

PREVALÊNCIA DE LEUCEMIAS E ASSOCIAÇÃO COM FATORES DE RISCO EM UM HOSPITAL PEDIÁTRICO NO SUL DO BRASIL

Bárbara Magagnin Moreira¹, Tanara Arenhart², Simone Moreira Soares³, Deli Araújo⁴

Centro Universitário - Católica de Santa Catarina

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo analisar os casos de leucemias mais prevalentes entre 2008 a 2015 em um hospital pediátrico no sul do Brasil e correlacionar as leucemias com possíveis fatores de risco. Portanto, foi realizada uma pesquisa descritiva, quantitativa e retrospectiva, onde os pacientes inclusos tinham entre 0 e 17 anos, eram portadores de leucemia e foram tratados no período de janeiro de 2008 a março de 2015 no setor de oncologia pediátrica de um centro de referência estadual, totalizando 96 casos. Após a análise estatística, verificou-se que a Leucemia Linfóide Aguda foi o tipo de leucemia mais frequente, correspondendo a 73,96% dos casos, sendo o sexo masculino mais acometido (61,97%), com um pico de prevalência entre 2 a 5 anos de idade (39,45%) e raça branca (91,55%). A Leucemia Mielóide Aguda foi a segunda mais prevalente, representando 23,96% dos casos, também acometendo mais o sexo masculino (52,17%) e com a maioria dos pacientes de raça branca (91,30%). Na Leucemia Linfóide, 69,01% dos pacientes sobreviveram e 30,99% foram a óbito e o fator de risco mais significativo para o óbito foi o índice de recidiva ($p = 0,000$). Na Leucemia Mielóide, 52,17% dos pacientes permaneceram vivos e 47,83% foram a óbito, sendo a imunofenotipagem um fator prognóstico relevante para o óbito ($p = 0,017$). Portanto, concluiu-se que a Leucemia Linfóide Aguda acomete a grande maioria dos pacientes infantis, porém, a Leucemia Mielóide possui uma progressão mais rápida e leva os pacientes a óbito em um menor período de tempo. Na Leucemia Linfóide, o fator determinante para o óbito foi a recidiva da doença, e na Mielóide, os piores prognósticos foram representados pela LMA-M0, M2 e M5.

Palavras-chave: Leucemias pediátricas; Leucemia linfóide aguda; Leucemia mielóide aguda.

¹ E-mail: barbara.moreira@catolicasc.org.br: Endereço para currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1133521204278599>

² E-mail: tanara.arenhart@catolicasc.org.br: Endereço para currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9510446675255508>

³ E-mail: simone.moreira@catolicasc.org.br: Endereço para currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8935505900917258>

⁴ E-mail: deli.araujo@catolicasc.org.br: Endereço para currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5754413873836451>



PREVALENCE OF LEUKEMIA AND ASSOCIATION WITH RISK FACTORS IN A PEDIATRIC HOSPITAL IN SOUTHERN BRAZIL

ABSTRACT

The present study had the objective to analyze the most prevalent leukemias between 2008 and 2015 in a pediatric hospital in southern Brazil and correlate it with possible risk factors. Therefore, it was realized a descriptive, quantitative and retrospective research, where patients included were between 0 and 17 years, with leukemia, treated in the period of January 2008 to March 2015 in a pediatric oncology unit of a state reference center, totalizing 96 cases. After the statistical analysis, it was found that the Acute Lymphoid Leukemia was the most frequent pediatric leukemia, corresponding to 73.96% of the cases, with a prevalence in males (61.97%), more common in the age group of 2 to 5 years old (39.45%) and with a prevalence in the white race (91.55%). The Acute Myeloid Leukemia was the second most frequent leukemia, corresponding to 23.96% of the cases, also with a prevalence in males (52.17%) and with most Caucasian patients (91.30%). In the Lymphoid Leukemia, 69.01% of patients survived and 30.99% died, and the most significant risk factor for death was the disease's recurrence rate ($p = 0,000$). In the Myeloid Leukemia, 52.17% of patients remained alive and 47.83% died, being the immunophenotyping relevant to the death ($p = 0,017$). Therefore, it was concluded that the Lymphoid Leukemia affects most of pediatric patients, however, the Myeloid Leukemia has a faster progression and leads patients to death in a shorter period of time. In the Lymphoid Leukemia, the determinant factor for death was the relapse of the disease, and in the Myeloid, the worst prognosis were represented by AML-M0, M2 and M5.

Keywords: Pediatric leukemias; Acute Lymphoid Leukemia; Acute Myeloid Leukemia.

1 INTRODUÇÃO

A leucemia representa um grupo de doenças caracterizadas pela produção anormal de células imaturas na medula óssea e no sangue, sendo essas células responsáveis por alterações sanguíneas, tais como: anemia, neutropenia e trombocitopenia (HOFFBRAND; MOSS, 2013). Esta patologia pode se manifestar na forma de Leucemia Mielóide Aguda (LMA), Leucemia Linfóide Aguda (LLA), Leucemia Mielóide Crônica (LMC) ou Leucemia Linfóide Crônica (LLC) (HAMERSCHLAK, 2008).

Conforme o *National Cancer Institute* (NCI), a LLA é considerada o câncer mais comum em crianças, representando 25% dos cânceres diagnosticados em crianças menores de 15 anos. Em relação à LLA infantil, ela apresenta um pico de incidência entre os 2 e 5 anos de idade (PUI; EWANS, 2006), e é mais comum na raça branca, com uma discreta predominância no sexo masculino (MELO, 2008).

A avaliação da incidência dos subtipos de leucemias no mundo tem mostrado variações importantes em relação à distribuição geográfica, sexo,

idade e grupos étnicos ou raciais, sugerindo que possam existir diferentes fatores etiológicos envolvidos (GROVES; LINET; DEVESA, 2007). Segundo Stiller (2008), essas variações estão relacionadas com os indicadores socioeconômicos da população, as tendências temporais, etnias, e outras variáveis associadas com os fatores ambientais.

No município de Joinville e região, são escassos os estudos que focalizam a natureza dos fatores prognósticos envolvidos no desenvolvimento das leucemias pediátricas. Diante desse contexto, a presente pesquisa teve como principal objetivo realizar um estudo clínico-epidemiológico por meio do levantamento de dados de pacientes acometidos pela leucemia entre Janeiro de 2008 a Março de 2015 no hospital infantil Jeser Amarante Faria, caracterizando o perfil epidemiológico e identificando os fatores de risco que influenciaram na sobrevida dos pacientes.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

As leucemias compõem um grupo heterogêneo de neoplasias que afetam as células-tronco hematopoiéticas e diferem entre si com relação à linhagem celular comprometida, apresentação clínica, curso e resposta à terapia (OLIVEIRA; DINIZ; VIANA, 2004). Posteriormente, a patogenia pode evoluir para infiltração de órgãos, como o fígado, baço, linfonodos, meninges, cérebro ou pele (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Elas são divididas em agudas e crônicas, podendo ser ambas mielóides e linfocíticas. Células mielóides são aquelas que darão origem aos eritrócitos, neutrófilos, monócitos, basófilos, eosinófilos e plaquetas, enquanto que as células linfóides darão origem aos linfócitos. Assim, os principais tipos de leucemias são: LMA, LLA, LMC e LLC (HAMERSCHLAK, 2012).

O tipo de câncer infantojuvenil mais comum na maioria das populações é a leucemia, representando cerca de 25 a 35% dos casos (INCA, 2014). Entre as leucemias infantis, constata-se que a LLA é a mais comum, correspondendo a 23% dos cânceres, sendo que a LMA caracteriza o segundo tipo mais frequente, ocorrendo numa taxa de 1/5 da LLA (INCA, 2008).

Além das leucemias agudas, sabe-se que a Leucemia Mielomonocítica Juvenil (LMMJ) também pode acometer pacientes infantis, sendo ela uma doença rara, que compreende de 2 a 3% de todas as leucemias pediátricas (SIDDIQUI; HANIF, 2008).

2.1 LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA

A Leucemia Linfóide Aguda é uma neoplasia maligna, caracterizada pelo acúmulo de células linfóides imaturas na medula óssea, sendo que os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes são resultantes de graus variáveis de anemia, neutropenia, trombocitopenia e infiltração dos tecidos por células leucêmicas (KEBRIAEL; ANASTASI; LARSON, 2002). Por outro lado, verifica-se também que podem ocorrer casos de hiperleucocitose na LLA, com uma variação de 10 a 30% (LONGO, 2015).

Tais células tornam-se numerosas rapidamente, e esse clone neoplásico pode derivar-se de uma célula pré-T ou B precoce, de uma célula pré-T ou B, ou

até mesmo de um linfócito B que assume características de blasto. Verifica-se que em 80% da LLA, a neoplasia origina-se da linhagem dos linfócitos B. Nos outros 20%, a linhagem das células T é a fonte da neoplasia. Vale ressaltar que essa leucemia não é hereditária, e sim adquirida (LORENZI, 2006).

As LLAs são classificadas em linhagens T e B, de acordo com as características imunofenotípicas dos linfoblastos. É importante ressaltar que a classificação é realizada através do exame de imunofenotipagem, que permite estabelecer uma classificação imunológica de acordo com o grau de diferenciação B ou T das células leucêmicas. Dessa forma, sabe-se que a leucemia linfocítica aguda tipo T (LLA-T) frequentemente pode causar organomegalia, e na infância tem pior prognóstico do que a leucemia linfocítica aguda tipo B (LLA-B), requerendo terapia mais agressiva (SILVEIRA; ARRAES, 2008).

Em relação à epidemiologia, sabe-se que a LLA é a doença maligna mais comum em crianças menores de 15 anos, representando 25% dos casos nessa faixa etária. Um pico de incidência é observado em crianças entre 2 a 5 anos, sendo que a incidência nessa idade é aproximadamente quatro vezes maior do que em outras faixas etárias infantis (NCI, 2013). Posteriormente, a incidência volta a aumentar após os 60 anos, com um pior prognóstico clínico.

Portanto, trata-se de uma doença rapidamente progressiva, que necessita de urgência no tratamento, apesar de curável (PUI; EWANS, 2006). Verifica-se também que ela é mais comum na raça branca, com uma discreta predominância no sexo masculino (57%) (MELO, 2008). Corroborando com esses dados, a literatura mostra que os casos de LLA são cerca de duas vezes mais frequentes na população pediátrica branca masculina, quando comparada com a população pediátrica negra masculina (ROBINSON, 2011). Além disso, existe uma maior frequência da doença em países industrializados e em áreas urbanas (LEITE et al., 2007).

2.2 LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA

A Leucemia Mielóide Aguda é um grupo heterogêneo de doenças clonais do tecido hematopoiético, caracterizado pela proliferação anormal de células progenitoras da linhagem mielóide (mieloblastos) (FERRARA, 2004; LÖWENBERG, 2001), sendo que o processo neoplásico que dá origem ao clone leucêmico pode surgir em qualquer estágio do desenvolvimento celular, ou seja, em qualquer fase da hematopoese (LUSIS, 2000).

Essa leucemia afeta a produção de células sanguíneas maduras normais, ocasionando sua diminuição e conseqüente substituição do tecido normal. Por conta disso, a infiltração dessas células mutantes na medula acarreta no aparecimento de anemia, plaquetopenia e neutropenia (FERRARA, 2004; LÖWENBERG, 2001).

As leucemias são classificadas com base no tipo celular envolvido e no estado de maturidade das células leucêmicas. Em 1985, de acordo com o sistema de classificação FAB, as LMA foram morfológicamente subclassificadas em oito tipos: M0 (sem diferenciação morfológica); M1 (com mínima diferenciação morfológica); M2 (com diferenciação e com componente monocítico < 20%); M3 (promielocítica hipergranular); M4 (mielomonocítica e

com células monocíticas $\geq 20\%$); M5 (monocítica e com $\geq 20\%$ de células); M6 (eritroleucemia); e M7 (megacarioblástica) (YAMAMOTO, 2000; LUSIS, 2000).

Porém, a classificação FAB está em desuso, e no ano de 1997, foi substituída pela classificação do WHO (CHESON et al., 2003). Na terceira edição do documento intitulado *Internacional Classification of Diseases for Oncology*, publicada em 2013 pelo WHO foi determinado que a subclassificação atual da LMA apresenta recomendações atualizadas e modificadas dos critérios diagnósticos utilizados pela FAB, dando um enfoque maior à importância de anomalias citogenéticas.

Portanto, a classificação morfológica e imunofenotípica da LMA têm importantes implicações prognósticas, assim como também a idade, as condições clínicas e, principalmente, a citogenética (HAMERSCHLAK, 2008).

Em relação à epidemiologia, sabe-se que a LMA representa cerca de 15-20% das leucemias agudas da infância e 80% de adultos (HALL, 2001). Dessa forma, é mais predominante em pessoas com idades mais avançadas, normalmente acima dos 60 anos de idade (IOVINO; CAMACHO, 2003), além de ser mais predominante no sexo masculino (BAIN, 2003).

Na maioria dos casos não há evidência da influência de fatores genéticos, assim como também não há diferença de incidência entre as raças americana, africana e caucasiana, ao contrário da LLA. Além disso, possui uma taxa de sobrevida que oscila entre 30% a 40% dos casos (MENDONÇA, 2003).

2.3 LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL

A leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) é uma doença rara, que possui uma incidência de 1,2-4/1.000.000 indivíduos por ano nos EUA (CHAN et al., 2009), constituindo de 2 a 3% de todas as leucemias na idade pediátrica (SIDDIQUI; HANIF, 2008). Em cerca de 95% dos casos, apresenta-se abaixo dos seis anos, com uma idade média de diagnóstico aos dois anos (NIEMEYER, 2003). Além disso, a LMMJ é mais frequente no sexo masculino (EMANUEL, 2008).

Segundo a classificação da WHO (2008), a LMMJ enquadra-se no grupo de neoplasias mieloproliferativas e caracteriza-se pela superprodução monoclonal de células da linhagem mielóide, que surgem devido à desregulação do sinal de transdução da via RAS, com consequente hipersensibilidade ao fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (CHAN et al., 2009; EMANUEL, 2008).

A LMMJ apresenta um curso clínico agressivo, sendo que a sobrevivência média após o diagnóstico é de doze meses (SIDDIQUI; HANIF, 2008). A progressão para crise blástica, por sua vez, é infrequente, representando menos de 20% dos casos da doença (FLOTHO; KRATZ; NIEMEYER, 2007). É possível observar também que idade inferior a dois anos, trombocitopenia e aumento da hemoglobina fetal constituem alguns fatores de mau prognóstico (AZMA et al., 2009).

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa clínico-epidemiológica quantitativa, descritiva e retrospectiva. A pesquisa foi realizada através da análise dos prontuários de pacientes portadores de leucemia do setor de oncologia do hospital infantil Jeser Amarante Faria, que se encontram armazenados no Serviço de Arquivo Médico do Hospital (SAME). As variáveis analisadas no estudo foram: leucemia, sexo, idade, etnia, resultado da imunofenotipagem, leucometria no momento do diagnóstico e índice de recidiva, e a partir desses dados, foram realizados o *status vital* e a curva de sobrevida dos pacientes.

Para a obtenção dos dados, foi necessário submeter o projeto de pesquisa ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt, que por sua vez, foi aprovado no dia 24 de Novembro de 2014, tendo recebido o parecer consubstanciado de número 884.820, após a revisão dos membros docentes do comitê.

O estudo teve como população alvo todos os pacientes pediátricos do hospital infantil entre 0 e 17 anos, 11 meses e 29 dias que obtiveram, entre 2008 e 2015, o diagnóstico de leucemia, cujo Código Internacional das Doenças (CID 10) é representado por C91 e C92 e variações. Foram excluídos da pesquisa os pacientes que não apresentaram diagnóstico clínico para a leucemia, ou que não se encontravam dentro da faixa-etária estabelecida para a análise, totalizando 96 casos.

Os resultados foram expressos por dados estatísticos realizados através do *software* Stata. Para a análise de dados dos pacientes portadores de LLA, utilizou-se o teste de qui quadrado de Pearson, visto que o número de amostragem (n) era maior que 40. Já para a análise dos dados de pacientes com LMA, aplicou-se o teste exato de Fisher, pois o n foi menor que 40.

Para realizar a curva de sobrevida, utilizou-se a curva de Kaplan-Meier, sendo necessário mencionar que a sobrevida é considerada o tempo desde a entrada do indivíduo no estudo - neste caso, a data do início do tratamento - até a ocorrência do evento de interesse, que pode ser representada pela cura ou o óbito do paciente (BUSTAMANTE-TEIXEIRA; FAERSTEIN; LATORRE, 2002).

4 ANÁLISE DE RESULTADOS

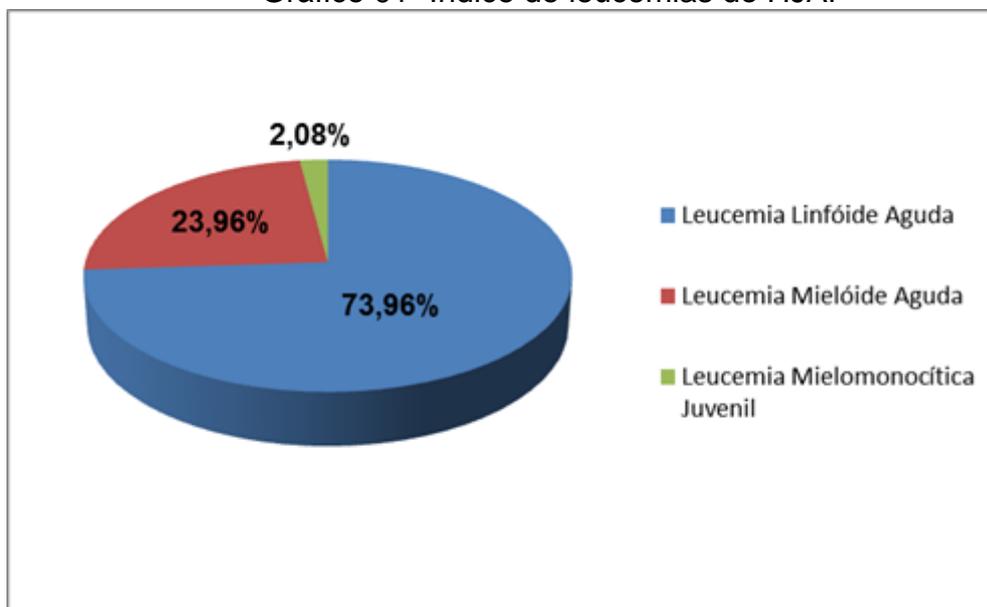
No período de 2008 a 2015, foram atendidos no setor de oncologia do Hospital Infantil Jeser Amarante Faria 260 pacientes, e dentre eles, 100 eram portadores de algum tipo de leucemia, representando 38,46% dos casos de doenças oncológicas do setor. Desses 100 pacientes, 4 não se enquadraram nos critérios de inclusão: três por terem idade excessiva e um por ser portador de leucemia bifenotípica. Portanto, esses casos não foram contabilizados no levantamento clínico-epidemiológico, totalizando 96 casos de leucemia avaliados.

Dos 96 pacientes analisados, 71 eram portadores da Leucemia Linfóide Aguda (LLA), representando 73,96% dos casos de leucemia, enquanto que 23 pacientes eram portadores da Leucemia Mielóide Aguda (LMA), representando 23,96% dos casos. Por fim, dois pacientes eram portadores da Leucemia Mielomonocítica Juvenil (LMMJ), representando 2,08% dos casos de leucemia



no setor (Gráfico 01), visto que a LMMJ representa de 2 a 3% das leucemias na idade pediátrica (SIDDIQUI; HANIF, 2008).

Gráfico 01- Índice de leucemias do HJAF



Fonte: Serviço de Arquivo médico, 2015.

Em um âmbito nacional, constatou-se que 85-90% dos casos, em crianças, são do tipo LLA, 10% não-linfóide aguda e 5% LMC (SILVA; PIRES; NASSAR, 2002). Já em um estudo realizado em 2007 por Martin Belson e colaboradores no município de Atlanta nos EUA, verificou-se que a LLA corresponde a 75% dos casos leucêmicos pediátricos, com incidência mais elevada na faixa etária entre 2 e 5 anos (BELSON; KINGSLEY; HOLMES, 2007), resultado corroborado por esse estudo. A LMA, por sua vez, representa cerca de 15-20% das leucemias agudas da infância e 80% de adultos (HALL, 2001).

Dos portadores de LLA, 61,97% dos pacientes eram do sexo masculino e 38,03% do sexo feminino. Houve um pico de prevalência maior entre os 2 e 5 anos de idade, totalizando 39,44% dos casos, sendo que o segundo maior pico ficou entre os 6 e 9 anos de idade, com 22,53% dos casos. Entre os 10 e os 13 anos de idade, por sua vez, estavam 19,72% dos pacientes. Por fim, os outros 18,31% representaram a faixa etária dos 14 aos 17 anos. É importante ressaltar que não houve o registro de nenhum paciente portador de LLA menor que dois anos de idade no período selecionado.

Em relação à etnia, 91,55% dos pacientes eram da raça branca, 8,45% eram pardos e 0,00% eram da raça negra, fato condizente com a realidade demográfica do estado de Santa Catarina. De acordo com os autores Farhi e Rosenthal (2000), a LLA é mais comum em caucasianos quando comparada a afro-americanos com uma relação de 1,5/100.000 na população branca e 0,8/100.000 na população negra.

Tabela 01 – Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de LLA

Variável quanto ao sexo	N	%
Masculino	44	61,97
Feminino	27	38,03
Váriavel quanto à idade		
2-5 anos	28	39,44
6-9	16	22,53
10-13	14	19,72
14-17	13	18,31
Variável quanto à etnia		
Branco	65	91,55
Pardo	6	8,45
Negro	0	0,00

Fonte: Serviço de Arquivo Médico, 2015.

Um estudo realizado por Leila N.B. Borim e colaboradores no Hospital de Base de São José do Rio Preto-SP, no período de setembro de 1989 a dezembro de 1997, também demonstrou que, entre as crianças portadores de LLA analisadas, 63,2% eram do sexo masculino e 36,8% do sexo feminino (BORIM et. al, 2000).

Referindo-se agora a faixa etária, de acordo com um estudo epidemiológico realizado pelos autores Ching-hon Pui e William E. Ewans no Saint Jude Children's Research Hospital, em 2006, a faixa etária mais incidente entre os pacientes portadores de LLA também foi entre 2 e 5 anos de idade (PUI; EWANS, 2006).

Sobre o perfil epidemiológico dos portadores de LMA, 52,17% dos pacientes eram do sexo masculino e 47,83% eram do sexo feminino. Os períodos de 1-4 anos, 5-8 anos e 13-16 anos representaram, igualmente, 26,09% dos casos de LMA, enquanto que a faixa etária de 9-12 e de 17 anos representaram 13,04% e 8,69% dos casos, respectivamente. Dessa forma, nenhuma faixa etária se sobressaiu em relação às outras. Assim como na LLA, a maioria dos pacientes era de raça branca (91,30%), enquanto que 4,35% eram, igualmente, pardos ou negros.

Tabela 02 - Perfil epidemiológico dos pacientes acometidos pela LMA

Variável quanto ao sexo	N	%
Masculino	12	52,17
Feminino	11	47,83
Variável quanto a idade		
1-4	6	26,09
5-8	6	26,09
9-12	3	13,04
13-16	6	26,09
17	2	8,69
Variável quanto à etnia		
Branco	21	91,30
Pardo	1	4,35
Negro	1	4,35

Fonte: Serviço de Arquivo Médico, 2015.

Sabe-se que a LMA é mais predominante em pessoas com idades mais avançadas, normalmente acima dos 60 anos de idade (IOVINO; CAMACHO, 2003). Em decorrência desse fato, a LMA em crianças é uma doença pouco estudada, principalmente no Brasil, visto que a maioria dos artigos publicados refere-se a estudos em adultos.

Referindo-se à etnia, de acordo com a autora Núbia Mendonça (2003), não há diferença de incidência entre as raças americana, africana e caucasiana. Porém, verificou-se que no presente estudo, houve uma maior prevalência de pacientes na raça branca (91,30%). Além disso, a literatura também mostra que ela é mais predominante no sexo masculino (BAIN, 2003), resultado corroborado por esse estudo na população analisada.

Na LMMJ, por sua vez, um paciente era do sexo feminino e outro do sexo masculino, os pacientes tinham 4 e 17 anos, respectivamente, e ambos eram de raça branca. Em relação à leucemia crônica, faz-se necessário mencionar que não foram realizadas análises estatísticas nesse caso, uma vez que o n foi considerado insuficiente para a realização da análise.

No *status vital* da LLA, verificou-se que 30,99% (n = 22) dos pacientes foram a óbito, enquanto que 69,01% (n = 49) permaneceram vivos. Após a identificação do índice de sobrevida, a variável foi correlacionada com os três fatores de risco preconizados pelo *National Cancer Institute*: leucometria no momento do diagnóstico, imunofenotipagem e idade, além do índice de recidiva da doença.

Em relação à leucometria, a maioria dos pacientes apresentou 10.000 mm³ leucócitos no momento do diagnóstico (40,84%); 28,17% apresentaram leucometria $\geq 10.000 < 50.000$ mm³; 18,31% apresentaram leucometria $\geq 50.000 < 100.000$ mm³ leucócitos; e a minoria apresentou ≥ 100.000 mm³ leucócitos (12,68%). No último grupo, a maioria dos pacientes foi a óbito, porém, essa

variável comparada ao *status vital* não foi estatisticamente significativa ($p = 0,362$).

Na avaliação da imunofenotipagem, foi possível verificar que a maioria dos pacientes apresentava como fenótipo precursor a linhagem B (74,65%), enquanto que a minoria apresentava como fenótipo precursor a célula T (8,45%). No último grupo, a maioria dos pacientes foi a óbito. Em relação à idade, o pico maior para a aquisição de LLA foi entre 2 a 5 anos, com 39,44% dos casos. Ambas as variáveis não foram estatisticamente significantes para o óbito ($p = 0,139$ e $0,306$, respectivamente).

Sabe-se que a frequência do fenótipo T nos pacientes com LLA da infância varia entre 7,4% a 16,4%, tanto em estudos nacionais quanto internacionais (BARRETO, 2001; SILVA et al., 2002), resultado corroborado por esse estudo. A LLA com fenótipo T derivada pode estar associada com o pior prognóstico, caso seja acompanhada de celularidade elevada (SMITH et al., 1996).

Amanda Ibagy et al. verificaram que em 73,17% dos casos de LLA em pacientes menores que dois anos, o fenótipo precursor era derivado de linhagem B, e em 14,63%, eram derivados de linhagem T. Nesse estudo, o *p-value* da imunofenotipagem em relação ao *status vital* foi de 0,0006, sendo a linhagem T estatisticamente significativa para o óbito (IBAGY et al., 2013).

A única variável relevante para o óbito na LLA foi o índice de recidiva da doença, sendo esta representada pela tabela 03, com um *p-value* de 0,000.

Tabela 03 – Índice de recidiva em relação ao *status vital* da LLA

Recidiva	Vivo (n) %	Óbito (n) %	Total (n) %
Sim	2 2,82	10 14,08	12 16,90
Não	47 66,20	12 16,90	59 83,10
Total	49 69,01	22 30,99	71 100,00
<i>p-value</i> = 0,000			

Fonte: Serviço de Arquivo Médico, 2015.

A recidiva da LLA foi estatisticamente relevante e esteve presente em 16,90% ($n = 12$) dos pacientes, onde a maioria foi a óbito ($n=10$), representando 14,08% dos casos de pacientes recidivados. Em outro estudo nacional, verificou-se que, entre os 30 pacientes estudados, 83,00% não apresentavam recidiva da doença, enquanto que 17,00% apresentavam leucemia recidivada (GIL, 2011), resultado similar ao do estudo.

Os principais fatores prognósticos capazes de influenciar a sobrevida das crianças com recidiva são: a duração da primeira remissão, o local acometido e a imunofenotipagem da LLA primária (YUMURA-YAGI, 2002). Vários trabalhos

mostraram que a duração da primeira remissão foi a variável mais significativa no índice de sobrevida e que as crianças com recidivas tardias tiveram melhor prognóstico do que aquelas com recidivas precoces (SEEGGER et al., 2001; EINSIEDEL et al., 2005).

Em um estudo realizado por Souza, Viana e Oliveira (2008), concluiu-se que a duração da primeira remissão foi a única variável estatisticamente significativa que teve impacto na sobrevida livre de eventos dos pacientes portadores de LLA. Estudos internacionais também corroboram a observação de que essa variável é a mais importante no prognóstico de uma criança com LLA em recidiva (SOUZA; VIANA; OLIVEIRA, 2008).

O sítio de recaída também tem sido considerado uma variável de grande impacto no prognóstico de crianças com leucemia recidivada, onde os pacientes com recaída extra medular isolada tiveram melhor prognóstico. As crianças com LLA-T, por sua vez, apresentaram evolução desfavorável em diversos estudos (COUSTAN-SMITH et al., 2004; EINSIEDEL et al., 2005).

Em relação ao *status vital* dos portadores de LMA, 47,83% (n = 11) dos pacientes foram a óbito e 52,17% (n = 12) permaneceram vivos. Diferentemente da LLA, a LMA não é classificada de acordo com grupos de baixo e alto risco, e sim com base no tipo celular envolvido e no estado de maturidade das células leucêmicas, definidos através do exame de imunofenotipagem (YAMAMOTO, 2000; LUSIS, 2000).

Portanto, o *status vital* da LMA foi correlacionado apenas com essa variável (tabela 04). O índice de recidiva também não foi avaliado, pois como a LMA apresenta um índice menor de sobrevida, geralmente os pacientes não chegam a recidivar (MENDONÇA, 2003). Nesse caso, a imunofenotipagem foi estatisticamente significativa para o óbito, com um *p-value* de 0,017.

Tabela 04 - Imunofenotipagem em relação ao *status vital* da LMA

Imunofenotipagem	Vivo (n) %	Óbito (n) %	Total (n) %
LMA-M0	0 0,00	1 4,35	1 4,35
LMA-M2	5 21,74	7 30,43	12 52,17
LMA-M3	6 26,09	0 0,00	6 26,09
LMA-M5	1 4,35	3 13,04	4 17,39
Total	12 52,17	11 47,83	23 100,00
p-value = 0,017			

Fonte: Serviço de Arquivo Médico, 2015.

Através da tabela, é possível evidenciar que a LMA-M3 constituiu o melhor prognóstico, uma vez que todos os pacientes (n = 6) com esse subtipo sobreviveram. Por outro lado, os subtipos M0, M2 e M5 levaram mais pacientes a óbito em relação aos que permaneceram vivos, conferindo assim um prognóstico ruim.

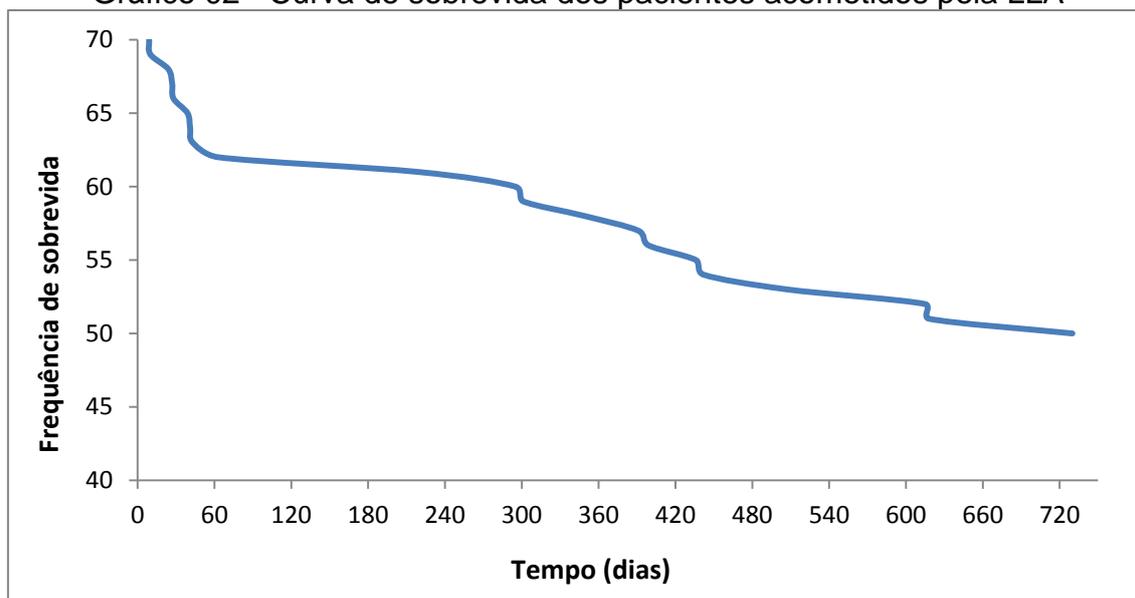
No subtipo M3, os pacientes costumam apresentar quadro clínico compatível com a coagulação intravascular disseminada (CIVD), porém, após o advento do tratamento com o ácido trans-retinóico, a LMA-M3 passou a apresentar boa resposta clínica e melhor controle da CIVD, tornando-se o subtipo FAB com melhor prognóstico clínico (MARTINS; FALCÃO, 2000).

O único paciente com LMA-M0 foi a óbito. A maioria dos pacientes tinha LMA-M2 (n = 12), e destes, 7 foram a óbito e 5 sobreviveram. Esse subtipo possui maior taxa de remissão completa e melhor prognóstico em pacientes adultos, porém, em crianças os estudos ainda são inconclusivos (MARTINS; FALCÃO, 2000).

No subtipo M5 (n = 4), 3 pacientes foram a óbito e 1 sobreviveu, sendo que esse estágio apresenta maior prevalência de tumor extra medular, com infiltração em gengiva, pele, tubo digestivo e sistema nervoso central, além da presença de hepato-esplenomegalia e hiperleucocitose, levando à óbito mais rapidamente (MARTINS; FALCÃO, 2000).

Por último, realizou-se a curva de sobrevida dos pacientes pediátricos portadores de LLA e LMA, representados pelos Gráficos 02 e 03, com o intuito de estabelecer uma comparação e verificar qual leucemia apresentou maior progressão em um mesmo período de tempo (720 dias), conferindo assim um pior prognóstico.

Gráfico 02 - Curva de sobrevida dos pacientes acometidos pela LLA

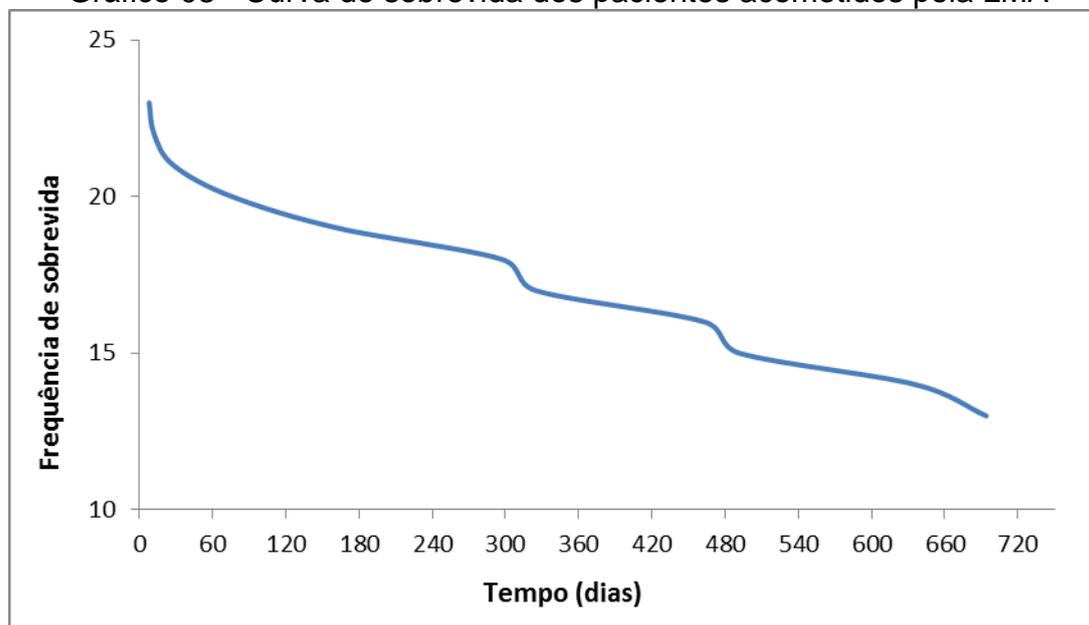


Fonte: Serviço de Arquivo médico, 2015.

Em relação à curva de sobrevida dos pacientes portadores de LLA, verificou-se que o maior predomínio de mortalidade foi nos dois primeiros meses, onde 12,86% dos pacientes foram a óbito, o que corresponde ao período de indução do tratamento. As outras 87,14% das ocorrências encontraram-se distribuídas ao longo de 24 meses, com alguns picos de intercorrência. Ao final desse período, 69,01% dos pacientes continuaram vivos. A taxa de sobrevida em 5 anos para a LLA pediátrica de fato apresenta um bom prognóstico, uma

vez que cerca de 80% dos pacientes conseguem obter uma remissão completa da doença (SMITH et al., 2010).

Gráfico 03 - Curva de sobrevida dos pacientes acometidos pela LMA



Fonte: Serviço de Arquivo Médico, 2015.

Na curva de sobrevida dos pacientes acometidos pela LMA, constatou-se que no período de 30 dias houve o primeiro pico de mortalidade, representando 13,05% dos casos, o que também corresponde ao período de indução. Posteriormente, entre 10 e 16 meses após o primeiro pico, houve mais dois eventos significativos, onde 39,14% dos pacientes foram a óbito. Ao final dos 24 meses, 52,17% dos pacientes permaneceram vivos.

Portanto, pôde-se constatar que apesar da LLA acometer uma maior quantidade de pacientes na faixa etária pediátrica, a LMA possui uma progressão mais rápida, e conseqüentemente, leva os pacientes a óbito em um menor período de tempo. De acordo com a autora Nubia Mendonça (2003), a LMA é uma das doenças hematológicas que apresentam os menores índices de sobrevida, visto que as demais patologias apresentam um índice superior a 70%, enquanto que a LMA apresenta uma taxa de sobrevida em torno dos 30 a 40%.

Para finalizar, é possível afirmar que os resultados obtidos no presente estudo foram similares aos resultados obtidos em outros estudos epidemiológicos acerca do tema, tanto nacionais quanto internacionais, fornecendo um enfoque maior a epidemiologia e aos fatores de risco associados à leucemia na faixa etária pediátrica, visto que estes estudos são escassos no Brasil.

5 CONCLUSÃO

Pôde-se concluir que a Leucemia Linfóide Aguda foi o subtipo mais prevalente entre os pacientes pediátricos no período analisado, enquanto que a Leucemia Mielóide Aguda foi a segunda mais prevalente.

A partir disso, constatou-se que o sexo mais acometido na LLA foi o masculino, a faixa etária de maior incidência foi entre 2 a 5 anos e a maioria dos pacientes era de raça branca. No caso da LMA, o sexo mais acometido também foi o masculino e a maioria dos pacientes era de raça branca, sendo que nenhuma faixa etária se sobressaiu em relação às outras.

Na LLA, a maioria dos pacientes sobreviveu, e entre os pacientes que foram a óbito, concluiu-se que a única variável que foi estatisticamente significativa para o óbito foi o índice de recidiva da doença (p-value = 0,000), enquanto que as variáveis de leucometria, imunofenotipagem e idade não apresentaram uma relevância estatística, uma vez que o p-value foi superior a 0,005.

Na LMA, também houve um discreto predomínio dos pacientes que sobreviveram, sendo que a imunofenotipagem - única variável analisada - mostrou-se estatisticamente significativa para o óbito (p-value = 0,017), onde os piores prognósticos foram representados pela LMA-M0, LMA-M2 e LMA-M5.

Na curva de sobrevida dos 71 pacientes portadores de LLA, o maior predomínio de mortalidade foi nos dois primeiros meses, o que corresponde ao período de indução do tratamento, e ao final do período avaliado 30,99% dos pacientes foram a óbito e 69,01% continuaram vivos. Em relação à curva de sobrevida da LMA, nos primeiros 30 dias houve um pico de mortalidade, correspondendo também ao período de indução, sendo que ao final dos 24 meses 47,83% dos pacientes foram a óbito e 52,17% continuaram vivos.

Portanto, o estudo concluiu que, apesar da LLA acometer uma maior quantidade de pacientes na faixa etária pediátrica, a LMA possui uma progressão mais rápida, e conseqüentemente, leva os pacientes a óbito em um menor período de tempo, conferindo assim um pior prognóstico.

Por fim, espera-se que os resultados obtidos possam influenciar de maneira positiva a comunidade científica e possam permitir estudos subsequentes relacionados à epidemiologia da leucemia e seus fatores de risco, com o intuito de fornecer um maior embasamento teórico relacionado ao tema da presente pesquisa.

6 REFERÊNCIAS

AZMA, R. Z. et al. Juvenile myelomonocytic leukemia: a case series. **Malays. J. Pathol.**, Malásia, v. 31, n. 02, p. 121-128, dez. 2009. Disponível em: <<http://www.mjpath.org.my/2009.2/06Juvenile.pdf>>.

BAIN, B. J. **Diagnóstico em Leucemias**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2003.

BARRETO, L.H.S. **Estudo de sobrevida em crianças portadoras de leucemia linfoblástica aguda**. Dissertação apresentada ao Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia para obtenção do grau em mestre, Salvador, 2001.

BELSON, M.; KINGSLEY, B.; HOLMES, A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. **Environ. Health. Perspect.**, Atlanta, v. 115, n. 01, p. 138-145, jan. 2007. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1817663/pdf/ehp0115-000138.pdf>>.

BORIM, L. N. B. et al. Estado nutricional como fator prognóstico em crianças portadoras de Leucemia Linfocítica Aguda. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 22, n. 01, p. 47-53, 2000. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v22n1/13438.pdf>>.

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M. R. Técnicas de análise de sobrevivência. **Cad. Saúde Pública.**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 3, p. 579-594, maio/jun. 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.org/pdf/csp/v18n3/9287.pdf>>.

CHAN, R. J. et al. Juvenil Myelomonocytic Leukemia: A report from the second International JMML Symposium. **Leuk. Res.**, v. 33, n. 03, p. 355-362, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2692866/pdf/nihms95430.pdf>>.

CHESON, B. D. et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. **J. Clin. Oncol.**, v. 21, n. 24, p. 4642-4649, dez. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14673054>>.

COUSTAN-SMITH, E. et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia after first relapse. **Leukemia**, v. 18, n. 03, p. 499-504, mar. 2004. Disponível em: <<http://www.nature.com/leu/journal/v18/n3/full/2403283a.html>>.

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, n. 31, p. 7942-7950, nov. 2005. Disponível em: <<http://jco.ascopubs.org/content/23/31/7942.long>>.

EMANUEL, P. D. Juvenil myelomonocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. **Leukemia.**, Arcansas, v. 22, n. 07, p. 1335-1342, jun. 2008. Disponível em: <<http://www.nature.com/leu/journal/v22/n7/pdf/leu2008162a.pdf>>.

FARHI, D. C.; ROSENTHAL, N. S. Acute lymphoblastic leukemia. **Clin. Lab. Med.**, v. 20, p. 17-28, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10702893>>.

FERRARA, F. Unanswered questions in acute myeloid leukaemia. **Lancet Oncol.**, v. 05, n. 07, p. 443-50, jul. 2004. Disponível em: <<http://oncology.thelancet.com>>.

FLOTHO, C.; KRATZ, C. P.; NIEMEYERS, C. M. How a rare pediatric neoplasia can give important insights into biological concepts: a perspective on juvenile myelomonocytic leukemia. **Haematologica**, Frisburgo, v. 92, n. 11, p. 1441-1446, nov. 2007. Disponível em:

<<http://www.haematologica.org/content/haematol/92/11/1441.full.pdf>>.

GIL, E. A. **Investigação das alterações citogenéticas em pacientes pediátricos com Leucemia Linfóide Aguda do Rio Grande do Norte.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2011.

GROVES, F. D.; LINET, M. S.; DEVESA, S. S. Patterns of occurrence of the leukaemias. **Eur. J. Cancer**, v. 31, n. 06, p. 941-949, jun. 2007. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7646927>>.

HALL, G. W. Childhood myeloid leukaemias. **Best. Pract. Res. Clin. Haematol.**, v. 14, n. 03, p. 573-591, 2001.

HAMERSCHLAK, N. As leucemias no Brasil. **Rev. Onco.**, São Paulo, p. 20-23, nov./dez. 2012. Disponível em: <<http://revistaonco.com.br/wp-content/uploads/2012/11/Hematologia.pdf>>.

HAMERSCHLAK, N. Leucemia: fatores prognósticos e genética. **J. Pediatr. Rio J. Porto Alegre**, v. 84, n. 04, p. 552-557, ago. 2008. Disponível em:

<<http://www.scielo.br/pdf/jped/v84n4s0/v84n4s0a08.pdf>>.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em hematologia.** 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013, 464 p.

IBAGY, A. et al. Leucemia linfoblástica aguda em lactentes: 20 anos de experiência. **J. Pediatr. Rio J.**, Porto Alegre, v. 89, n. 01, p. 64-69, jan./fev. 2013. Disponível em:

<http://www.scielo.br/readcube/epdf.php?doi=10.1016/j.jped.2013.02.010&pid=S0021-75572013000100010&pdf_path=jped/v89n1/v89n1a10.pdf>.

INCA. **Instituto nacional de câncer José Alencar Gomes da Silva.**

Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/>>.

IOVINO, C. S.; CAMACHO, L. H. Acute myeloid leukemia: a classification and treatment update. **Clin. J. Oncol. sNurs.**, v. 07, n. 05, p. 535-40, set. 2003.

Disponível em:

<https://cjon.ons.org/sites/default/files/J52Q611L63714726_first.pdf>.

KEBRIAIEI, P.; ANASTASI, J.; LARSON, R. A. Acute lymphoblastic leukemia: diagnosis and classification. **Best. Pract. Res. Clin. Haematol.**, v. 15, n. 04, p. 597-521, dez. 2002. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12617866>>.

LEITE, E. P. et al. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, Recife, v. 07, n. 04, p. 413-421, out./dez. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S15193829200700040009&lang=pt>.

LONGO, D. L. **Hematologia e Oncologia de Harrison**. 2a ed. Massachusets: Artmed, 2015, p. 528.

LORENZI, T. F. **Manual de hematologia: Propedêutica e clínica**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

LÖWENBERG, B. Prognostic factors in acute myeloid leukaemia. **Best. Pract. Res. Clin. Haematol.**, v. 14, n. 01, p. 65-75, mar. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11355924>>.

LUSIS, M. K. P. Classificação FAB das leucemias mielóides agudas. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 22, n. 02, p. 1175-1178, 2000.

MARTINS, S.L.R.; FALCÃO, R.P. A importância da imunofenotipagem na Leucemia Mielóide Aguda. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 46, n. 01, mar. 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302000000100009&script=sci_arttext>.

MELO, M. **Leucemias & Linfomas: Atlas do Sangue Periférico**. 1 ed. São Paulo: LMP Editora, 2008, 168 p.

MENDONÇA, N. Leucemia mielóide aguda na criança: como andamos no Brasil? **J. pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 06, p. 476-477, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v79n6/v79n6a02.pdf>>.

NIEMEYER, C. M.; KRATZ, C. P. Juvenile Myelomonocytic Leukemia. **Curr. Treat. Options Oncol.**, v. 04, p. 203-210, 2003. **NIH: National Cancer Institute**. Disponível em: <<http://www.cancer.gov/>>.

OLIVEIRA, B. M.; DINIZ, M. S.; VIANA, M. B. Leucemias agudas na infância. **Rev. Med. Minas Gerais.**, v. 14, n. 01, p. 33-39, 2004. Disponível em: <<http://seer.cancer.gov/archive/publications/childhood/childhood-monograph.pdf>>.

PUI, C.; EWANS, W. E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. **New Engl. J. Med.**, Tennessee, v. 354, n. 02, p. 166-178, jan. 2006. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra052603>>.

ROBINSON, L.L. Late effects of acute lymphoblastic leukemia therapy in patients diagnosed at 0-20 years of age. **Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.**, v. 2011, n. 1, p. 238-242, 2011. Disponível em: <<http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2011/1/238.long>>.

SEEGER, K. et al. Relapse of TEL-AML1-positive acute lymphoblastic leukemia in childhood: a matched-pair analysis. **J. Clin. Oncol.**, v. 19, n. 13, p. 3188-3193, jul. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11432885>>.

SIDDIQUI, E. E.; HANIF, S. Juvenile myelomonocytic leukaemia. **Pak. J. Med. Sci.**, v. 24, n. 01, p. 175-177, 2008. Disponível em: <<http://www.pjms.com.pk/issues/janmar08/pdf/leukaemia.pdf>>.

SILVA, D. B.; PIRES, M. M. S.; NASSAR, S. M. Câncer pediátrico: análise de um registro hospitalar. **J. Pediatr.**, v. 78, n. 05, p. 409-414, 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v78n5/7805409.pdf>>.

SILVA, M.L. et al. Cytogenetic analysis of 100 consecutives newly diagnosed cases of ALL in Rio de Janeiro Brazilian children. **Cancer Genet. Cytogenet.**, v. 137, n. 02, p. 85-90, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393277>>.

SILVEIRA, N. A.; ARRAES, S. M. A. A. A imunofenotipagem no diagnóstico diferencial das leucemias agudas: uma revisão. **Arq. Mudi.**, Maringá, v. 12, n. 01, p. 5-14, 2008. Disponível em: <<http://periodicos.uem.br/ojs/index>>.

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. 2625-2634, maio 2010. Disponível em: <<http://jco.ascopubs.org/content/28/15/2625.full.pdf>>.

SMITH, M. et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. **J. Clin. Oncol.**, v. 14, n. 01, p. 18-24, jan. 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558195>>.

STILLER, C. A. et al. Population mixing, socioeconomic status and incidence of childhood acute lymphoblastic leukemia in England and Wales: Analysis by census ward. **Br. J. Cancer.**, Reino Unido, v. 98, n. 5, p. 1006-1011, mar. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2266854/pdf/6604237a.pdf>>.

YAMAMOTO, M. Imunofenotipagem em leucemias mielóides. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 22, n. 02, p. 169-174, 2000.