (23,1)	47/133 (35,3)		15/46 (32,6)	35/100 (35,0)	
50 mil a 99999 mil	6/79 (7,6)	7/67 (10,4)		2/13 (15,4)	11/133 (8,3)		5/46 (10,9)	8/100 (8,0)	
≥ 100000	16/79 (20,3)	7/67 (10,4)		-	23/133 (17,3)		4/46 (8,7)	19/100 (19,0)	
Blastos Periféricos %									
0,00  — 20,0	40/78 (51,3)	46/68 (67,6)	0,2545 <sup>1</sup>	9/13 (69,2)	77/133 (57,9)	0,7004 <sup>1</sup>	32/46 (69,6)	54/100 (54,0)	0,3916 <sup>1</sup>
20,0  — 40,0	6/78 (7,7)	3/68 (4,4)		-	9/133 (6,8)		2/46 (4,3)	7/100 (7,0)	
40,0  — 60,0	8/78 (10,3)	3/68 (4,4)		1/13 (7,7)	10/133 (7,5)		2/46 (4,3)	9/100 (9,0)	
60,0  — 80,0	10/78 (12,8)	9/68 (13,2)		2/13 (15,4)	17/133 (12,8)		6/46 (13,0)	13/100 (13,0)	
80,0  — 100,0	14/78 (17,9)	7/68 (10,3)		1/13 (7,7)	20/133 (15,0)		4/46 (8,7)	17/100 (17,0)	
Mielograma (% Blastos)									
10,0  — 25,0	1/66 (1,5)	-	0,8697 <sup>1</sup>	-	1/112 (0,9)	0,9745 <sup>1</sup>	-	1/82 (1,2)	0,9674 <sup>1</sup>
25,0  — 40,0	1/66 (1,5)	1/55 (1,8)		-	2/112 (1,8)		1/39 (2,6)	1/82 (1,2)	
40,0  — 55,0	3/66 (4,5)	1/55 (1,8)		-	4/112 (3,6)		1/39 (2,6)	3/82 (3,7)	
55,0  — 70,0	2/66 (3,0)	1/55 (1,8)		-	3/112 (2,7)		1/39 (2,6)	2/82 (2,4)	
70,0  — 85,0	5/66 (7,6)	5/55 (1,8)		1/9 (11,1)	9/112 (8,0)		3/39 (2,6)	7/82 (8,5)	
85,0  — 100,0	54/66 (81,8)	47/55 (1,8)		8/9 (88,9)	93/112 (83,0)		33/39 (84,6)	68/82 (82,9)	
Avaliação do SNC ao Diagnóstico									
Sim	36/79 (45,6)	39/67 (58,2)	0,1749 <sup>2</sup>	8/13 (61,5)	67/133 (50,4)	0,6328 <sup>2</sup>	25/46 (54,3)	50/100 (50,0)	0,7565 <sup>2</sup>
Não	43/79 (54,4)	28/67 (41,8)		5/13 (38,5)	66/133 (49,6)		21/46 (45,7)	50/100 (50,0)	

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011. <sup>1</sup>Teste G com correção de Williams; <sup>2</sup>Teste do Qui-quadrado com correção de Yates.

Tabela 5.26– Variáveis relacionadas ao tratamento específico (protocolo usado inicialmente no tratamento, mudança de protocolo) analisadas de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis	Óbito		P	Recaída		P	Cura		P
	Sim n (%)	Não n (%)		Sim n (%)	Não n (%)		Sim n (%)	Não n (%)	
Protocolo usado inicialmente no tratamento									
GBTLI 99	58/69 (84,0)	55/67 (82,1)	0,1916 <sup>1</sup>	11/13 (84,6)	102/123 (82,9)	0,7701 <sup>1</sup>	40/46 (87,0)	73/90 (81,1)	0,0240 <sup>1</sup>
BFM 85	3/69 (4,3)	1/67 (1,5)		-	4/123 (3,2)		1/46 (2,2)	3/90 (3,3)	
BFM 95	8/69 (11,7)	8/67 (11,9)		2/13 (15,4)	14/123 (11,4)		2/46 (4,3)	14/90 (15,5)	
BFM 2002	-	3/67 (4,5)		-	3/123 (2,5)		3/46 (6,5)	-	
Mudança de Protocolo									
Sim	28/69 (40,6)	8/67 (11,9)	0,0003 <sup>2</sup>	6/13 (46,2)	30/123 (24,4)	0,1053 <sup>3</sup>	2/46 (4,3)	34/90 (37,8)	<0,0001 <sup>3</sup>
Não	41/69 (59,4)	59/67 (88,1)		7/13 (53,8)	93/123 (75,6)		44/46 (95,7)	56/90 (62,2)	

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

<sup>1</sup>Teste G com correção de Williams; <sup>2</sup>Teste do Qui-quadrado com correção de Yates; <sup>3</sup>Teste Exato de Fisher.

Tabela 5.27– Período (em meses) de mudança de protocolo analisadas de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis	Óbito		P	Recaída		P	Cura		P
	Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não	
Período da mudança de Protocolo									
Média	12,9	12,9	0,2243 <sup>4</sup>	24,6	12,4	0,0208 <sup>4</sup>	5,8	14,7	0,1639 <sup>4</sup>
Desvio-padrão	8,9	12,4		10,3	8,7		1,2	9,9	
Mediana	10	25		28	10		5,8	11,5	
Mínimo	1,5	5		7	1,5		5	1,5	
Máximo	31	34		34	31		6,7	34	

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

<sup>4</sup>Teste de Mann-Whitney.

Tabela 5.28– Realização de Terapia Intratecal durante o tratamento analisado de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis	Óbito		P	Recaída		P	Cura		P
	Sim n (%)	Não n (%)		Sim n (%)	Não n (%)		Sim n (%)	Não n (%)	
Terapia Intratecal durante o tratamento									
Sim	54/73 (74,0)	66/67 (98,5)	<0,0001 <sup>1</sup>	13/13 (100,0)	107/127 (84,2)	0,2145 <sup>1</sup>	45/46 (97,8)	75/94 (79,8)	0,0037 <sup>1</sup>
Não	19/73 (26,0)	1/67 (1,5)		-	20/127 (15,8)		1/46 (2,2)	19/94 (20,2)	

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

<sup>1</sup>Teste G com correção de Williams.

Tabela 5.29– Falta de medicamentos durante o tratamento, analisado de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis	Óbito		P	Recaída		P	Cura		P
	Sim n (%)	Não n (%)		Sim n (%)	Não n (%)		Sim n (%)	Não n (%)	
Falta de medicamentos durante o tratamento									
Sim	12/75 (16,0)	20/67 (29,9)	0,0766 <sup>2</sup>	5/13 (38,5)	27/129 (20,9)	0,1684 <sup>3</sup>	14/46 (30,4)	18/96 (18,8)	0,1786 <sup>2</sup>
Não	63/75 (84,0)	47/67 (70,1)		8/13 (61,5)	102/129 (79,1)		32/46 (69,6)	78/96 (81,3)	

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

<sup>2</sup>Teste do Qui-quadrado com correção de Yates; <sup>3</sup>Teste Exato de Fisher.

Tabela 5.30– Variáveis relacionadas a complicações e intercorrências durante o tratamento (co-morbidades durante o tratamento), analisadas de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis	Óbito		P	Recaída		P	Cura		P
	Sim n (%)	Não n (%)		Sim n (%)	Não n (%)		Sim n (%)	Não n (%)	
Co-morbidade durante o tratamento									
Neutropenia Febril	59/79 (74,7)	47/68 (69,1)	0.5715 <sup>2</sup>	8/13 (61,5)	98/134 (73,1)	0,5171 <sup>3</sup>	31/46 (67,4)	75/101 (74,3)	0,5077 <sup>2</sup>
Pneumonia	39/79 (49,4)	33/68 (48,5)	0.9488 <sup>2</sup>	6/13 (46,2)	66/134 (49,3)	0.9386 <sup>2</sup>	23/46 (50,0)	49/101 (48,5)	0,9913 <sup>2</sup>
Mucosite Oral	43/79 (54,4)	26/68 (38,2)	0.0725 <sup>2</sup>	3/13 (23,1)	66/134 (49,3)	0,0858 <sup>3</sup>	19/46 (41,3)	50/101 (49,5)	0,4560 <sup>2</sup>
Sepse	34/79 (43,0)	9/68 (13,2)	0.0002 <sup>2</sup>	1/13 (7,7)	42/134 (31,3)	0,1090 <sup>3</sup>	6/46 (13,0)	37/101 (36,6)	0,0065 <sup>2</sup>
Desidratação	21/79 (26,6)	24/68 (35,3)	0.3354 <sup>2</sup>	7/13 (53,8)	38/134 (28,4)	0,1103 <sup>3</sup>	16/46 (34,8)	29/101 (28,7)	0,5841 <sup>2</sup>

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

<sup>2</sup>Teste do Qui-quadrado com correção de Yates; <sup>3</sup>Teste Exato de Fisher.

Tabela 5.31– Variáveis relacionadas a complicações e intercorrências durante o tratamento (nº de internações), analisadas de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis	Óbito		P	Recaída		P	Cura		P
	Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não	
Nº de Internações durante o tratamento									
Média	3,2	2,8		3,4	3,0		2,5	3,3	
Desvio-padrão	2,6	2		2,5	2,4		1,9	2,6	
Mediana	2	2	0,4767 <sup>4</sup>	3	2	0,4193 <sup>4</sup>	2	2,5	0,1391 <sup>4</sup>
Mínimo	1	1		1	1		1	1	
Máximo	13	10		10	13		8	13	

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

<sup>4</sup>Teste de Mann-Whitney.

Tabela 5.32– Variáveis relacionadas a complicações e intercorrências durante o tratamento (motivo das internações) analisadas de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis	Óbito		P	Recaída		P	Cura		P
	Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não	
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Motivos das Internações									
Complicações	41/79 (51,9)	24/67 (35,8)	0,0750 <sup>2</sup>	5/13 (38,5)	60/133 (45,1)	0,7736 <sup>3</sup>	16/46 (34,8)	49/100 (49,0)	0,1537 <sup>2</sup>
Complicações da LLA	50/79 (63,3)	35/67 (52,2)	0,2376 <sup>2</sup>	6/13 (46,2)	79/133 (59,4)	0,5290 <sup>2</sup>	23/46 (50,0)	62/100 (62,0)	0,2360 <sup>2</sup>
Tratamento quimioterápico	41/79 (51,9)	36/67 (53,7)	0,9564 <sup>2</sup>	9/13 (69,2)	68/133 (51,1)	0,2546 <sup>3</sup>	25/46 (54,3)	52/100 (52,0)	0,9318 <sup>2</sup>
Causa infecciosa	18/79 (22,8)	19/67 (28,4)	0,5615 <sup>2</sup>	4/13 (30,8)	33/133 (24,8)	0,7383 <sup>3</sup>	13/46 (28,3)	24/100 (24,0)	0,7301 <sup>2</sup>

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

<sup>2</sup>Teste do Qui-quadrado com correção de Yates; <sup>3</sup>Teste Exato de Fisher.

Tabela 5.33– Adesão ao tratamento (falta a consultas, a sessões de Quimioterapia e negligência familiar à administração de medicamentos) analisada de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis	Óbito		P	Recaída		P	Cura		P
	Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não	
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Falta a consultas									
Sim	10/77 (13,0)	15/67 (22,4)	0,2059 <sup>2</sup>	5/13 (38,5)	20/131 (15,3)	0,0508 <sup>3</sup>	7/46 (15,2)	18/98 (18,4)	0,8186 <sup>2</sup>
Não	67/77 (87,0)	52/67 (77,6)		8/13 (61,5)	111/131 (84,7)		39/46 (84,8)	80/98 (81,6)	
Falta a sessões de Quimioterapia									
Sim	8/75 (10,7)	16/67 (23,9)	0,0610 <sup>1</sup>	3/13 (23,1)	21/129 (16,3)	0,6950 <sup>1</sup>	10/46 (21,7)	14/96 (14,6)	0,4091 <sup>1</sup>
Não	67/75 (89,3)	51/67 (76,1)		10/13 (76,9)	108/129 (83,7)		36/46 (78,3)	82/96 (85,4)	
Negligência familiar ao administrar medicação									
Sim	6/77 (7,8)	7/67 (10,4)	0,7924 <sup>2</sup>	3/13 (23,1)	10/131 (7,6)	0,0968 <sup>3</sup>	3/46 (6,5)	10/98 (10,2)	0,5509 <sup>3</sup>
Não	71/77 (92,2)	6/67 (89,6)		10/13 (76,9)	121/131 (92,4)		43/46 (93,5)	88/98 (89,8)	

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

<sup>1</sup>Teste G com correção de Williams; <sup>2</sup>Teste do Qui-quadrado com correção de Yates; <sup>3</sup>Teste Exato de Fisher.

Tabela 5.34– Ocorrência de recaídas durante o tratamento, analisado de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis	Óbito		P	Recaída		P	Cura		P
	Sim n (%)	Não n (%)		Sim n (%)	Não n (%)		Sim n (%)	Não n (%)	
Recaídas durante o tratamento									
Sim	38/78 (48,7)	8/67 (11,9)	<0,0001 <sup>2</sup>	6/13 (46,1)	40/132	0,3479 <sup>3</sup>	2/46 (4,3)	44/99 (44,4)	<0,0001 <sup>3</sup>
Não	40/78 (51,3)	59/67 (88,1)		7/13 (53,8)	92/132		44/46 (95,7)	55/99 (55,6)	
Quantidade de recaídas									
Nenhuma	40/78 (51,3)	59/68 (86,8)	0,0001 <sup>1</sup>	7/13 (53,8)	92/133 (69,2)	0,5978 <sup>1</sup>	44/46 (95,7)	55/100 (55,0)	<0,0001 <sup>1</sup>
Uma recaída	31/78 (39,7)	9/68 (13,2)		6/13 (46,2)	34/133 (25,6)		2/46 (4,3)	38/100 (38,0)	
Duas recaídas	6/78 (7,7)	-		-	6/133 (4,5)		-	6/100 (6,0)	
Três recaídas	1/78 (1,3)	-		-	1/133 (0,8)		-	1/100 (1,0)	
Período em que ocorreu a 1ª recaída									
Muito Precoce	24/38 (63,2)	3/8 (37,5)	0,4649 <sup>1</sup>	1/6 (16,7)	26/40 (65,0)	0,1192 <sup>1</sup>	2/2 (100,0)	25/44 (56,8)	0,5116 <sup>1</sup>
Precoce	11/38 (28,9)	4/8 (50,0)		4/6 (66,6)	11/40 (27,5)		-	15/44 (34,1)	
Tardia	3/38 (7,9)	1/8 (12,5)		1/6 (16,7)	3/40 (7,5)		-	4/44 (9,1)	

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

<sup>1</sup>Teste G com correção de Williams; <sup>2</sup>Teste do Qui-quadrado com correção de Yates; <sup>3</sup>Teste Exato de Fisher.

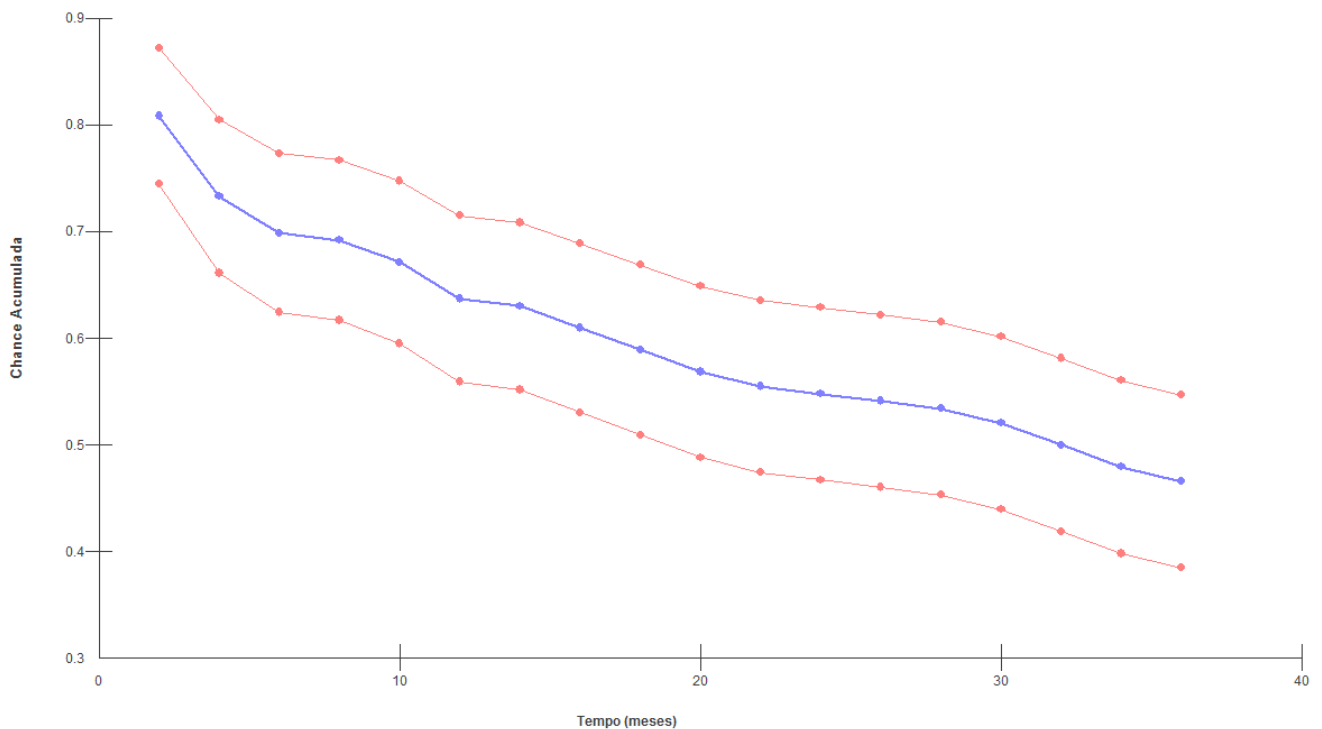
Tabela 5.35– Tempo (em meses) de duração do tratamento analisado de acordo com três desfechos (óbito, recaída, cura) entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis	Óbito		<i>P</i>	Recaída		<i>P</i>	Cura		<i>P</i>
	Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não	
Tempo (meses) de duração total do tratamento									
Média	10	30,2		29,1	17,6		30,3	11,5	
Desvio-padrão	11,2	3,2		2,7	13,4		3,3	11,9	
Mediana	4,2	30	< 0,0001 <sup>4</sup>	28,2	20	0,0700	30,2	6	<0,0001 <sup>4</sup>
Mínimo	0	24,2		26	-		24,2	-	
Máximo	36	36		32,7	36		36	36	

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

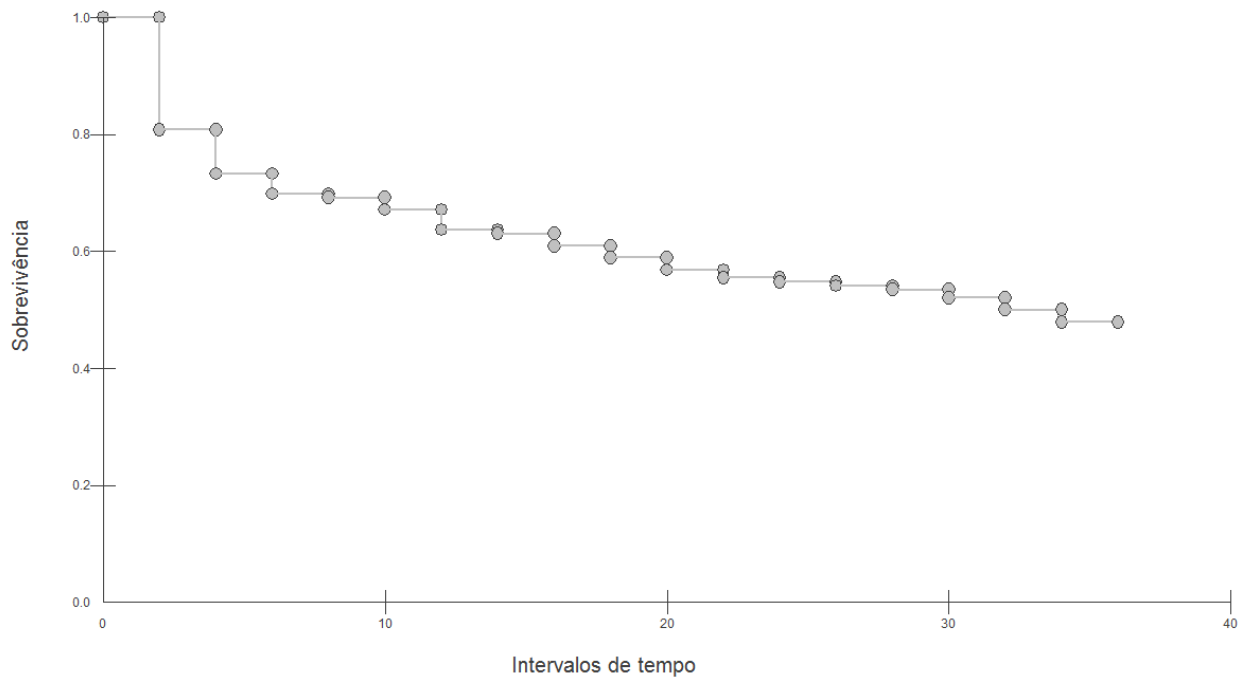
<sup>4</sup>Teste de Mann-Whitney.

A chance de sobrevivência, em 36 meses, calculada pelo Kaplan-Meier, revelou um decréscimo para o período, chegando a menos de 50% de chance de sobrevivida para a amostra estudada (Gráfico 5.11); até o tempo de 24 meses era de 54,8% da amostra (IC 95% = 46,7-62,9%); em até 30 meses, era de 52,05% (IC 95%: = 44,0 - 60,2%) e em até 36 meses, era de 46,6% (IC 95% = 38,5 - 54,7%). A proporção de indivíduos vivos ao término dos 36 meses também foi reflexo de um decréscimo progressivo, com uma taxa menor que 50% no fim do período (Gráfico 5.12).



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Gráfico 5.11 – Chance de sobrevivência até 36 meses, entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Gráfico 5.12 – Percentual de indivíduos vivos, em até 36 meses, entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008. (Intervalos de tempo: em meses. Sobrevivência: em percentual).

Observou-se maior taxa de sobrevivência, ao término do período de 36 meses analisado, entre aqueles que apresentavam as características: idade entre um e nove anos ( $p < 0,0001$ ), sexo masculino ( $p = 0,0170$ ), ausência de antecedente familiar positivo para neoplasia ( $p = 0,0002$ ), dor osteoarticular/membros ao diagnóstico ( $p = 0,0437$ ), palidez à admissão ( $p = 0,0002$ ), dor osteoarticular/membros à admissão ( $p = 0,0092$ ), ausência de mucosite oral ao diagnóstico ( $p < 0,0001$ ), ausência de anemia ( $p = 0,0302$ ), leucometria inicial menor que 10 mil células/mm<sup>3</sup> ( $p = 0,0012$ ), avaliação do SNC durante o tratamento ( $p = 0,0063$ ), realização de terapia intratecal ( $p < 0,0001$ ), ausência de sepse durante o tratamento ( $p < 0,0001$ ), ausência de recaída durante o tratamento ( $p = 0,0034$ ), falta de medicação ( $p = 0,00323$ ), falta à sessão de quimioterapia ( $p = 0,0060$ ), as quais estão mencionadas na Tabela 5.36.

Tabela 5.36– Sobrevida ao término de 36 meses, de acordo com diferentes variáveis, entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis	Frequência inicial (N)	Frequência final n (%)	P <sup>‡</sup>
Idade			
<1 ano e >9 anos	113	62 (54,9)	<0,0001
≥1 ano e ≤9 anos	33	6 (18,2)	
Sexo			
Masculino	89	47 (52,8)	0,0170
Feminino	57	21 (36,8)	
Antecedente Familiar para Neoplasia			
Sim	49	31 (63,3)	0,0002
Não	95	35 (36,8)	
Dor osteoarticular / membros ao diagnóstico			
Sim	55	30 (54,5)	0,0437
Não	89	38 (42,7)	
Dor osteoarticular / membros à admissão			
Sim	46	28 (60,9)	0,0092
Não	99	40 (40,4)	
Palidez ao diagnóstico			
Sim	86	45 (52,3)	0,1289
Não	58	23 (39,7)	
Palidez à admissão			
Sim	117	60 (51,3)	0,0002
Não	28	8 (28,6)	
Mucosite oral ao diagnóstico			
Sim	6	0 (0)	<0,0001
Não	140	68 (48,6)	
Anemia à admissão			
Sim	131	63 (48,1)	0,0302
Não	15	5 (33,3)	
Leucometria inicial < 10 mil células/mm <sup>3</sup>			
Sim	61	35 (57,4)	0,0012
Não	85	33 (38,8)	
Avaliação do SNC durante o tratamento			
Sim	75	40 (53,3)	0,0063
Não	71	28 (39,4)	
Realização de terapia intratecal			
Sim	121	67 (55,4)	<0,0001
Não	19	1 (5,3)	

<sup>‡</sup>Análise de sobrevivência de Long-Rank (Collett).

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

Tabela 5.36– Sobrevida ao término de 36 meses, de acordo com diferentes variáveis, entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

(continuação)

Variáveis	Frequência inicial (N)	Frequência final n (%)	P <sup>‡</sup>
Protocolo de Tratamento			
GBTLI 99	114	56 (49,1)	0,5497
Outros	22	12 (54,5)	
Falta de medicação			
Sim	32	20 (62,5)	0,0323
Não	111	48 (43,2)	
Sepse durante o tratamento			
Sim	42	9 (21,4)	<0,0001
Não	104	59 (56,7)	
Mucosite oral durante o tratamento			
Sim	68	26 (38,2)	0,0660
Não	78	42 (53,8)	
Internação por complicações			
Sim	65	25 (38,5)	0,1267
Não	81	43 (53,1)	
Recaída durante o tratamento			
Sim	47	9 (19,1)	0,0034
Não	99	59 (59,6)	
Falta à sessões de quimioterapia			
Sim	25	17 (68,0)	0,0060
Não	118	51 (43,2)	

<sup>‡</sup>Análise de sobrevivência de Long-Rank (Collett).

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

Quando analisado o conjunto variáveis preditoras (com  $p < 0,1$ , nos testes previamente realizados), houve forte influência sobre a variável óbito ( $p < 0,0001$ ), sendo a maior a taxa de risco para pacientes com idade menor que um ano ou maior que nove anos ( $p < 0,0001$ ; taxa de risco = 3,23) e àqueles que apresentaram recaída durante o tratamento ( $p = 0,0002$ ; taxa de risco = 3,06). Houve ainda uma possível proteção àqueles que possuíam dor em membros/osteoarticular à admissão ( $p = 0,0062$ ; taxa de risco = 0,37) ou que realizaram terapia intratecal ( $p < 0,0001$ ; taxa de risco = 0,08) – Tabela 5.37.

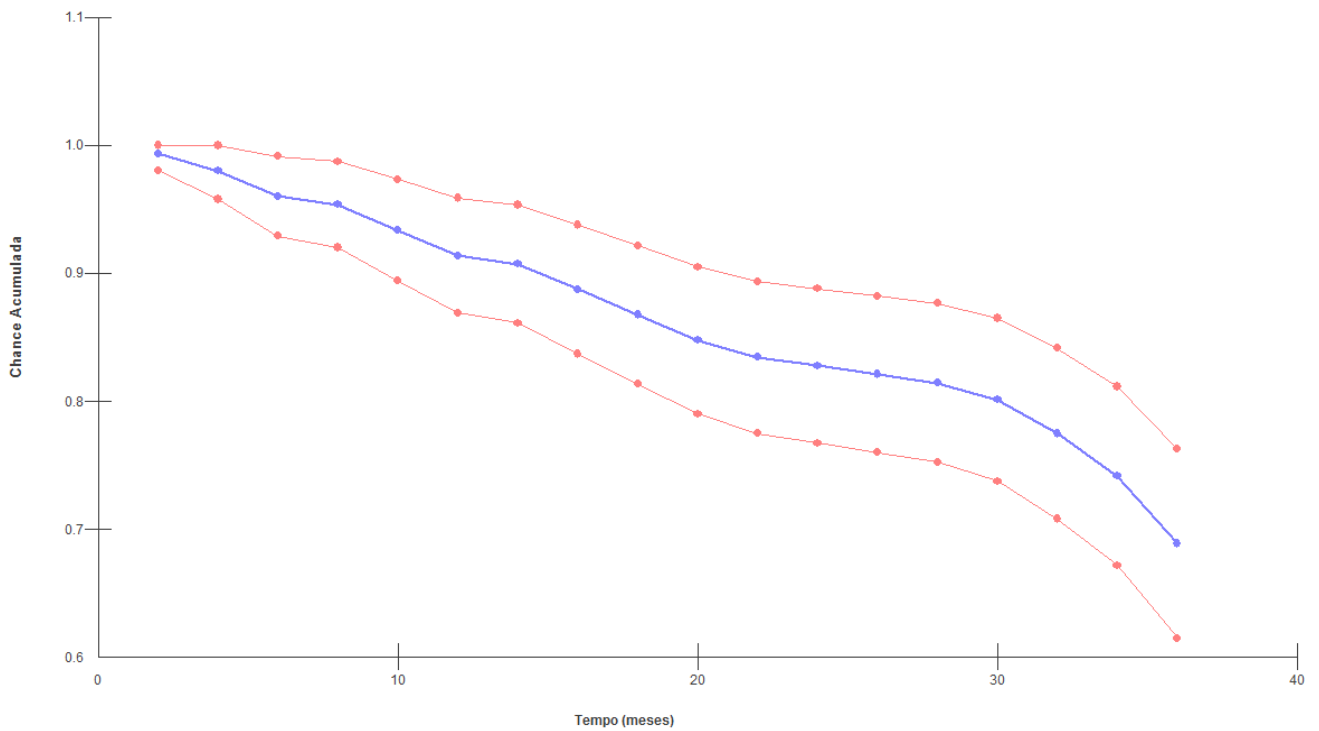
Tabela 5.37– Análise de variáveis preditoras sobre o desfecho óbito ao término de 36 meses, de acordo com diferentes variáveis (com  $p < 0,1$ ), entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis preditoras	Taxa de risco	IC 95% (Taxa de risco)	P <sup>¥</sup>
Faixa etária	3,23	1,85-5,65	<0,0001
Sexo	0,57	0,32-1,01	0,0560
Antecedente familiar de neoplasia	0,61	0,32-11,6	0,1318
Dor em membros ao diagnóstico	1,05	0,58-1,90	0,8736
Dor em membros à admissão	0,37	0,18-0,75	0,0062
Palidez à admissão	0,61	0,30-1,24	0,1699
Mucosite ao diagnóstico	2,60	0,79-8,53	0,1152
Avaliação do SNC	0,76	0,40-1,45	0,4094
Leucometria	1,20	0,67-2,14	0,5476
Anemia	0,66	0,30-1,44	0,2950
Tratamento Intratecal	0,08	0,03-0,20	<0,0001
Falta de medicamentos	0,66	0,30-1,42	0,2847
Mucosite ao tratamento	1,27	0,76-2,14	0,3613
Sepse ao tratamento	1,60	0,89-2,88	0,1195
Recaída durante tratamento	3,06	1,69-5,54	0,0002
Falta às sessões de quimioterapia	0,47	0,19-1,17	0,1048

<sup>¥</sup>Conjunto de variáveis: Qui-quadrado = 113,06; Graus de Liberdade = 16;  $p < 0,0001$ .

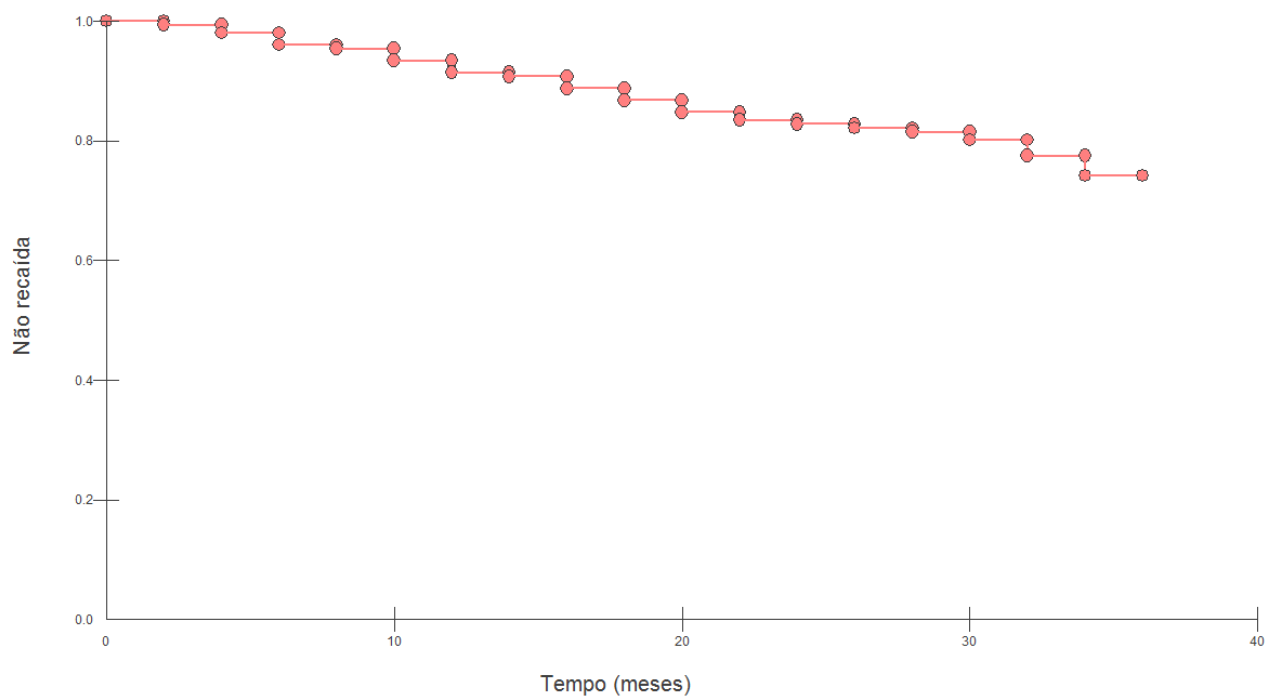
Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

A chance de não-recaída em até 36 meses, para a amostra, em vigência de tratamento, está representada no Gráfico 5.13: até o tempo de 24 meses era de 82,8% da amostra (IC 95% = 76,8-88,9%); até 30 meses, era de 80,13% (IC 95%: = 73,8 - 86,5%) e em até 36 meses, era de 68,9% (IC 95% = 61,5 - 76,3%). Revela, portanto, um declínio da chance a medida que o tempo de tratamento aumenta, com acentuação maior a partir do 30º mês, aproximadamente. Tal observação também é possível no Gráfico 5.14, no qual há a proporção de indivíduos ainda sem recaída ao longo dos 36 meses.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Gráfico 5.13 – Chance de não-recaída até 36 meses, entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Gráfico 5.14 – Percentual de indivíduos sem recaída, em até 36 meses, entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Houve maiores taxas de não-recaída, ao término do período de 36 meses analisado, entre pacientes que apresentavam as características: idade menor que um ou maior que nove anos ( $p=0,0401$ ), sexo feminino ( $p=0,0151$ ), ausência de antecedente familiar positivo para neoplasia ( $p=0,0036$ ), ausência de palidez ao diagnóstico ( $p=0,0492$ ), ausência de cárie ao diagnóstico ( $p=0,0350$ ), ausência de pneumonia ao diagnóstico ( $p=0,0328$ ), ausência de desidratação durante o tratamento ( $p=0,0418$ ), ausência de falta às consultas ( $p=0,0276$ ), mencionadas na Tabela 5.38.

Tabela 5.38– Chance de não-recaída ao término de 36 meses, de acordo com diferentes variáveis, entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis	Frequência inicial (N)	Frequência final n (%)	P <sup>¥</sup>
Idade			
<1 ano e >9 anos	113	100 (88,5)	0,0401
≥1 ano e ≤9 anos	33	33 (100,0)	
Sexo			
Masculino	89	77 (86,5)	0,0151
Feminino	57	56 (98,2)	
Ano de admissão			
2003 – 2005	77	71 (92,2)	0,6111
2006 – janeiro/2008	69	62 (89,9)	
Procedência			
Região Metropolitana de Belém	41	37 (90,2)	0,8193
Interior do Estado (Pará)	105	95 (90,5)	
Antecedente Familiar para Neoplasia			
Sim	49	40 (81,6)	0,0036
Não	95	91 (95,8)	
Palidez ao diagnóstico			
Sim	86	75 (87,2)	0,0492
Não	58	56 (96,6)	
Pneumonia ao diagnóstico			
Sim	7	5 (71,4)	0,0328
Não	139	128 (92,1)	
Cárie ao diagnóstico			
Sim	7	5 (71,4)	0,0350
Não	139	128 (92,1)	
Leucometria inicial < 10 mil células/mm <sup>3</sup>			
Sim	61	53 (86,9)	0,1058
Não	85	80 (94,1)	

<sup>¥</sup>Análise de sobrevivência de Long-Rank (Collett).

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

Tabela 5.38– Chance de não-recaída ao término de 36 meses, de acordo com diferentes variáveis, entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008. (continuação)

Variáveis	Frequência inicial (N)	Frequência final n (%)	P <sup>‡</sup>
Desidratação durante o tratamento			
Sim	44	37 (84,1)	0,0418
Não	102	96 (94,1)	
Mucosite Oral durante o tratamento			
Sim	68	65 (95,6)	0,0654
Não	78	68 (87,2)	
Sepse durante o tratamento			
Sim	42	41 (97,6)	0,0733
Não	104	92 (88,5)	
Mudança de Protocolo durante o tratamento			
Sim	37	31 (83,8)	0,1061
Não	100	93 (93,0)	
Falta de medicação			
Sim	32	27 (84,4)	0,1485
Não	111	103 (92,8)	
Falta às consultas			
Sim	25	20 (80,0)	0,0276
Não	120	112 (93,3)	
Negligência familiar ao tratamento			
Sim	13	10 (76,9)	0,0513
Não	132	122 (92,4)	

<sup>‡</sup>Análise de sobrevivência de Long-Rank (Collett).

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

Em relação ao conjunto das variáveis preditoras selecionadas sobre a variável recaída, não se observou influência ( $p = 0,2167$ ) – Tabela 5.39.

Tabela 5.39– Análise de variáveis preditoras sobre o desfecho recaída ao término de 36 meses, de acordo com diferentes variáveis (com  $p < 0,1$ ), entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Variáveis preditoras	Taxa de risco	IC 95% (Taxa de risco)	P
Faixa etária	0,00	0,00-1166,02	0,3805
Sexo	2,52	0,12-52,85	0,5517
Antecedente familiar de neoplasia	1,79	0,14-22,72	0,6522
Palidez ao diagnóstico	1,31	0,06-27-52	0,8633
Pneumonia ao diagnóstico	2,75	0,11-65,90	0,5322
Cárie ao diagnóstico	2,21	0,20-24,66	0,5178

Conjunto de variáveis: Qui-quadrado = 14,30; Graus de Liberdade = 11;  $p = 0,2167$ .

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

Tabela 5.39– Análise de variáveis preditoras sobre o desfecho recaída ao término de 36 meses, de acordo com diferentes variáveis (com  $p < 0,1$ ), entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

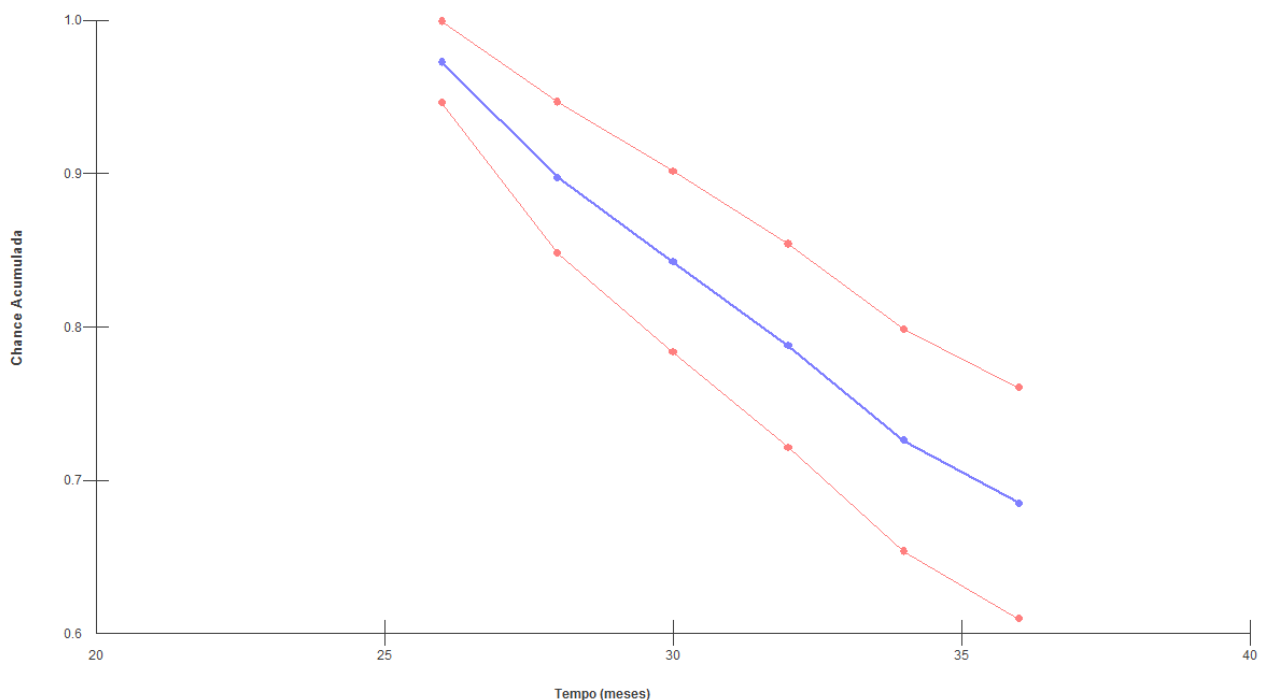
(continuação)

Variáveis preditoras	Taxa de risco	IC 95% (Taxa de risco)	P
Desidratação ao tratamento	4,51	0,26-77,38	0,2988
Mucosite ao tratamento	0,38	0,02-7,54	0,5265
Sepse ao tratamento	0,29	0,02-4,6	0,3755
Falta às consultas	0,60	0,03-12,33	0,7373
Negligência familiar	1,72	0,08-36,39	0,7263

Conjunto de variáveis: Qui-quadrado = 14,30; Graus de Liberdade = 11;  $p = 0,2167$ .

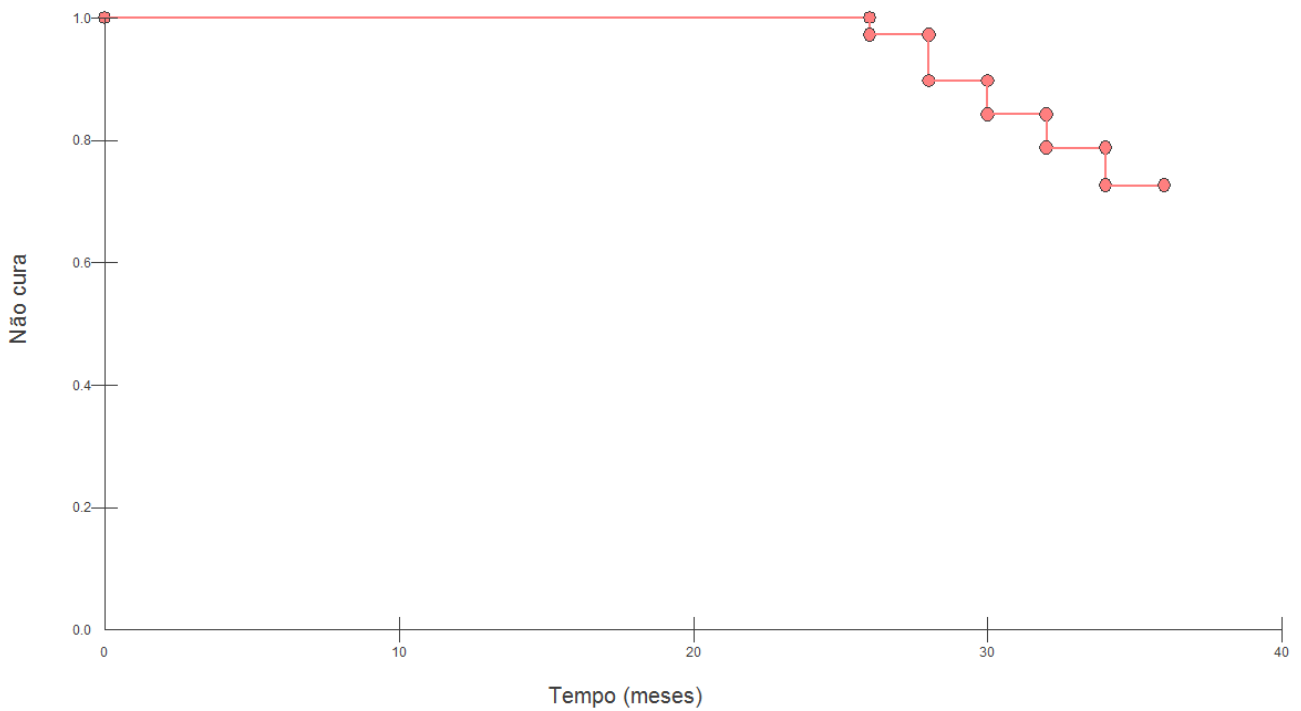
Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

A chance de não-cura, por sua vez, independente do motivo (por continuidade ao 1º tratamento, recaída ou óbito), ao longo dos 36 meses também teve perfil de declínio (Gráfico 5.15). Inicia-se no 24º mês (tempo mínimo para conclusão do tratamento na LLA) e, até o 36º, entre todos da amostra analisada, foi observada uma queda expressiva da chance de não se curar: até o tempo de 30 meses era de 84,25% (IC 95%: = 78,3 - 90,2%) e em até 36 meses, era de 68,49% (IC 95% = 61,0 - 76,0%). O percentual de pacientes não curados, embora alto, também apresentou um desenho de declínio a partir do 24º mês de acompanhamento (Gráfico 5.16).



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Gráfico 5.15 – Chance de não-cura, em até 36 meses, entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Gráfico 5.16 – Percentual de indivíduos não curados, em até 36 meses, entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008.

Observou-se maiores taxas de não cura, ao término do período de 36 meses analisado, entre aqueles que apresentavam as características, ao longo do período acompanhado: idade menor que um ano ou maior que nove anos ( $p=0,0027$ ), ausência de antecedente pessoal positivo para doenças infecciosas ( $p=0,0470$ ), ausência de palidez ao diagnóstico ( $p=0,0314$ ), ausência de dor em membros/ostearticular à admissão ( $p=0,0167$ ), presença de sinais e sintomas hemorrágicos ( $p=0,0272$ ), ausência de terapia intratecal durante o tratamento ( $p=0,0050$ ), sepse durante o tratamento ( $p=0,0027$ ), recaída durante o tratamento ( $p<0,0001$ ), mencionadas na Tabela 5.40.

Tabela 5.40– Não cura ao término de 36 meses, de acordo com diferentes variáveis, entre pacientes com até 12 anos e com LLA, admitidos no HOL, em Belém-PA, entre janeiro de 2003 e janeiro de 2008. (continuação)

Variáveis	Frequência inicial (N)	Frequência final n (%)	P <sup>‡</sup>
Idade			
<1 ano e >9 anos	113	71 (62,8)	0,0027
≥1 ano e ≤9 anos	33	29 (87,9)	
Antecedente Pessoal para Doença Infeciosa			
Sim	34	19 (55,9)	0,0470
Não	110	80 (72,7)	
Palidez ao diagnóstico			
Sim	86	53 (61,6)	0,0314
Não	58	45 (77,6)	
Palidez à admissão			
Sim	117	76 (65,0)	0,0710
Não	28	23 (82,1)	
Dor osteoarticular / membros à admissão			
Sim	46	26 (56,5)	0,0167
Não	99	73 (73,7)	
Sinais e sintomas Hemorrágicos à admissão			
Sim	49	39 (79,6)	0,0272
Não	96	60 (62,5)	
Mucosite Oral ao diagnóstico			
Sim	6	6 (100,0)	0,0947
Não	140	94 (67,1)	
Realização de terapia intratecal			
Sim	121	76 (62,8)	0,0050
Não	19	18 (94,7)	
Protocolo de tratamento			
GBTLI 99	114	74 (64,9)	0,4477
Outros	22	16 (72,7)	
Falta de medicação			
Sim	32	18 (56,3)	0,1098
Não	111	79 (71,2)	
Sepse durante o tratamento			
Sim	42	36 (85,7)	0,0027
Não	104	64 (61,5)	
Internação por complicações			
Sim	65	49 (75,4)	0,0869
Não	81	51 (63,0)	
Recaída durante o tratamento			
Sim	47	45 (95,7)	<0,0001
Não	99	55 (55,6)	

<sup>‡</sup>Análise de sobrevivência de Long-Rank (Collett).

Fonte: Protocolo de Pesquisa, 2011.

Houve forte influência no conjunto das variáveis preditoras selecionadas sobre a variável cura ( $p=0,0002$ ), mas a de maior influência foi a presença de palidez ao diagnóstico ( $p=0,0103$ ). Entretanto, embora significativo, não se pode estimar as taxas de risco devido a baixa ocorrência de cura na amostra estudada.

## 6. DISCUSSÃO

Ao longo do período avaliado neste estudo, o número de casos novos de LLA entre pacientes pediátricos admitidos no HOL demonstrou pouca alteração e oscilação entre janeiro de 2003 e dezembro de 2006, havendo, entretanto, um aumento de 50% em 2007, comparando-se ao ano anterior (2006). Resultado semelhante também foi verificado por Smith e colaboradores (2010) ao constatar um aumento na incidência de LLA nos EUA entre os anos de 1975 a 1995. Oliveira e colaboradores (2009) também relataram aumento em número absoluto de casos de aproximadamente 2,5 vezes entre 1990 e 1999 e entre 2000 e 2007, no Brasil. Isso pode revelar não apenas um aumento na incidência, mas também no número de casos com diagnóstico realizado, o que também é um avanço. A relação dessa distribuição de incidência, ao longo dos anos avaliados pelo estudo, com os três possíveis desfechos analisados (óbito, recaída, cura), por sua vez, foi demonstrada apenas em relação à recaída ( $p=0,0197$ ), no qual houve associação entre ser admitido no serviço em 2007 e apresentar o desfecho recaída ao término de 36 meses de acompanhamento. Essa associação pode justificar-se, proporcionalmente, pelo maior número de pacientes admitidos no serviço naquele ano, visto que houve um aumento progressivo da relação entre as duas variáveis no período de 2003 a 2007.

O predomínio de pacientes do sexo masculino no contexto da LLA é bem descrito na literatura. Kulkarni e Marwaha, em 2010, registraram em uma coorte com 532 pacientes na Índia, uma relação masculino:feminino de 3,2:1. Em estudo realizado no Brasil, em 16 cidades avaliadas nas cinco regiões do país (incluindo Belém), o sexo masculino foi o mais acometido pela doença em menores de 15 anos: uma média de 61,1 casos por milhão no sexo feminino e 79,1 casos por milhão no sexo masculino, o que corresponde a uma relação masculino:feminino de 1,29:1 (REIS *et al*, 2011). Isto ocorre porque o sexo masculino é

considerado um fator de risco para o desenvolvimento de LLA, podendo sua ocorrência alcançar 30% mais que em crianças do sexo feminino (ROBISON; ROSS, 1995 *apud* SMITH *et al.*, 2011). No presente estudo, por sua vez, a proporção masculino:feminino foi de 1,6:1, com 66,7% mais casos ocorrendo no sexo masculino. Além disso, o sexo masculino apresentou maior tendência de associação com o óbito e com a cura e o feminino com o não-óbito, havendo ainda a associação entre sexo e recaída ( $p=0,0172$ ), no qual ser do sexo masculino teve relação com o desfecho recaída ao término de 36 meses. Essa relação, evidenciando chance de 8,5 vezes menor do sexo feminino estar em recaída em 36 meses, se comparado ao sexo masculino, na amostra, é compatível com o pior prognóstico estabelecido ao sexo masculino: alguns estudos demonstram que o prognóstico do sexo feminino é ligeiramente melhor que do sexo masculino, pois, aparentemente, estes têm maior risco de recaída da doença em medula óssea e no SNC, além de testicular (PUI *et al.*, 1999 *apud* NCI, 2011).

O pico de incidência da LLA ocorre, em geral, entre dois e três anos (SMITH *et al.*, 2011). Reis e colaboradores (2011) relataram maior incidência entre um e quatro anos. Ambos os estudos compreendem faixas etárias que incluem o resultado verificado no presente estudo: maior incidência em crianças com três anos. Houve ainda um predomínio dos casos em pacientes com idade maior ou igual a um e menor que 10 anos (78,3%, 119/152), assim como também verificou o estudo de Pui e colaboradores (2003). Essa faixa etária demonstrou, ainda, associação estatisticamente significativa com o óbito ( $p=0,0101$ ) e com a cura ( $p=0,0101$ ). A idade é considerada como fator de importância prognóstica independente em crianças com LLA (CRIST. *et al.*, 1992 *apud* LEITE *et al.*, 2007). Apesar da faixa etária em questão corresponder às idades entre dois e cinco anos, consideradas fatores de risco para LLA (ROBISON; ROSS, 1995 *apud* SMITH *et al.*, 2011), compreende também pacientes em tratamento entre um e nove anos de idade as quais, segundo Salzer e colaboradores (2010) e Schultz e colaboradores (2007), apresentam fator prognóstico mais favorável para a doença, com altas taxas de sobrevida, especialmente relacionadas ao tipo células B, que pode justificar a relação com a cura.

Houve associação da idade entre dez e doze anos com o não-óbito e com a não-cura em 36 meses: trata-se de faixa etária com maior risco para LLA, e com prognóstico desfavorável (sobrevida, em oito anos, com diferença significativa se comparada a idades menores, segundo Leite e colaboradores, 2007). Ou seja, apesar do não-óbito, a associação com a não-cura, no presente estudo, sugere que esses pacientes apresentem algum tipo de

evolução que retarde a conclusão do tratamento – recaída, má resposta à terapia – o que também sugere prognóstico desfavorável em longo prazo.

A questão étnica/racial no estudo da LLA é um desafio à parte, primeiramente pelo considerável índice de falta de registro desta informação, como foi encontrado no presente estudo (12,5%, 19/152) e no estudo de Reis e colaboradores (2011) que, ao investigar a distribuição da leucemia em diferentes grupos étnicos, verificou que tal informação não constava na maioria dos registros, chegando a mais de 80% em algumas cidades, como Recife, João Pessoa e Brasília. Ainda não há consenso entre os autores da real influência desta variável no possível prognóstico dos pacientes, pois alguns afirmam que crianças negras e índios americanos, por exemplo, tem uma pior sobrevida ao serem comparados com brancos e asiáticos (KADAM-LOTTICK *et al.*, 2003), achado esse discordante do estudo de Pui e colaboradores (2003) ao afirmar que brancos e negros podem alcançar ao mesmo elevado índice de cura se forem submetidos ao acesso a um tratamento efetivo de forma igualitária. Peculiarmente, no Brasil, há uma mistura muito grande de influências étnicas (europeus, índios e africanos), existindo assim uma dissociação de cor e características genéticas, comprometendo a avaliação da relevância desta variável no prognóstico local (REIS *et al.*, 2011; PIMENTA *et al.*, 2006). Ainda assim, nos resultados encontrados na presente pesquisa, houve associação entre a cor parda e o desfecho óbito ( $p=0,0129$ ), com importante taxa associada a não-óbito também; entretanto, a proporção de pardos foi maior em quem evoluiu a óbito. Esse resultado pode estar relacionado à importante miscigenação da população brasileira e, em termos prognósticos, a revisão de literatura do presente estudo não identificou associação semelhante. No presente estudo, negros e brancos, bem como as demais cores/raças/etnias não apresentaram diferença estatisticamente relevante que pudesse ser associada a qualquer dos desfechos em 36 meses.

A investigação sobre a procedência dos pacientes atendidos no HOL torna possível supor as dificuldades que eles encontraram para chegar ao centro especializado, na capital paraense, considerando que 55,3% provinham do interior do estado (o segundo maior do país) e 16% de outras Unidades Federativas. Gupta e colaboradores (2011) identificaram as longas distâncias percorridas até o acesso à assistência como fator preditor independente de morte durante a indução do tratamento da LLA. Associado à questão sobre as longas distâncias, a clínica inespecífica da doença, as precárias condições econômicas das famílias e o limitado grau de instrução dos responsáveis podem resultar em um atraso diagnóstico importante,

umentando sua morbidade e comprometendo a eficácia da terapia instituída (BRASIL, 2009; MOSTERT *et al.*, 2011).

Porém, avaliando a distribuição da incidência no mapa da Amazônia Legal e do Estado do Pará dividido em mesorregiões, nota-se que o presente estudo revelou uma predominância de casos oriundos da Mesorregião Metropolitana de Belém (37,5%, 57/152), com distribuição de menores taxas de incidência em mesorregiões mais distantes geograficamente (exceto em relação a outros estados). Esse dado deve ser avaliado com cautela: a distribuição demográfica da população na região amazônica tem um perfil de concentração em torno das cidades mais importantes, em detrimento das vastas regiões ribeirinhas e de floresta, distantes dos grandes centros e com menor concentração demográfica, o que poderia justificar, proporcionalmente, o menor número de casos entre as mesorregiões. Entretanto, não se deve excluir a possibilidade de subnotificações nessas regiões ou, até mesmo, atraso no diagnóstico e no encaminhamento, suficientes para interferir na transferência e adequada assistência a esses pacientes no centro de referência, resultando em óbito antes do início do tratamento.

A média maior que 60 dias entre o início dos sintomas e a chegada ao hospital de referência, com uma taxa de 37% (56/152) dos pacientes passando por no mínimo duas instituições de saúde antes de chegar ao HOL, sugere as dificuldades encontradas regionalmente para estabelecer o fluxo entre busca por assistência médica, suspeição diagnóstica, realização de exames especializados e admissão em serviço de referência, o que é preocupante ao considerar que se trata do câncer de maior incidência em crianças e que, tendo em vista a gravidade e dramaticidade do quadro, deve ser considerado sempre como suspeita, com acesso facilitado a exames diagnósticos e ao tratamento especializado (INCA, 2009; BRASIL, 2009).

A causa da LLA, embora ainda desconhecida, provavelmente não é consequência de um evento único, mas sim do acúmulo de múltiplos processos envolvendo interações complexas entre a susceptibilidade do hospedeiro, danos cromossômicos secundários à exposição por agentes químicos ou físicos e à possível incorporação de informações genéticas virais (LEITE *et al.*, 2007), além de fatores ambientais, pré e pós-natais, sociais, comorbidades (SOUZA, COLTURATO, 2009), das quais algumas delas são consideradas fatores de risco para LLA, como a presença de Síndrome de Down (ROBISON; ROSS, 1995 *apud* SMITH *et al.*, 2011), observada em uma criança no estudo. Sendo também consideradas

doenças genéticas (LOOK, 1997 *apud* BASSO *et al.*, 2007), as leucemias podem estar associadas a hereditariedade (PUI; ROBINSON; LOOK; 2008), o que justifica a importância de se conhecer os antecedentes mórbidos familiares dos pacientes, bem como os pessoais. Neste estudo, a maior predominância de antecedentes mórbidos pessoais esteve relacionada a doenças infecciosas (23%, 35/152), enquanto apenas um caso tinha história pregressa de neoplasia. Ao contrário, entre familiares, a presença de antecedentes para neoplasia predominou (33,6%, 51/152, dos casos tinham história pregressa entre familiares), com apenas 3,9% dos casos apresentando história familiar positiva para doenças infecciosas.

A tendência de associação observada entre antecedente mórbido pessoal positivo para doença infecciosa ( $p=0,0943$ ) com a não-cura, bem como a associação estatisticamente significativa dos desfechos óbito ( $p=0,0031$ ), não-recaída e recaída ( $p=0,0107$ ) com o fato de não ter antecedente mórbido familiar positivo para doença neoplásica, também devem ser analisados com cautela: são resultados de baixa confiabilidade, pois podem ser reflexo do viés de memória, visto que são informações provenientes de relatos registrados por terceiros sobre a história pessoal e familiar pregressa do paciente e que, por isso, podem estar simulando associações sem plausibilidade biológica no presente estudo.

Dentre os sinais e sintomas mais frequentes ao diagnóstico e à admissão hospitalar nos pacientes estudados, pode-se constatar a inespecificidade destes num contexto sindrômico, como descrito em outros estudos (HAMERSCHLAK, 2008; BRASIL, 2009; KARIMI *et al.*, 2008). Enquanto febre, palidez, dor em membros/osteoarticulares, sinais e sintomas hemorrágicos e astenia, adinamia e fadiga predominaram ao diagnóstico, palidez, hepatoesplenomegalia, linfonomegalias, febre e sinais e sintomas hemorrágicos predominaram à admissão, sendo esses achados inespecíficos ao exame clínico, o que predispõem ao retardado no diagnóstico, pois além de outras afecções hematológicas, tem-se como hipóteses diagnósticas possíveis afecções febris agudas, como doenças infectocontagiosas, tão prevalentes no Brasil, em especial, no peculiar contexto amazônico no estado do Pará (INCA, 2009; SOUZA, COLTURATO, 2009).

A manifestação de palidez ao diagnóstico apresentou tendência de associação com os desfechos recaída ( $p=0,0722$ ) e cura ( $p=0,0853$ ). É um sinal consequente ao quadro de infiltração medular com comprometimento da hematopoiese, não revelando, entretanto, a intensidade dessa infiltração e desse comprometimento apenas ao exame clínico, sugerindo não poder ser, portanto, fator diretamente relacionado à gravidade e ao prognóstico. Por isso,

talvez, a tendência de associação, ao invés de associação estatisticamente significativa nas análises aqui efetuadas.

À admissão, houve associação entre dor em membros/osteoarticular com o não-óbito ( $p=0,0399$ ) e com a cura ( $p=0,0439$ ). Esse é um evento que, como sintoma inicial, ocorre em 25% dos casos e atinge, principalmente, os ossos longos. Resulta de uma infiltração leucêmica do periósteo causando uma expansão da cavidade medular devido aos linfoblastos, ou ainda, de uma hemorragia óssea. Infiltração leucêmica da articulação também pode ocorrer causando artralguas, edemas e calor local (MARGOLIN; POPLACK; 1997 *apud* IKEUTI *et al.*, 2006). Esta manifestação clínica pode ser erroneamente interpretada como a manifestação de uma doença não neoplásica, contribuindo para o atraso no diagnóstico de LLA. (OZTÜRKMEN *et al.*, 2010; MARGOLIN; POPLACK, 1997 *apud* IKEUTI *et al.*, 2006). Entretanto, ainda há conflitos na literatura discutindo se há (e como ocorre) influência do envolvimento da dor em membros/osteoarticular no prognóstico (DAVIES *et al.*, 2005). Em 2008, Sinigaglia e colaboradores estudaram uma amostra de 122 pacientes, dos quais, 34,4% apresentavam queixa de dor óssea e 40,2% tinham no mínimo uma anormalidade óssea à radiografia, na apresentação da doença. Concluíram que a presença ou ausência de tais anormalidades radiográficas não era fator prognóstico. Dois estudos da década de 90, por sua vez, avaliaram a questão em diferentes grupos de pacientes infantis com LLA e concluíram que aqueles que apresentavam a sintomatologia no início do quadro hematológico estavam relacionados a melhores resultados no tratamento (KAI *et al.*, 1996; HEINRICH, *et al.*, 1994), semelhante ao resultado analisado no presente estudo, e que aqueles sem anormalidades esqueléticas à radiografia tinham uma forma mais agressiva de leucemia (HEINRICH, *et al.*, 1994).

Co-morbidades ao diagnóstico, como aqui encontrado, podem estar presentes em virtude do acometimento medular na leucemia, havendo um prejuízo na hematopoiese das linhagens celulares, neste caso especialmente de glóbulos brancos, comprometendo a defesa do organismo (HAMERSCHLAK, 2008). São importantes ainda por que, quando presentes, podem mascarar o quadro e a história clínica, dificultando o estabelecimento de um raciocínio diagnóstico mais específico (SOUZA; COLTURATO, 2009).

Houve associação com o desfecho óbito a apresentação da LLA associada à mucosite oral como co-morbidade ao diagnóstico ( $p=<0,0001$ ). Relata-se que crianças apresentam maior risco de desenvolver mucosite oral do que os adultos, o que pode estar relacionado com

o tipo de câncer mais prevalente em crianças (neoplasias hematológicas), o alto índice proliferativo celular do epitélio da mucosa oral e a baixa resistência imunológica do paciente pediátrico. Além disso, exercem significativa importância nesse processo o papel da microbiota oral, assim como a sobreposição de trauma local e o *status* de higiene oral (EPSTEIN; SCHUBERT, 1999 *apud* GORDÓN-NÚÑEZ *et al.*, 2010). Na literatura, essa é identificada como uma das principais complicações decorrentes do tratamento antineoplásico em pacientes com LLA (FIGLIOLIA, 2006; SILVA; BUSSOLOTI FILHO, 2007), entretanto, a revisão realizada no presente estudo não encontrou descrito em outras publicações a associação entre a presença (ou ausência) de mucosite ao diagnóstico (quando o paciente ainda é virgem de tratamento) e um pior prognóstico. Desse modo, a hipótese aventada para a associação encontrada é de que: sendo um paciente imunocomprometido por doença neoplásica suscetível a diversas complicações estomatológicas (SAARILAHTI *et al.*, 2002 *apud* GORDÓN-NÚÑEZ *et al.*, 2010 ); sendo a mucosite oral causadora de dor, comprometendo a nutrição e a qualidade de vida do paciente (SONIS *et al.*, 2000 *apud* GORDÓN-NÚÑEZ *et al.*, 2010), e sendo a boca local ideal para a proliferação de uma microbiota diversa, com espécies potencialmente patogênicas (SAARILAHTI *et al.*, 2002 *apud* GORDÓN-NÚÑEZ *et al.*, 2010), o paciente torna-se mais suscetível a infecções e, devido a pobre resposta imune, maior suscetibilidade ao óbito também.

A situação nutricional das crianças acometidas por LLA é de fundamental importância, tendo em vista a severidade da doença e do tratamento, pois a má nutrição aumenta a vulnerabilidade, tornando-as menos tolerantes aos quimioterápicos instituídos no tratamento, podendo influenciar em sua morbimortalidade (VIANA *et al.*, 2001 *apud* MOSTERT *et al.*, 2011). Entretanto, em 82,2% (125/152) dos registros estudados as variáveis nutricionais estavam incompletas, comprometendo uma análise adequada do perfil nutricional dessas crianças à admissão de acordo com os critérios atualmente preconizados pela OMS (2006/2007) e a possível relação deste diagnóstico com os desfechos.

Considerando a importância terapêutica e prognóstica da pesquisa de invasão neoplásica no SNC no momento do diagnóstico (GAYNON *et al.*, 2010; PUI *et al.*, 2009), a maioria (52%, 79/152) dos pacientes estudados realizou investigação neste sítio, mesmo na vigência de plaquetopenia tendo em vista que, como preconiza a Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (2004), necessita-se de um mínimo de 20.000 plaquetas para a realização de punção lombar. Porém, 9,6% dos pacientes tinham plaquetograma normal e não realizaram investigação de SNC sem motivo aparente, configurando um risco ao prognóstico

não se estabelecer a conduta terapêutica mais adequada para estes casos (PUI; EVANS, 2006). Entretanto, não houve associação estatisticamente significativa entre a realização ou não da avaliação de SNC e qualquer um dos três desfechos ( $p=0,1749$ ,  $p=0,6328$ ;  $p=0,7565$  referentes aos desfechos óbito, recaída e cura, respectivamente).

O acometimento testicular no momento do diagnóstico não é considerado um importante fator prognóstico, o que talvez justifique a não realização rotineira de pesquisa de implantação neoplásica neste sítio em pacientes que não apresentavam alterações ao exame físico admissional, resultando em apenas um paciente investigado, o qual tinha acometimento testicular à admissão (SIRVENT *et al.*, 2007; NCI, 2011).

A despeito dos exames preconizados e considerados padrão ouro para o estabelecimento do diagnóstico e classificação da LLA, como o estudo da citomorfologia, citogenética, imunofenotipagem e biologia molecular (HAFERLACH, 2005 *apud* BASSO; CASE; DELL'ORTO, 2007), nos casos estudados, os exames restringiram-se ao hemograma e ao mioelograma (realizados em 100% e 82,9% dos pacientes, respectivamente). Ao hemograma, pode-se visualizar o padrão pancitopênico característico da doença como prejuízo à invasão blástica medular (HAMERSCHLAK, 2008), apesar de poder haver contagem de leucócitos normais ou aumentados consequente ao número de blastos em sangue periférico (HOFFBRAND *et al.*, 2004). Destes, 24,3% apresentaram leucocitose com contagem a partir de  $50.000$  leucócitos/ $\text{mm}^3$ , considerado como um fator de risco para falha terapêutica ao ser verificado no momento do diagnóstico, como os casos aqui avaliados, e quando relacionados ao tipo células B (SMITH *et al.*, 1996 *apud* NCI, 2011). Entretanto não houve associação estatística entre qualquer um dos parâmetros hematológicos avaliados e os desfechos – apenas tendência de associação com o óbito demonstrada na presença de anemia à admissão ( $p=0,0755$ ), bem como, tendência de associação com o não-óbito demonstrada na presença de contagem de leucócito menor que  $10.000/\text{mm}^3$  à admissão ( $p=0,0889$ ).

Na maior parte dos casos (82,9%, 126/152) o diagnóstico foi estabelecido após a realização do mielograma – o qual tende a apresentar como resultado uma hiper celularidade da medula óssea, com mais de 25% de blastos leucêmicos (HOFFBRAND *et al.* 2004; RIBEIRO, 2001 *apud* OLIVEIRA; DINIZ; VIANA, 2004), como verificado no presente estudo, no qual 82,5% (104/126) dos pacientes apresentavam mais de 85% de blastos em medula óssea no momento do diagnóstico. Entretanto, apenas 40,8% (61/152) dos pacientes tiveram acesso à realização de imunofenotipagem, podendo assim ter um conhecimento mais

detalhado do tipo de LLA segundo a classificação preconizada atualmente pela OMS (PIETERS *et al.*, 2007). O conhecimento desse aspecto é defendido pela OMS com argumento de se estabelecer a conduta terapêutica mais indicada para cada tipo leucêmico, além da significância prognóstica que ele traz quanto às características clínicas, a possível falha de tratamento e recaídas de cada tipo – de células B ou T (NIC, 2011; GOLDBERG *et al.*, 2003).

Segundo os resultados dos exames de imunofenotipagem realizados no estudo aqui apresentado, a LLA de linhagem B foi a mais frequente entre os pacientes (36,2%, 55/152), compatível com o descrito em outros estudos, por se tratar do tipo que mais acomete pacientes com LLA na faixa pediátrica (PIETERS *et al.*, 2007). O subtipo imunofenotípico mais encontrado foi o de células B comum (78%, 46/59), concordando com dados recentes descritos pelo *National Institute of Cancer* (EUA, 2011), que ainda afirma que, devido apresentar características citogenéticas mais favoráveis, a LLA tipo células B comuns apresenta um melhor prognóstico.

Apesar de não mais recomendada como método de classificação da LLA, em virtude de sua natureza subjetiva e falta de significância prognóstica independente (NIC, 2011), a classificação dos linfoblastos na LLA segundo o Consórcio FAB foi encontrada em parte dos registros estudados (31,6%), apresentando predomínio de LLA tipo L1 entre os casos estudados, o qual, segundo Souza e Colturato (2009), tem pouca importância na estratificação terapêutica (conjuntamente ao tipo L2).

O tratamento quimioterápico preconizado na LLA para estabelecer a remissão com restauração da produção normal de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas foi realizado à maioria dos pacientes (98% 149/152) através de protocolos de tratamento pré-estabelecidos. Contudo, 2% (3/152) não o iniciaram devido estado geral de saúde bastante comprometido à admissão, não respondendo satisfatoriamente a terapia de suporte empregada, evoluindo a óbito antes de iniciar a primeira sessão de quimioterapia.

Tendo em vista que, no início do tratamento, na chamada fase de indução, objetiva-se uma maciça destruição das células neoplásicas, levando o paciente ao estado de remissão – menos de 5% de blastos na medula óssea, contagens normais no sangue periférico e nenhum sintoma ou sinal de doença – (HOFFBRAND *et al.*, 2004) deve-se proceder uma avaliação criteriosa da resposta terapêutica neste momento, especialmente com a pesquisa de DRM que

se trata do fator prognóstico independente de maior significado (HOELZER *et al.*, 2002 *apud* BORDINHÃO, 2007; SOUZA *et al.*, 2008). Porém, como os pacientes tratados no centro de referência estudado não tiveram acesso a esses exames, apenas parcialmente em alguns casos, para adequá-los ao melhor protocolo de tratamento disponível para cada caso, verificou-se que 24,3% (37/152) tiveram que mudar de protocolo de tratamento quimioterápico a fim de se obter uma resposta terapêutica mais satisfatória, como preconizado por Cornelis e colaboradores (2011). Mudar de protocolo, por sua vez, teve associação com os desfechos óbito e cura: não fazê-lo esteve associado ao não-óbito ( $p=0.0003$ ) e à cura ( $p=<0,0001$ ), o que se explica pelo fato de que, quem muda de protocolo é o paciente que não responde bem ao tratamento ou que evolui com recaída durante o tratamento, ou seja, que tende a um prognóstico desfavorável, pois com a doença em atividade o óbito torna-se inevitável (EINSIEDEL *et al.*, 2005 *apud* SOUZA *et al.*, 2008). Além disso, durante o tratamento, mudar de protocolo mais tardiamente teve associação à recaída como desfecho ( $p=0,0208$ ), ou seja, pacientes que por algum motivo mudam de protocolo num período mais tardio do tratamento, provavelmente ainda estarão em tratamento por recaída ao término de 36 meses pós-admissão.

O protocolo mais comumente utilizado foi o do Grupo Brasileiro – GBTLI 99 (77%, 117/152). Houve associação da utilização desse protocolo com o desfecho cura ( $p=0,0240$ ), mas houve importante parcela associada também com a não-cura ( $p=0,0407$ ). Sob a perspectiva do mesmo desfecho, a comparação desse protocolo com os outros protocolos observados na pesquisa apresentou-se maior no uso de GBTLI 99 do que com o uso de BFM 2002 ( $p=0,0407$ ); com os demais protocolos, não houve associação estatisticamente significativa. Isso talvez se justifique pela ausência de realização de exames no período para adequá-los ao melhor protocolo de tratamento disponível para cada caso, utilizando o protocolo brasileiro com maior frequência e limitando o uso de outros protocolos aos casos com evidências clínicas de gravidade ou que justificassem de algum modo o uso. Entretanto, a possibilidade de falha terapêutica com esse método de escolha terapêutica existe, o que talvez explicasse a significância na taxa de não-cura com o uso de GBTLI 99.

A realização de transplante de células tronco hematopoiéticas é mais uma alternativa terapêutica disponível para LLA, especialmente nas crianças que desenvolvem severas complicações agudas e tardias em consequência dos efeitos colaterais dos tratamentos (PUI; JEHA, 2007 *apud* BORDILNHÃO, 2007). No presente estudo apenas uma criança realizou o referido recurso terapêutico. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (BRASIL, 2011), o

Brasil conta com 61 centros para transplantes de medula óssea e 17 para transplantes com doadores não-aparentados. Nenhum deles na região do país aqui analisada.

A profilaxia do SNC ou o próprio tratamento deste sítio também faz parte do preconizado para LLA com a realização de quimioterapia intratecal, como aconteceu em 82,2% (125/152) dos pacientes. A não realização do procedimento supracitado – em 13,8% (21/152) dos pacientes sem motivo registrado – pode comprometer a resposta terapêutica e influenciar no prognóstico da doença, visto que a maioria das crianças desenvolve, com o tempo, leucemia manifesta no SNC, a menos que se faça uma terapia específica (CHRISTENSEN *et al.*, 2005; PUI; HOWARD, 2008). Tal argumento pode ser enfatizado com o resultado altamente significante de associação entre a realização de terapia intratecal e o não-óbito ( $p < 0,0001$ ), bem como associação também significativa com o desfecho cura ( $p = 0,0037$ ).

Além de todos os entraves próprios da repercussão da LLA no organismo, encontrados ao longo da evolução da doença, tendo reflexo no prognóstico (BRASIL, 2009), outros fatores podem influenciar no desfecho da doença – um deles, a adesão ao tratamento. Trata-se de um grande problema em países em desenvolvimento, comprometendo as taxas de cura quando comparados com países desenvolvidos (HOWARDS *et al.*, 2004 apud MOSTERT *et al.*, 2011), especialmente em níveis sociais menos favorecidos economicamente, a exemplo da população encontrada neste estudo, como já descrito. Relatos de falta em consultas médicas de acompanhamento, em sessões de quimioterapia, em exames de controle da doença, além de negligência no tratamento domiciliar estavam descritos em alguns registros do HOL. Talvez por isso, houve tendência de associação da ausência de recaída como desfecho com não faltar a consultas durante o tratamento ( $p = 0,0508$ ) e com ausência de negligência familiar ao administrar medicação ( $p = 0,0968$ ). A taxa de abandono efetivo de tratamento foi baixa (3,3%, 5/152), em comparação com o encontrado por Mostert e colaboradores (2011) que tiveram uma taxa de abandono de 35% na Indonésia.

Relaciona-se a esta preocupante realidade, segundo Mostert e colaboradores (2011), o baixo grau de compreensão da doença pelos responsáveis, a duração prolongada do tratamento e os custos. A implementação de algumas estratégias como a introdução de programa de educação aos familiares das crianças ao diagnóstico de LLA, utilizando vídeos educativos e esclarecedores sobre a doença e seu tratamento, podem mudar esse perfil de não adesão ao tratamento oferecido, como Mostert e colaboradores (2011) verificaram em um

segundo estudo ainda na Indonésia. Além disso, a disponibilidade de recursos físicos e humanos focados especialmente para esses quadros oncológicos, também apresenta resultado positivo em relação ao índice de abandono de tratamento, como verificado em estudo realizado no Brasil em parceria com os Estados Unidos (ARORA *et al.*, 2007 apud MOSTERT *et al.*, 2011).

Em consequência do evento da diminuição da produção de glóbulos brancos efetivos na defesa do organismo (HAMERSCHLAK, 2008), é frequente a presença de co-morbidades concomitantes a LLA, especialmente as infecciosas e em particular a neutropenia febril – que acometeu 71,7% (108/152) dos pacientes aqui estudados – com um quadro de febre durante a neutropenia induzida pela quimioterapia, podendo ser esta a única indicação de infecção grave subjacente, porque os típicos sinais e sintomas de inflamação estão atenuados, resultando em repetidas internações para tratamento antibiótico apropriado (FREIFELD *et al.*, 2011).

O uso da informação de DRM neste aspecto também é interessante, posto que é imprescindível para a elaboração de abordagens terapêuticas mais específicas para cada paciente, repercutindo na evolução durante o tratamento clínico (com respostas mais adequadas) e na ocorrência de morbidades infecciosas (no presente estudo, representadas principalmente pela pneumonia, parasitoses intestinais e sepse), internações, interrupção do tratamento quimioterápico e uso de antibióticos intravenosos, como verificou o estudo de Cornelis e colaboradores (2011). A grande relevância destes acontecimentos mórbidos durante terapêutica da LLA, além de se relacionar ao comprometimento da relativa qualidade de vida dos doentes, consiste em um dos principais fatores de falha no tratamento em países desenvolvidos, resultando em óbito por causa infecciosa na maioria dos casos (PUI *et al.*, 2010 apud CORNELIS *et al.*, 2011). No presente estudo, houve associação entre ocorrência de sepse pelo menos uma vez ao longo do tratamento e o desfecho óbito ( $p=0,0002$ ), além da associação da mesma com a não-cura ( $p=0,0065$ ), contribuindo para o argumento de Pui e colaboradores (2010) e de Cornelis e colaboradores (2011).

Foi demonstrado que 59,6% dos pacientes estudados que evoluíram com recaída da doença (30,9% do total) tiveram recaída muito precoce, ou seja, com menos de 18 meses de diagnóstico, semelhante ao observado por Souza e colaboradores (2008). Entretanto, como discutem esses autores, a literatura demonstra um maior número de recaídas tardias. Essa divergência observada no presente estudo, portanto, pode estar relacionada a resposta

inadequada dos pacientes a terapêutica empregada, mas que não pôde ser oportunamente flagrada pelo exame da DRM, nem instituída a troca imediata do protocolo vigente.

A medula óssea foi o sítio de recaída da doença mais prevalente no presente estudo (55,3%, 26/47) e no realizado por Uderzo (2001), o qual descreve pior evolução durante o tratamento quimioterápico em relação às recaídas extramedulares isoladas, particularmente quando associados à LLA tipo células B. Dos pacientes que apresentaram recaída em algum momento nos 36 meses de acompanhamento, 81% morreram, porém, apesar do grande número de óbitos aqui encontrados, em casos de recaída da doença, o prognóstico é variável de acordo com o tempo de recaída pós-diagnóstico, sítio de acometimento e imunofenotipo da LLA (NGUYEN *et al.*, 2008). Neste momento, a pesquisa de DRM também é importante (SOUZA *et al.*, 2008), pois estudos provaram que altos níveis de DRM no final do tratamento de indução estão associados com altas taxas de recaída – de 70 a 100% (HOELZER *et al.*, 2002 *apud* BORDINHÃO, 2007; THORN *et al.*, 2011).

Houve associação entre ausência de recaída ao longo do tratamento com a cura ( $p < 0,0001$ ) e com a não evolução ao óbito ( $p < 0,0001$ ) e quanto menor o número de recaídas, maior a associação com esses dois desfechos ( $p < 0,0001$  e  $p = 0,0001$ , respectivamente). Tal resultado era esperado, visto que a recaída é o principal empecilho para a cura de uma parcela significativa de pacientes, pois com doença em atividade, o óbito torna-se inevitável (SOUZA *et al.*, 2008).

O tempo de tratamento previsto para a LLA é de dois a três anos; na prática, varia de acordo com o gênero, fatores prognósticos, intercorrências (como parada da quimioterapia por co-morbidades), adesão ao tratamento, resposta clínica à terapêutica anti-leucêmica, ocorrência de recaídas (CHRISTENSEN *et al.*, 2005). No presente estudo, a média do tempo de tratamento de todos os pacientes (exceto aqueles que não concluíram em 36 meses ou que não iniciaram o tratamento específico) foi de 19,3 meses/paciente. Apenas 34,8% (53/152) concluíram em 36 meses, com tempo médio de 30,2 meses/paciente neste grupo. O óbito, como desfecho, esteve relacionado com um menor tempo de tratamento ( $p < 0,0001$ ), bem como a cura ( $p < 0,0001$ ), com um maior tempo (associação altamente significativa), o que sugere que a gravidade ou a pobre responsividade da doença aos tratamentos pode estar relacionada a óbitos precoces, interferindo na media de tempo de duração do tratamento na amostra em questão (por isso, tão baixa).

Considerando a grande importância da realização de pesquisa de DRM para melhor conduta terapêutica e previsão prognóstica intensamente referida nos estudos atuais, a não realização desta em 98,1% (52/53) dos pacientes ao final do tratamento quimioterápico pode estar relacionado à ocorrência de recaídas tardias em paciente que inicialmente foram considerados em cura com remissão clínica completa baseado apenas em hemogramas, exame de líquido céfalo-raquidiano e mielograma (HOELZER *et al.*, 2002 *apud* BORDINHÃO, 2007; TORN *et al.*, 2011).

Dos desfechos encontrados ao final de 36 meses de avaliação, o importante predomínio de óbitos durante o tratamento (52%, 79/152) infelizmente não surpreende, tendo em vista todas as dificuldades sociais, diagnósticas, terapêuticas e prognósticas encontradas e descritas no estudo. Logo, apresenta-se também uma baixa taxa de remissão clínica completa/cura (30,2%, 53/152) muito aquém do almejado para pacientes pediátricos com LLA tratados em centros de referências: em países desenvolvidos a sobrevida, em cinco anos, é superior a 80% (HOWARDS *et al.*, 2004 *apud* MOSTERT *et al.*, 2011; SIEGEL *et al.*, 2011) e mesmo nos pacientes classificados como alto risco, a taxa de sobrevida livre de complicações alcança 70% (VEERMAN *et al.*, 2009; SALZER *et al.*, 2010; SCHULTZ *et al.*, 2007). No presente estudo, a chance de sobrevida em 36 meses, não superou 50% e ainda está acompanhada de uma chance progressiva de recaída ao longo do período analisado, associada a um elevado percentual (embora, declinante) de não-cura até concluídos os 36 meses. Mostert e colaboradores (2011) descreveram que a taxa de sobrevida, em cinco anos, em países em desenvolvimento pode ser menor (inferior a 40% no estudo deles), como então verificada no HOL, atribuindo-se a recusa de tratamento e ao abandono às causas dessa grande discrepância de sobrevida entre países economicamente diferentes, causas estas que não se aplicam ao presente estudo, tendo em vista de que não houve recusa de tratamento e apenas 3,3% (5/152) o abandonaram.

No presente estudo, estiveram associados estatisticamente a maior sobrevida fatores relacionados à epidemiologia de cada paciente (idade entre um e nove anos, sexo masculino, ausência de antecedente familiar positivo para neoplasia), ao quadro clínico ao diagnóstico (dor osteoarticular/membros, ausência de mucosite oral) e à admissão (presença de dor osteoarticular/membros, palidez, ausência de anemia, leucometria inicial menor que 10mil/mm<sup>3</sup>), à assistência prestada no serviço (avaliação do SNC durante o tratamento, realização de terapia intratecal, falta de medicação), a evolução do paciente durante o tratamento clínico (ausência de sepse durante o tratamento, ausência de recaída durante o

tratamento) e a adesão deste ao tratamento instituído (falta às sessões de quimioterapia). Dentre estes, todos são considerados como fatores de melhor prognóstico na literatura (SOUZA; COLTURATO, 2009; MORICKE *et al.*, 2005; PUI *et al.*, 2011; SMITH *et al.*, 1996 *apud* NCI, 2011; GAYNON *et al.*, 2010; PUI *et al.*, 2009; KAI *et al.*, 1996; HEINRICH, *et al.*, 1994), exceto ser do sexo masculino (ROBISON; ROSS, 1995 *apud* SMITH *et al.*, 2011), a presença de palidez à admissão, a falta de medicação e a falta às sessões de quimioterapia (estes dois últimos sugerindo uma inconsistência quanto à plausibilidade biológica de seus achados no presente estudo, demonstrada pelo estudo de Mostert e colaboradores, 2011, anteriormente como um dos fatores relacionados a piores taxas de sobrevida em países em desenvolvimento). Sobre a palidez à admissão, trata-se de um dado controverso: de acordo com Souza e Colturato (2009), a intensidade da infiltração medular (e, em consequência, da gravidade da apresentação clínica), determinará o aparecimento de diferentes níveis de anemia, plaquetopenia e leucopenia, mas como neste estudo desconhecia-se a informação sobre a intensidade da palidez à admissão, não se pode estimar com certeza que a presença de qualquer nível de palidez esteve associada a maior sobrevida.

A análise de variáveis preditoras relativas ao óbito mostrou forte influência das mesmas em relação a este desfecho, havendo maior relação deste com pacientes menores que um ano e maiores que nove anos ( $p < 0,0001$ , taxa de risco: 3,23, IC: 1,85-5,65) e àqueles que apresentaram recaídas durante o tratamento ( $p = 0,0002$ , taxa de risco: 3,06, IC: 1,69-5,54), o que concorda com as descrições da literatura (MORICKE *et al.*, 2005; PUI *et al.*, 2011; PUI *et al.*, 2010 *apud* CORNELIS *et al.* 2011). A dor em membros/osteoartricular à admissão ( $p = 0,0062$ , taxa de risco: 0,37, IC: 0,18-0,75) e a realização de terapia intratecal ( $p < 0,0001$ , taxa de risco: 0,08, IC: 0,03-0,20) mostraram-se como possíveis protetores em relação ao prognóstico: a primeira, com relação supostamente estabelecida na literatura, como anteriormente exposto; a segunda, por razões óbvias – a terapia profilática com intratecal substituiu de forma valiosa a radiação craniana (GAYNON *et al.*, 2010; PUI *et al.*, 2009) e apresenta bons resultados prognósticos quando adequadamente instituída, considerando que a maioria das crianças desenvolve, com o tempo, leucemia manifesta no SNC, a menos que se faça uma terapia específica (CHRISTENSEN *et al.*, 2005; PUI; HOWARD, 2008).

Não recair foi uma condição associada a variáveis ligadas a epidemiologia do paciente (idade menor que um ou maior que nove anos, sexo feminino, ausência de antecedente familiar positivo para neoplasia), ao quadro clínico ao diagnóstico (ausência de palidez, de

cárie e de pneumonia), à evolução clínica durante o tratamento (ausência de desidratação) e à adesão ao tratamento (ausência de falta às consultas), o que está embasado na literatura como fatores de melhor prognóstico. A associação com a apresentação e evolução clínica, por sua vez, esteve relacionada, principalmente, a ausência de quadros de co-morbidades infecciosas ou predisponentes, o que reflete a possível influência já demonstrada por Pui e colaboradores em 2010 (*apud* CORNELIS *et al.* 2011) das doenças infecciosas no índice de falha no tratamento em países desenvolvidos.

Aquelas variáveis preditoras selecionadas para teste de associação com o desfecho recaída não demonstraram influência prognóstica, o que, entretanto, talvez não excluísse a associação se fosse analisada uma maior amostra de pacientes com um possível maior número de casos de recaídas.

As maiores taxas de insucesso no tratamento relacionado a não cura, ao término do período analisado, foram observadas em associação com características epidemiológicas (idade menor que um ano ou maior que nove anos, ausência de antecedente pessoal positivo para doenças infecciosas), quadro clínico ao diagnóstico (ausência de palidez) e à admissão (ausência de dor em membros/osteoarticular e presença de sinais e sintomas hemorrágicos), assistência prestada no serviço (ausência de terapia intratecal durante o tratamento) e evolução clínica durante o tratamento (sepse e apresentação de recaída). Todas são descritas em outros estudos, como já mencionado, por serem fatores de pior prognóstico (MORICKE *et al.*, 2005; PUI *et al.*, 2011), como as faixas etárias identificadas; por predizerem maior gravidade de apresentação clínica (SOUZA; COLTURATO, 2009), como no caso da presença de sinais e sintomas hemorrágicos; pela ausência do sintoma estar relacionado a piores resultados no tratamento (KAI *et al.*, 1996; HEINRICH, *et al.*, 1994), como na manifestação da dor em membros/osteoarticular; por ser necessário à obtenção de bons resultados (GAYNON *et al.*, 2010; PUI *et al.*, 2009), como o uso de terapia intratecal; e pela apresentação de dois dos maiores desafios no combate ao índice de falha no tratamento em países desenvolvidos (PUI *et al.*, 2010 *apud* CORNELIS *et al.* 2011): os quadros infecciosos (neste caso, sepse) e as recaídas. A ausência de antecedente pessoal para doença infecciosa não tem relação documentada na literatura e a associação com a ausência de palidez, por sua vez, pode refletir a inconsistência de tal dado, como já explicitado.

A forte influência no conjunto das variáveis preditoras selecionadas sobre o desfecho cura (a presença de palidez ao diagnóstico demonstrou a maior influência dentre as variáveis),

embora significativa, não permitiu estimar as taxas de risco devido a baixa ocorrência de cura na amostra estudada, o que não admite inferir reais associações de risco entre apresentar (ou não) aquelas características relacionadas e atingir (ou não) a remissão clínica completa ao término de 36 meses.

A diversidade na evolução de crianças portadoras de LLA (óbito, recaídas, remissão clínica completa, primeiro tratamento prolongado) pode ser atribuída também ao desenvolvimento de tolerância às drogas utilizadas e à presença de resistência de determinadas células blásticas que possuem anormalidades genéticas específicas (PULLEN *et al.*, 1999 *apud* HAMERSCHLAK, 2008), porém, tais dificuldades podem ser reconhecidas e superadas em muitos casos, quando se procede avaliação rigorosa dos pacientes antes e durante o tratamento quimioterápico, apropriando-se de tecnologias disponíveis, como mostram os excelentes índices de sobrevida livre de eventos em países desenvolvidos supracitados (VEERMAN *et al.*, 2009; SALZER *et al.*, 2010; SCHULTZ *et al.*, 2007).

## 7. CONCLUSÃO

Verificou-se que os 152 pacientes, de zero a 12 anos, admitidos no HOL para tratamento da LLA no período de janeiro de 2006 a janeiro de 2008, acompanhados até janeiro de 2011, caracterizam-se por população de maioria do sexo masculino, com pico de incidência da doença aos três anos, numa média de 5,1 anos de idade entre os pacientes. Houve diversidade de raça/etnia/cor, apesar do predomínio de pardos. Observou-se que a assistência prestada pelo HOL não se restringe apenas à população paraense, especialmente oriunda do interior, mas também às pessoas de outros estados da região norte, como do Amapá, e da região nordeste do país – Maranhão.

A avaliação socioeconômica dos pacientes ficou bastante comprometida devido à falta de registro desta informação à admissão e durante o tratamento. O pouco que se conseguiu averiguar mostrou que havia uma média de 4,4 componentes/família além da criança avaliada, com renda mensal/família de R\$377,33, em média, e algumas sem receber qualquer auxílio financeiro governamental. As famílias alicerçam-se em pais que têm grau de escolaridade não

superior ao ensino médio completo e que têm como profissões atividades laborais pouco intelectualizadas.

Clinicamente, os pacientes apresentaram-se com sinais e sintomas comuns a LLA, segundo outros estudos, mas caracteristicamente inespecíficos, pois também compõem o quadro de várias outras patologias, dificultando seu diagnóstico e tratamento precoces. A presença de co-morbidades foi verificada em poucas crianças e sua situação nutricional no momento da admissão foi outro dado importante cuja análise não pode ser feita no estudo em consequência da falta de informações completas registradas nos prontuários consultados.

À admissão hospitalar, a maioria dos pacientes apresentou anemia, plaquetopenia e leucopenia. Associados ainda a contagens de blastos superiores a 85% ao mielograma, além de 13 casos de infiltração do SNC e um caso de infiltração testicular. Dentre os poucos que tiveram acesso ao exame de imunofenotipagem (apenas 40,8%), verificou-se predomínio da LLA de células B, subtipo B comum.

Os pacientes receberam tratamento baseado em protocolos quimioterápicos, com exceção de três pacientes que evoluíram à óbito antes de iniciar o tratamento. Houve necessidade de troca de protocolo em aproximadamente um quarto dos pacientes e apenas um foi submetido ao transplante de medula óssea. Apesar de preconizado a todos os pacientes, alguns (13,8%) não realizaram terapia intratecal em nenhum momento durante o tratamento. Parte da população (incluindo a participação de familiares e responsáveis) do estudo mostrou-se aderente ao tratamento proposto, contudo 19,7% faltaram a consultas médicas de acompanhamento, valor referente também aos faltosos a sessões de quimioterapia; 14,5% deixaram de realizar exames laboratoriais para avaliação da resposta terapêutica; e 11,8% apresentaram casos de negligência domiciliar referentes ao tratamento.

Durante o tratamento da LLA, o espectro de co-morbidades apresentadas pelos pacientes mostrou-se muito variado, com destaque para quadros de neutropenia febril, mucosite oral e quadros infecciosos, dentre outros. Houve uma média de internações de três por paciente, das quais 81,6% ocorreram em consequência de complicações de qualquer origem e não para o tratamento quimioterápico e 59,2% relacionados a complicações da própria LLA. Recaídas da doença também foram verificadas: ocorreu a 30,9% dos pacientes, a maioria delas em período muito precoce e em topografia medular.

Dentre os desfechos, em 36 meses, teve-se a maioria (52%) evoluindo a óbito – principalmente por sepse e choque séptico; uma parcela menor (30,2%) alcançando a remissão clínica completa/cura; e outros quase 18% distribuindo-se entre os que ainda se mantinham em tratamento da primeira remissão clínica, os que estavam em tratamento de recaída após a conclusão do primeiro tratamento, os que realizavam tratamento de recaída da doença ainda na vigência do primeiro tratamento, os que abandonaram e aquele que foi transferido.

Houve algumas variáveis associadas de modo estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) com três dos desfechos identificados (óbito, recaída e cura). O óbito esteve relacionado à faixa etária (de um a menores de 10 anos), cor parda, ausência de antecedentes mórbidos familiares positivos para neoplasia, ausência de dor em membros/osteoarticular à admissão, presença de mucosite como co-morbidade ao diagnóstico, ausência de mudança de protocolo durante o tratamento, não realização de terapia intratecal, presença de sepse ao longo do tratamento, bem como ocorrência de recaída e tempo prolongado de tratamento. Estar em recaída ao término de 36 meses relacionou-se ao sexo masculino, presença de antecedentes mórbidos familiares positivos para neoplasia e mudança tardia de protocolo. Concluir o tratamento e estar em cura aos 36 meses associou-se a faixa etária (menor que um e maior ou igual a 10 anos), presença de palidez ao diagnóstico e de dor em membros/osteoarticular à admissão, realização de terapia intratecal, não mudar de protocolo, não apresentar recaída e ter um tratamento com duração maior.

As taxas de sobrevida, de não recaída e de insucesso do tratamento (relativas a não cura), por sua vez, estiveram relacionados em maior e em menor grau a variáveis de cunho epidemiológico e associadas ao quadro clínico apresentado ao diagnóstico e à admissão, a assistência prestada pelo serviço, à evolução do paciente ao longo do tratamento e a adesão deste ao tratamento instituído. Além disso, faixas etárias identificadas como de pior prognóstico na literatura e a apresentação de recaídas durante o tratamento apresentaram forte influência sobre as taxas de óbito, delineando-se como possíveis fatores de risco nesta população analisada, ao contrário da realização de terapia intratecal durante o tratamento e da manifestação de palidez à admissão, que demonstraram ser fatores protetores para tal desfecho.

Desse modo, as associações identificadas sugerem que cabe ao serviço reavaliar propostas de melhoria a assistência a fim de obter melhores resultados no cuidado do câncer infantil na região.

Tendo em vista que, no Brasil, o câncer já representa a primeira causa de morte por doença entre crianças e adolescentes de um a 19 anos, para todas as regiões, e que houve um aumento em número absoluto de casos de aproximadamente 2,5 vezes entre os períodos de 1990 a 1999 e 2000 a 2007 (OLIVEIRA *et al.*, 2009), diante dos dados encontrados no estudo, é válido que um serviço de saúde como este, considerado centro de referência oncológica, reveja a assistência prestada a população pediátrica acometida por doenças neoplásicas, em especial as hemato-oncológicas, a fim de direcionar as ações também para tentar superar características limitantes, próprias da região, e com isso melhorar os resultados no tratamento do câncer infantil a médio e longo prazo.

Para tanto, deixa-se a sugestão de um trabalho, em longo prazo, com três frentes de ação: duas locais, na qual a primeira se daria pela implantação de um protocolo para registro (APÊNDICE F), à admissão dos pacientes de LLA no HOL, a fim de se organizar as informações e permitir que pesquisas futuras sejam realizadas com maior precisão e com dados fidedignos, além de facilitar à equipe de saúde assistente conhecer melhor o paciente, o perfil sócio-econômico e a história da doença de modo mais prático, refletindo possivelmente em melhores resultados na assistência. A segunda linha de ação seguiria o caminho da educação em saúde, com reuniões periódicas entre diferentes membros da equipe de saúde pediátrica do HOL e os familiares, nas quais ocorreriam palestras ou uso de recursos audiovisuais com o objetivo de esclarecer aos familiares sobre a doença, a evolução, o tratamento e a importância do apoio dos mesmos e da adesão que lhes será cobrada a partir de então. A terceira linha de ação corresponde a uma perspectiva mais ampla. Para ela, os outros tipos de câncer da infância também seriam incluídos. Sugere-se, então, uma metodologia semelhante a que foi utilizada no desenho da estratégia da Atenção Integrada às Doenças Prevalentes na Infância (AIDPI/OMS/OPAS/UNICEF, adotada pelo Ministério da Saúde, no Brasil, desde 1996, segundo Amaral e Paixão, 2004): treinamentos em massa para capacitação de profissionais da área de saúde, em especial da atenção básica, na região (inicialmente, um projeto-piloto restrito ao Estado do Pará), com o objetivo de lhes salientar a importância do diagnóstico precoce do câncer infantil e da correta tomada de decisões, a fim de não atrasar o diagnóstico e otimizar o início da assistência especializada, tendo em vista que já há limitações geográficas, sociais e infra-estruturais suficientes na região para incrementar o

atraso. O resultado disso: uma possível redução da morbi-mortalidade por câncer infantil (principalmente, LLA), na região. A partir dessa idéia e, dependendo dos resultados obtidos a médio e longo prazo, é possível que o câncer infantil possa ser também incluído entre os temas abordados no Programa de Assistência Integral à Saúde da Criança, do Ministério da Saúde.

## REFERÊNCIAS

- 1- AMARAL, J. J. F.; PAIXÃO, A. C. **AIDPI para o Ensino Médico: Atenção Integrada às Doenças Prevalentes na Infância.** Manual de Apoio. Organização Mundial da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde. 3ª ed, 2004.
- 2- APPELBAUM, F.R. As Leucemias. In: **MANUAL de Oncologia Clínica da UICC.** 8ª ed. São Paulo: Wiley; Fundação Oncocentro de São Paulo, 2006. p.693-719.
- 3- ARORA, R.S.; EDEN, T.; PIZER, B. **The problem of treatment abandonment in children from developing countries with cancer.** *Pediatr Blood Cancer*, v.49, p.941–6, 2007 *apud* MOSTERT, S. *et al.* Comparing childhood leukaemia treatment before and after the introduction of a parental education programme in Indonesia. **Arch Dis Child**, v.95, p.20–25, 2011.
- 4- ASTER, J. C. Doenças de Leucócitos, Linfonodos, Baço e Timo. In: KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. **Robbins & Cotran: Bases Patológicas das Doenças.** 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2010, p. 706-8.
- 5- BASSO, G.; CASE, C.; DELL'ORTO, M.C. Diagnosis and genetic subtypes of leukemia combining gene expression and flow cytometry. **Blood Cells, Molecules and Diseases.** N.39; p. 164-168, 2007.
- 6- BOROWITZ, M. J.; CHAN, J. K. C. Precursor lymphoid neoplasms. In: SWERDLOW, S. H. *et al.* (Org.) **WHO: Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.** 4ª ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2008, p. 167-178.
- 7- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). **O problema do câncer no Brasil: Epidemiologia dos tumores da criança e do adolescente.** Coordenação de Programas de Controle do Câncer. Rio de Janeiro, 4ª ed, 1997.
- 8- \_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. INCA. **Estimativa 2008: Incidência de câncer no Brasil.** Coordenação de Prevenção e Vigilância – Conprev/INCA. Rio de Janeiro, 2007. Acesso em 30 de abril de 2009. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>.

- 9- \_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Hospital do Câncer I. INCA. **Leucemia Aguda**. Serviço de Hematologia/INCA. Rio de Janeiro, 2009. Acesso em 01 de maio de 2009. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>.
- 10- \_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. INCA. **Doação de Medula Óssea: Perguntas e respostas sobre transplante de Medula Óssea**. Disponível em: [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?ID=125](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=125). Acesso em: 20 de julho de 2011.
- 11- CHOW, E. J. *et al.* Childhood cancer in relation to parental race and ethnicity. **Cancer**, p. 3045-53, jun. 2010.
- 12- CRIST, W. *et al.* **Current results of studies of immunophenotype. Age and leukocyte-based therapy for children with acute lymphoblastic leukemia**. *Leukemia*, v.6, p.162-6, 1992 *apud* LEITE, E. P. *et al.* 2007. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. **Rev Bras Saúde Matern Infant**, Recife, v.7, n.4, p. 413-21, out./dez., 2007.
- 13- CHRISTENSEN, M.S. *et al.* Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992-2001. **Br J Haematol**, v.131, n.1, p.50-8, 2005.
- 14- CORNELIS, M. *et al.* Impact of reduced chemotherapy treatment for good risk childhood acute lymphoblastic leukaemia on infectious morbidity. **British Journal of Haematology**, v.152, p.433-440, 2011.
- 15- CURADO, L.P.; VOTI, M.; SORTINO-RACHOU, A. M.. Cancer registration data and quality indicators in low and middle income countries: their interpretation and potential use for the improvement of cancer care. **Cancer Causes Control**, v.20, n.5, p.751-6, jul. 2009.
- 16- DAVIES, J. H. *et al.* Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. **Clinical Endocrinology**, v.63, n.1, p.1-9, 2005.
- 17- EDEN, T. Aetiology of childhood leukaemia. **Cancer Treat Rev**, p.01-12, 2010.
- 18- EINSIEDEL, H. G. *et al.* **Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87**. *J Clin Oncol*, v.23, p.7942-50, 2005 *apud* SOUZA, C. *et al.* Recidiva da leucemia linfoblástica na criança: experiência do serviço de hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG (1988-2005). **Rev Med Minas Gerais**, v.8, (4 supl 1), p. 55-62, 2008.

- 19- EPSTEIN, J.B.; SCHUBERT, M.M. **Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy**. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, v.88, n.3, p.:273-6, 1999 *apud* GORDÓN-NÚÑEZ, M.A. *et al.* Neutropenia e Mucosite Oral: Fatores de risco para Candidíase em crianças com câncer. **Rev Odontol Bras Central**, v.18, n.48, p.51-56, 2010.
- 20- FIGLIOLIA, S. L. C. **Fatores de risco para mucosite bucal em pacientes com leucemia linfóide aguda submetidos a diferentes protocolos de tratamento**. Bauru, 2006. 117f. Tese (Doutorado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo, 2006.
- 21- FREIFELD, A.G. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. **CID**, v.52, 2011.
- 22- GAYNON; P.S. *et al.* Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report. **Leukemia**, v. 24, n.2, p.285-97, 2010.
- 23- GOLDBERG, J.M. *et al.* Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. **J Clin Oncol**, v.21, n.19, p.3616-22, 2003.
- 24- GOLDMAN L. A.; AUSIELLO, D. Cecil textbook of Medicine. 22<sup>a</sup>ed. Philadelphia: Saunders. 193, p. 1161-6, 2004 *apud* BORDINHÃO, R.W. **Leucemia linfoblástica aguda recidivada tratada com Rituximab**: relato de caso e revisão de literatura. Florianópolis, 2007, 27 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007.
- 25- GORDÓN-NÚÑEZ, M. A. *et al.* Neutropenia e Mucosite Oral: Fatores de risco para Candidíase em crianças com câncer. **Rev Odontol Bras Central**, v.18, n.48, p.51-56, 2010.
- 26- HAFERLACH, T.; *et al.* Modern diagnostics in acute leukemias. **Crit. Rev. Oncol. Hematol.** V.2; N.56 (2); p. 223–234, 2005 *apud* BASSO, G.; CASE, C.; DELL'ORTO, M.C. Diagnosis and genetic subtypes of leukemia combining gene expression and flow cytometry. **Blood Cells, Molecules and Diseases**. N.39; p. 164-168, 2007.
- 27- HAMERSCHLACK, N. Leucemia: Fatores prognósticos e genética. **Jornal de Pediatria**, v.84, n.4 (Supl), 2008.
- 28- HAMERSHLAK, N. Leucemias. In: COATES, V.; BEZNOS, G.W.; FRANÇOSO, L.A. **Medicina do adolescente**. 2<sup>a</sup> ed. São Paulo: Sarvier. 2003, p.274-9 *apud*

HAMERSHLAK, N. Leucemia: fatores genéticos e prognósticos. **Jornal de Pediatria**. V.84, N.04, 2008.

29- HEINRICH, S. D. *et al.* The prognostic significance of the skeletal manifestations of acute lymphoblastic leukemia of childhood. **J Pediatr Orthop**, v.14, n.1, p.105-11, jan/fev, 1994.

30- HOELZER, D.; *et al.* **Acute lymphoblastic leukemia**. Hematology / The Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology. p.162-192, 2002 *apud* BORDINHÃO, R.W. **Leucemia linfoblástica aguda recidivada tratada com Rituximab**: relato de caso e revisão de literatura. Florianópolis, 2007, 27f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007.

31- HOFFBRAND, A.V. *et al.* **Fundamentos em Hematologia**. 4a edição. São Paulo: Artmed, 2004. 358 páginas.

32- HOWARD, S.C. *et al.* **Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area**. **JAMA**, v.291, p.2471–2475, 2004 *apud* MOSTERT, S. *et al.* Influence of Socioeconomic Status on Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment in Indonesia. **Pediatrics**, v.118, p.1600-e1606, 2011.

33- IKEUTI, P. S., *et al.* Dor óssea e sua relação na apresentação inicial da leucemia linfóide aguda. **Rev Bras Hematol Hemoter**, São José do Rio Preto, v.28, n.1, jan/mar, 2006.

34- INCA. **Diagnóstico precoce do câncer na criança e no adolescente**. Instituto Nacional do Câncer, Instituto Ronald McDonald, Ministério da Saúde. Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica. São Paulo: Coordenação de Educação do INCA. 2009, p. 01-117.

35- \_\_\_\_\_. **Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade**. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Rio de Janeiro: 2008.

36- KADAN-LOTTICK, N.S. *et al.*: Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. **JAMA**, v. 290, n.15, p.2008-14, 2003.

37- KAI, T. *et al.* Clinical and prognostic implications of bone lesions in childhood leukemia at diagnosis. **Leuk Lymphoma**, v.23, n.1-2, p.119-23, set.1996.

38- KARIMI, M. *et al.* The prevalence of signs and symptoms of childhood leukemia and lymphoma in Fars Province, Southern Iran. **Cancer Detection and Prevention**, v.32, p.178–183, 2008.

- 39- KULKARNI, K.P.; MARWAHA, R.K. Pattern and Implications of Therapy Abandonment in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v.11, p. 1439-1440, 2010.
- 40- LEITE, E. P. *et al.* 2007. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. **Rev Bras Saúde Matern Infant**, Recife, v.7, n.4, p. 413-21, out./dez., 2007.
- 41- LINABERY, A. M; ROSS, J. A.. Childhood and adolescent cancer survival in the US by race and ethnicity – diagnostic period 1975-1999. **Cancer**, v.113, n.9, p. 2575-96, nov. 2008.
- 42- LOOK, A.T. **Oncogenic transcription factors in the human acute leukemias**. Science. N.278; p.1059-1064, 1997 *apud* BASSO, G.; CASE, C.; DELL'ORTO, M.C. Diagnosis and genetic subtypes of leukemia combining gene expression and flow cytometry. **Blood Cells, Molecules and Diseases**, n.39; p. 164-168, 2007.
- 43- MALONEY, K.W. *et al.* Down syndrome childhood acute lymphoblastic leukemia has a unique spectrum of sentinel cytogenetic lesions that influences treatment outcome: a report from the Children's Oncology Group. **Blood**, v.116, n.7, p.1045-50, 2010.
- 44- MORICKE, A. *et al.* Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. **Klin PEDIATR**, v.217, n.6, p.310-20, 2005.
- 45- MOSTERT, S. *et al.* Influence of Socioeconomic Status on Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment in Indonesia. **Pediatrics**, v.118, p.1600-e1606, 2011.
- 46- \_\_\_\_\_ . Comparing childhood leukaemia treatment before and after the introduction of a parental education programme in Indonesia. **Arch Dis Child**, v.95, p.20–25, 2011.
- 47- NCI. **General Information About Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)**. NATIONAL CANCER INSTITUTE, USA. 15 de julho 2011. Disponível em: <http://www.cancer.gov>. Acesso em: 20 de julho de 2011.
- 48- NGUYEN, K. *et al.* Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. **Leukemia**, v.22, n.12, p.2142-50, 2008.
- 49- OLIVEIRA, M. S. P. *et al.* Development and perspective of current Brazilian studies on the epidemiology of childhood leukemia. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**. V.42, p.121-5, 2009.

- 50- \_\_\_\_\_. Biological diversity variations of pediatric acute leukemia in Brazil: contribution of immunophenotypic profiles to epidemiological studies. *Rev Bras Hematol Hemoter*. V.27, p. 21-6, 2005 *apud* LEITE, E.P.; *et al.* Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. **Rev Bras Saúde Materno Infantil**. Recife. V.7, n.4, p.413-421, out. / dez. de 2007.
- 51- OMS. Iron Deficiency Anaemia. **Assessment, Prevention and Control: A guide for programme managers**. World Health Organization, 2001.
- 52- OZTÜRKMEN, S. *et al.* Delayed diagnosis of acute leukemia in a patient with bone pain and fracture. **Turk J Pediatr**, v.52, n.5, p.552-5, set/out, 2010.
- 53- PEIXOTO, F. A Amazônia em números. **BBC Brasil**, jul. 2009. Disponível em: [http://www.bbc.co.uk/portuguese/noticias/2009/07/090722\\_amazonia\\_numeros\\_fbdtd.shtml](http://www.bbc.co.uk/portuguese/noticias/2009/07/090722_amazonia_numeros_fbdtd.shtml). Acesso em 09 de agosto de 2011.
- 54- PIETERS, R. *et al.* A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. **Lancet**, v.370, n.9583, p.240-50, 2007.
- 55- PIMENTA, J R. *et al.* **Color and genomic ancestry in Brazilians: A study with forensic microsatellites**. *Hum Hered*, v.62, p.190–195, 2006 *apud* REIS, R.S. *et al.* Childhood Leukemia Incidence in Brazil According to Different Geographical Regions. **Pediatr Blood Cancer**, v.56, p.58-64, 2011.
- 56- PUI, C.; ROBISON, L. L.; LOOK, A. T. Acute Lymphoblastic Leukemia – a review. **Lancet**, v. 371, p.1030-43, 2008.
- 57- PUI, C.; EVANS, W.E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. **N Engl J Med**, v.354, n.2, p. 166-78, 2006.
- 58- \_\_\_\_\_. Acute lymphoblastic leukemia. **N Engl J Med**. N.339, p. 605-15, 1998 *apud* HAMERSHLAK, N. Leucemia: fatores genéticos e prognósticos. **Jornal de Pediatria**. V.84, N.04, 2008.
- 59- \_\_\_\_\_; JEHA, S. **New therapeutic strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia**. *Nature reviews*. V. 6; N. 2; p. 149-65; fev., 2007 *apud* BORDINHÃO, R.W. **Leucemia linfoblástica aguda recidivada tratada com Rituximab: relato de caso e revisão de literatura**. Florianópolis, 2007, 27f. Trabalho de Conclusão de

Curso (Graduação em Medicina) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007.

60- PUI, C.; *et al.* Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**, v.24, n.2, p.371-82, 2010.

61- \_\_\_\_\_. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. **N Engl J Med**, v.360, n.26, p.2730-41, 2009.

62- \_\_\_\_\_. Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia. **J Clin Oncol**, v.17, n.3, p.: 818-24, 1999.

63- \_\_\_\_\_. Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children. **JAMA**, v. 290, n.15, p.2001-7, 2003.

64- \_\_\_\_\_. Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. **J Clin Oncol**, v.29, n.4, p.386-91, 2011.

65- \_\_\_\_\_. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. **Lancet Oncol**, v.9, n.3, p.257-68, 2008.

66- PULLEN *et al.* **Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphoblastic leukemia (ALL), as compared to those with B-precursor ALL.** A Pediatric Oncology Group (POG) Group. *Leukemia*, v. 13, p. 1696-707, 1999 *apud* HAMERSHLAK, N. Leucemia: fatores genéticos e prognósticos. **Jornal de Pediatria**, n.84, n.04, 2008.

67- REIS, R. S. *et al.* Childhood leukemia incidence in Brazil according to different geographical regions. **Pediatr Blood Cancer**, v. 56, p.58-64, 2011.

68- RIBEIRO, R. **Leucemia linfóide aguda na infância e adolescência.** In: ZAGO, M.A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R.; eds. Hematologia: fundamentos e práticas. São Paulo: Atheneu, p.487-518, 2001 *apud* OLIVEIRA, B.M.; DINIZ, M.S.; VIANA, M.B. **Leucemias Agudas na Infância.** *Rev Med Minas Gerais*, v.14, n.1, p. 33-39, 2004.

69- ROBISON, L.; ROSS, J. **Epidemiology of leukaemias and lymphomas in childhood.** In *Bailliere's Clinical Paediatrics*. WB Saunders Co, p. 639- 657, London, 1995 *apud* SMITH, M.A. *et al.* Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. **National Cancer Institut**, n. 99, p. 17-34, 2011.

70- SAARILAHTI, K. *et al.* **Comparison of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation-induced mucositis: a double-blind prospective randomized phase III study.** *Int J Radiat Oncol Biol Phy*, v.54, n.2, p.479-85, 2002 *apud* GORDÓN-NÚÑEZ, M.A. *et al.* Neutropenia e Mucosite

- Oral: Fatores de risco para Candidíase em crianças com câncer. **Rev Odontol Bras Central**, v.18, n.48, p.51-56, 2010.
- 71- SALZER, W.L. *et al.* Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. **Leukemia**, v. 24, n.2, p.355-70, 2010.
- 72- SCHULTZ, K.R. *et al.* Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). **Blood**, v.109, n.3, p.926-35, 2007.
- 73- SIEGEL, R. *et al.* Cancer statistic, 2011: The Impact of Eliminating Socioeconomic and Racial Disparities on Premature Cancer Deaths. **CA Cancer J Clin**, v. 61, p. 212-236, 2011.
- 74- SILVA, L.; BUSSOLOTI FILHO, I. Avaliação dos fatores de risco para mucosite oral em um grupo de pacientes sob terapia de transplante de medula. **Acta ORL**, São Paulo, v.25 n.2, p. 89-172, abr/mai/jun, 2007.
- 75- SINIGAGLIA, R. *et al.* Musculoskeletal manifestations in pediatric acute leukemia. **J Pediatr Orthop**, v.28, n.1, p.:20-8, jan/fev, 2008.
- 76- SIRVENT, N. *et al.* Overt testicular disease (OTD) at diagnosis is not associated with a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the EORTC CLG Study 58881. **Pediatr Blood Cancer**, v.49, n.3, p.344-8, 2007.
- 77- SMITH, M.A. *et al.* Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. **J Clin Oncol**, v.28, n.15, p.2625-34, 2010.
- 78- \_\_\_\_\_. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. **National Cancer Institut**, n. 99, p. 17-34, 2011.
- 79- \_\_\_\_\_. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. **J Clin Oncol**, v.14, n.1, p.18-24, 1996.
- 80- SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA. **Resolução RDC nº 129**, de 24 de maio de 2004, Publicada no D.O.U. de 25/05/2004. Disponível em: <http://www.sbh.com.br>. Acesso em: 10 julho 2011.
- 81- SONIS, S.T. *et al.* **Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters.** *Oral Oncology*, v.36, n.4, p.373-81, 2000 *apud* GORDÓN-NÚÑEZ, M.A. *et al.* Neutropenia e Mucosite Oral: Fatores de risco para Candidíase em crianças com câncer. **Rev Odontol Bras Central**, v.18, n.48, p.51-56, 2010.

- 82- SOUZA, C. *et al.* Recidiva da leucemia linfoblástica na criança: experiência do serviço de hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG (1988-2005). **Rev Med Minas Gerais**, v.8, (4 supl 1), p. 55-62, 2008.
- 83- SOUZA, M. P.; COLTURATO, V. A. R. Leucemia Linfoblástica Aguda. In: **Tratado de Clínica Médica**. LOPES, A. C. (Org.). 2ª ed. São Paulo: Rocca, v.02, p. 2094 – 2109, 2009.
- 84- SWERDLOW, S.H. *et al.* **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. 4 ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008.
- 85- THORN, I. *et al.* Minimal residual disease assessment in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a Swedish multi-centre study comparing real-time polymerase chain reaction and multicolour flow cytometry. **British Journal of Haematology**, v.152, p.743–753, 2011.
- 86- UDERZO, C.; *et al.* Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia after the first relapse: curative strategies. **Haematologica**. Itália, v.86, n.01, p.1-7, 2001.
- 87- VAITKEVICIENW, G. *et al.* High white blood cell count at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia: biological background and prognostic impact. Results from the NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies. **European Journal of Haematology**. V.86, p. 38-46, 2009.
- 88- VEERMAN, A.J. *et al.* Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997-2004). **Lancet Oncol**, v.10, n.10, p.957-66, 2009.
- 89- VIANA, M.B. *et al.* **Nutritional and socio-economic status status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia**. *Haematologica*, v.86, p.113–120, 2001 *apud* MOSTERT, S. *et al.* Influence of Socioeconomic Status on Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment in Indonesia. **Pediatrics**, v.118, p.1600-e1606, 2011.
- 90- USCS. United States Cancer Statistics: 1999–2007 – **Incidence and Mortality Web-based Report**. Cancer Statistics Working Group. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Cancer Institute, North American Association of Central Cancer Registries. Atlanta (GA), 2010. Disponível em: <http://www.cdc.gov/uscs>. Acesso em 15 de julho de 2011.
- 91- WU, S. *et al.* **Levels of the soluble, 55-kilodalton isoform of tumor necrosis factor receptor in bone marrow are correlated with the clinical outcome of children with acute lymphoblastic leukemia in first recurrence**. *Cancer*, v.98, p.625-31, 2003 *apud* SOUZA, C. *et al.* Recidiva da leucemia linfoblástica na criança: experiência do serviço de hematologia do

Hospital das Clínicas da UFMG (1988-2005). **Rev Med Minas Gerais**, v.8, (4 supl 1), p. 55-62, 2008.



12.2. HISTÓRIA DE QUIMIOTERAPIA PRÉVIA: ( ) sim ( ) não

12.3. HISTÓRIA DE RADIOTERAPIA PRÉVIA: ( ) sim ( ) não

**13. PROCEDÊNCIA DO CASO (Hospital, Unidade Básica de Saúde, PSF, Centro de Referência):** \_\_\_\_\_

**14. SINAIS E SINTOMAS PRESENTES:**

14.1 AO DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_

14.2 À ADMISSÃO: \_\_\_\_\_

**15. TEMPO DESPENDIDO (EM DIAS) ENTRE O INÍCIO DOS SINTOMAS E:**

15.1 O DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_

15.2 A ADMISSÃO: \_\_\_\_\_

**16. HOUVE AVALIAÇÃO DE ENVOLVIMENTO DO SNC E/OU DE TESTÍCULOS NA OCASIÃO DO DIAGNÓSTICO?**

( ) sim, SNC e Testículos;

( ) sim, mas apenas Testículos;

( ) sim, mas apenas SNC;

( ) não.

**17. AVALIAÇÃO LABORATORIAL NA ADMISSÃO DO PACIENTE:**

17.1. LEUCOMETRIA INICIAL: \_\_\_\_\_

17.2. CONTAGEM DE BLASTOS PERIFÉRICOS (%): \_\_\_\_\_

17.3. ERITROGRAMA INICIAL:

**17.3.1. Hemoglobina:** \_\_\_\_\_

**17.3.2. Hematócrito:** \_\_\_\_\_

17.4. PLAQUETOGRAMA INICIAL: \_\_\_\_\_

17.5. MIELOGRAMA (contagem de Blastos %): \_\_\_\_\_

**18. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL AO DIAGNÓSTICO:**

18.1. PESO (Kg): \_\_\_\_\_

18.2. ALTURA (m): \_\_\_\_\_

**19. TIPO LEUCÊMICO:**

19.1. CLASSIFICAÇÃO DO SISTEMA FAB:

( ) L1

( ) L2

( ) L3

( ) Não informado

## 19.2. IMUNOFENOTIPAGEM:

Linhagem B                       Linhagem T  Não informado

## 19.3. SUBTIPO IMUNOFENOTÍPICO:

pró-B    pré-B    B comum    B maduro    de células T  Não informado

**20. TRATAMENTO:** Protocolo\_\_\_\_\_

20.1. MUDANÇA DE PROTOCOLO DURANTE O TRATAMENTO:  sim  não

**20.1.1. Em caso afirmativo, qual? quando?**\_\_\_\_\_

20.2. INCLUSÃO DE PREVENÇÃO OU DE INTERVENÇÃO DA DOENÇA NO SNC (QUIMIOTERAPIA INTRATECAL):       sim  não

20.3. FALTA DE MEDICAMENTO(S) EM ALGUMA FASE DO TRATAMENTO?

sim       não

**20.3.1. Em caso afirmativo, quando?**\_\_\_\_\_

20.4. HOUVE FALTA A CONSULTAS DURANTE O TRATAMENTO?  sim  não

**20.4.1. Em caso afirmativo, quando?**\_\_\_\_\_

20.5. HOUVE FALTA A SESSÕES DE QUIMIOTERAPIA DURANTE O TRATAMENTO?

sim  não

**20.4.1. Em caso afirmativo, quando?**\_\_\_\_\_

20.6. HOUVE FALTA A REALIZAÇÃO DE EXAMES DURANTE O TRATAMENTO?

sim  não

**20.4.1. Em caso afirmativo, quando?**\_\_\_\_\_

20.7. HOUVE NEGLIGÊNCIA FAMILIAR A ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS?

sim  não

**20.4.1. Em caso afirmativo, quando?**\_\_\_\_\_

20.8. DURAÇÃO TOTAL DO TRATAMENTO DA LLA? \_\_\_\_\_meses / semanas.

20.9. REALIZAÇÃO DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA:  sim  não

20.10. HOUVE MUDANÇA DO LOCAL DE TRATAMENTO?  sim  não

20.11. HOUVE DESITÊNCIA DO TRATAMENTO?  sim  não

**21. CO-MORBIDADES AO DIAGNÓSTICO:**  sim  não

21.1 EM CASO AFIRMATIVO, QUAL (S)?\_\_\_\_\_

21.2. PRESENÇA DE MALFORMAÇÕES: ( ) sim ( ) não

**21.2.1. Em caso afirmativo, qual (s)?** \_\_\_\_\_

21.3. SÍNDROMES CONGÊNITAS QUE INTERFIRAM NO PROGNÓSTICO: ( ) sim ( ) não

**21.3.1. Em caso afirmativo, qual (s)?** \_\_\_\_\_

21.4. PRESENÇA DE ANORMALIDADES GENÉTICAS HEREDITÁRIAS: ( ) sim ( ) não

**21.4.1. Em caso afirmativo, qual (s)?** \_\_\_\_\_

**22. CO-MORBIDADES DURANTE O TRATAMENTO DA LLA:** ( ) sim ( ) não

22.1 EM CASO AFIRMATIVO, QUAL (S)? \_\_\_\_\_

**23. INTERNAÇÕES DURANTE O TRATAMENTO (DATA/MOTIVO):**

1ª INTERNAÇÃO: \_\_\_\_\_

2ª INTERNAÇÃO: \_\_\_\_\_

3ª INTERNAÇÃO: \_\_\_\_\_

4ª INTERNAÇÃO: \_\_\_\_\_

5ª INTERNAÇÃO: \_\_\_\_\_

**24. RECAÍDAS DURANTE O TRATAMENTO:** ( ) sim ( ) não

24.1. EM CASO AFIRMATIVO, QUANDO?

1ª Recaída: \_\_\_\_\_

2ª Recaída: \_\_\_\_\_

3ª Recaída: \_\_\_\_\_

**25. EXAME DE RASTREAMENTO PARA DETECÇÃO DE DRM:** ( ) sim ( ) não

25.5. QUAL? \_\_\_\_\_

**26. ÓBITO:** ( ) sim ( ) não

26.1. EM CASO AFIRMATIVO, QUAL A CAUSA?

( ) complicações da doença. Quais? \_\_\_\_\_

( ) Co-morbidades. Quais? \_\_\_\_\_

( ) Causas externas. Quais? \_\_\_\_\_

**APÊNDICE B – FICHA SISTEMÁTICA PARA COLETA DE DADOS DE SEGMENTO NO PERÍODO PÓS-TRATAMENTO**

• **Nº REGISTRO PRONTUÁRIO:** \_\_\_\_\_

**ETAPA CORRESPONDENTE DO SEGMENTO:**

( ) 1ª ETAPA – mês I / II de segmento; ( ) 4ª ETAPA – mês VII / VIII de segmento;

( ) 2ª ETAPA – mês III / IV de segmento; ( ) 5ª ETAPA – mês IX / X de segmento;

( ) 3ª ETAPA – mês V / VI de segmento. ( ) 6ª ETAPA – mês XI / XII de segmento.

**1. DATA DA COLETA DE DADOS:** \_\_\_\_\_

**2. ESTADO CLÍNICO ATUAL DO PACIENTE:**

( ) Sob controle: remissão clínica e morfológica completas, sem sinais laboratoriais da doença;

( ) Recidiva: re-manifestação da LLA;

**2.1. EM CASO DE RECIDIVA:**

**2.1.1. Quanto tempo após o término do 1º tratamento?** (em meses ou semanas) \_\_\_\_\_

**2.1.2. Quantidade de recaídas:** \_\_\_\_\_

**3. ÓBITO:** ( ) sim ( ) não

**3.1. EM CASO AFIRMATIVO, QUAL A CAUSA?**

( ) complicações da doença. Quais? \_\_\_\_\_

( ) Co-morbidades. Quais? \_\_\_\_\_

( ) Causas externas. Quais? \_\_\_\_\_

**4. REALIZAÇÃO DE EXAME DE RASTREAMENTO PARA DETECÇÃO DE DRM:**

( ) sim ( ) não

**5. DADOS DO ÚLTIMO EXAME CLÍNICO:**

( ) Bom estado geral;

( ) Surgimento de co-morbidades. Quais? \_\_\_\_\_

**6. DADOS LABORATORIAIS RECENTES E/OU DE EXAMES COMPLEMENTARES:**

LEUCOMETRIA: \_\_\_\_\_ CONTAGEM DE BLASTOS PERIFÉRICOS: \_\_\_\_\_

PLAQUETOGRAMA: \_\_\_\_\_ MIELOGRAMA - % de Blastos (se houver): \_\_\_\_\_

ERITROGRAMA: **Hemoglobina:** \_\_\_\_\_ **Hematócrito:** \_\_\_\_\_

**APÊNDICE C – FICHA SISTEMÁTICA COM DESCRIÇÃO DO QUADRO CLÍNICO FINAL DOS PACIENTES CUJO TRATAMENTO ULTRAPASSOU 36 MESES.**

• **Nº REGISTRO PRONTUÁRIO:** \_\_\_\_\_

**1. DATA DA COLETA DE DADOS:** \_\_\_\_\_

**2. ESTADO CLÍNICO ATUAL DO PACIENTE:**

- ( ) Tratamento em seqüência à primeira remissão clínica completa;  
 ( ) Tratamento de 1ª recaída: re-manifestação da LLA durante tratamento;  
 ( ) Tratamento de 2ª recaída: re-manifestação da LLA durante tratamento;  
 ( ) Tratamento de recaída em SNC ocorrida durante tratamento;  
 ( ) Tratamento de recaída em testículo ocorrida durante tratamento.

2.1. EM CASO DE RECAÍDA:

**2.1.1. Quanto tempo após o término do 1º tratamento?** (em meses/semanas) \_\_\_\_\_

**2.1.2. Quantidade de recaídas:** \_\_\_\_\_

**3. SURGIMENTO DE CO-MORBIDADES:** ( ) sim ( ) não

3.1 EM CASO AFIRMATIVO, QUAL(IS) / QUANDO? \_\_\_\_\_

**4. ÓBITO:** ( ) sim ( ) não

4.1. EM CASO AFIRMATIVO, QUAL A CAUSA?

( ) complicações da doença. Quais? \_\_\_\_\_

( ) Co-morbidades. Quais? \_\_\_\_\_

( ) Causas externas. Quais? \_\_\_\_\_

**5. 6. DADOS DO ÚLTIMO EXAME CLÍNICO:**

( ) Bom estado geral;

( ) Surgimento de co-morbidades. Quais? \_\_\_\_\_

**6. DADOS LABORATORIAIS RECENTES E/OU DE EXAMES COMPLEMENTARES:**

LEUCOMETRIA: \_\_\_\_\_ CONTAGEM DE BLASTOS PERIFÉRICOS: \_\_\_\_\_

PLAQUETOGAMA: \_\_\_\_\_ MIELOGRAMA - % de Blastos (se houver): \_\_\_\_\_

ERITROGRAMA: **Hemoglobina:** \_\_\_\_\_ **Hematócrito:** \_\_\_\_\_

**APÊNDICE E – TERMO DE COMPROMISSO DOS PESQUISADORES**

TÍTULO DO PROJETO: LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA INFANTIL NO PECULIAR CONTEXTO AMAZÔNICO.

ORIENTADOR (A): Rita de Cassia Mousinho Ribeiro

CO-ORIENTADOR (A): Rita de Cassia Matos Carneiro

PESQUISADORES: Luciana Corrêa de Sena Cajado e Natália Herculano da Silva.

Os pesquisadores do projeto acima identificados assumem o compromisso de:

- 01. Preservar a privacidade dos sujeitos da pesquisa cujos dados serão coletados.**
- 02. Que as informações serão utilizadas única e exclusivamente à execução do projeto em questão;**
- 03. Que as informações somente serão divulgadas de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o sujeito da pesquisa.**
- 04. Que serão respeitadas todas as normas da Resolução 196/96 e suas complementares na execução deste projeto.**

**Nomes e Assinaturas de todos os pesquisadores participantes:**

Luciana Corrêa de Sena Cajado \_\_\_\_\_

Natália Herculano da Silva \_\_\_\_\_

Belém, 16 de agosto de 2011.

## APÊNDICE F - PROTOCOLO DE ADMISSÃO

### HOSPITAL OPHIR LOYOLA

#### SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

- Todos os itens listados são de preenchimento obrigatório no momento da admissão no paciente mesmo que algumas das informações já tenham sido referidas em outra folha deste registro.

Nome: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Escolaridade: \_\_\_\_\_

Raça/cor/etnia (Auto-declarada) : \_\_\_\_\_ Procedência (Município): \_\_\_\_\_

Naturalidade (Estado): \_\_\_\_\_ ( ) Zona Rural ( ) Zona Urbana

Mãe: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Ocupação: \_\_\_\_\_

Escolaridade da mãe:

( ) Ens. Fundamental incom.

( ) Ens. Médio comp.

( ) Ens. Fundamental comp.

( ) Ens. Superior incompleto

( ) Ens. Médio incomp.

( ) Ens. Superior completo

Pai: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Ocupação: \_\_\_\_\_

Escolaridade do pai:

( ) Ens. Fundamental incom.

( ) Ens. Médio comp.

( ) Ens. Fundamental comp.

( ) Ens. Superior incompleto

( ) Ens. Médio incomp.

( ) Ens. Superior completo

Nome do responsável: \_\_\_\_\_

Numero de co-habitantes no domicílio: \_\_\_\_\_

Renda mensal familiar (em reais): R\$ \_\_\_\_\_

Assistência médica familiar: ( ) SUS ( ) Convênio ( ) Particular

Recebimento de auxílios: ( ) Benefício ( ) TFD ( ) Não recebe ( ) Outros. Qual? \_\_\_\_\_

Antecedentes mórbidos pessoais (infecções, internações, vacinas, transfusões, cirurgias, alergias...):

---

---

---

---

Antecedentes mórbidos familiares: \_\_\_\_\_

---

---

---

Período de início dos sinais e sintomas: \_\_\_\_\_

Tempo de evolução: \_\_\_\_\_

Historia da doença atual: \_\_\_\_\_

---

---

---

---

Ao exame físico: \_\_\_\_\_

---

---

---

---

Avaliação Nutricional: Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_

Hipótese diagnóstica: \_\_\_\_\_

Conduta inicial: \_\_\_\_\_

---

---

---