



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ

SOLANGE UCHÔA DE OLIVEIRA

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DAS CRIANÇAS
E ADOLESCENTES COM LEUCEMIA LINFOÍDE
AGUDA (LLA) EM UM HOSPITAL PEDIÁTRICO
DE FORTALEZA-CE

FORTALEZA - CEARÁ
2008

SOLANGE UCHÔA DE OLIVEIRA

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DAS CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM LEUCEMIA LINFOÍDE AGUDA (LLA)
EM UM HOSPITAL PEDIÁTRICO DE FORTALEZA-CE

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre. Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora:

Prof.^a Dr.^a Selma Lessa de Castro

FORTALEZA - CE
2008

SOLANGE UCHÔA DE OLIVEIRA

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DAS CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
LEUCEMIA LINFOÍDE AGUDA (LLA) EM UM HOSPITAL PEDIÁTRICO
DE FORTALEZA-CE.

Dissertação apresentada ao Curso de
Mestrado Profissional em Saúde da
Criança e do Adolescente da Universidade
Estadual do Ceará, como requisito parcial
para obtenção do Grau de Mestre.

Defesa em: 14 / 03 / 2008

Conceito obtido: Satisfatório

BANCA EXAMINADORA:



Prof.^a Dr.^a Selma Lessa de Castro (Orientadora)
Hospital Infantil Albert Sabin



Prof.^a Dr.^a Maria Ceci do Vale Martins
Hospital Infantil Albert Sabin

Prof. Dr. Antonio Aldo Melo Filho
Universidade de Fortaleza - UNIFOR

DEDICATÓRIA

À minha filha Giselle por a mesma ter sido a maior incentivadora da conclusão deste mestrado e aos meus pequeninos e sofridos pacientes,
juntamente com meu muito obrigado.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo e por me dar perseverança.

À Giselle, minha filha, por ser tão paciente tendo sua mãe a maior parte do tempo longe de casa.

À Prof.^a Dr.^a Selma Lessa de Castro, minha orientadora, estímulo para o término deste trabalho.

À minha secretária Mazé por ter sempre me ajudado com suas merendas e subidas e descidas do material usado para desenvolver esta pesquisa

À direção da UECE, aos organizadores, aos professores e demais funcionários desta universidade, especialmente João Paulo e Mary Anne.

Ao Secretário de Saúde do Estado do Ceará por ter feito parceria com o Hospital Infantil Albert Sabin e ao Diretor desta Instituição.

Aos funcionários da Casa Peter Pan: Tetê, Delma, Regina, Rubens, Albeniza, Sr. Eli e a Enfermeira Rose.

À Graça, fisioterapeuta do Bloco C.

Aos Colegas Médicos do Bloco de Oncologia, Dr. Hélder e Dr.^a Rejane.

Ao Dr. Jesamar, colega do Laboratório de Oncologia.

À Prof.^a Dr.^a Maria Ceci do Vale Martins, por ter me ajudado, muitas vezes, nas horas mais difíceis.

Ao Dr. Edmundo Rocha fazendo uma parte das minhas análises.

Ao Professor José Wellington de Oliveira Lima, que pacientemente fez minhas análises estatísticas.

À minha querida colega Dr.^a Ideleide por ter me ajudado muitas vezes.

O meu agradecimento especial aos meus pequenos pacientes e aos seus pais ou responsáveis por terem cooperado comigo sem se absterem.

Ao meu querido amigo Dr. Artur, residente do Bloco C de Onco-hematologia.

À Professora Fernanda Cláudia pela ajuda muito valiosa na conclusão.

RESUMO

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é o tipo mais comum de câncer infantil, constituindo cerca de 1/3 de todas as neoplasias malignas em criança. No presente estudo procurou-se estabelecer uma pesquisa transversal, retrospectiva, em crianças e adolescentes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) atendidos no Serviço de Onco-hematologia do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) no período de outubro de 2003 a outubro de 2006. Foi identificado o perfil clínico epidemiológico das crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda (LLA) correlacionando aspectos demográficos, sócio-econômicos, tempo de evolução da doença e as eventuais barreiras de acesso (tipo de percurso, referência e contra-referência) ao centro de Oncologia, relacionando os dados laboratoriais com a Inumofenotipagem de Células B e T. No presente estudo identificou-se 123 crianças, com idade entre 9 meses e 16 anos e 6 meses, 68,3% eram do sexo masculino, e 31,7% do feminino 63,40% eram eutróficas, 60,41% eram oriundas das cidades do interior, a renda familiar variou entre zero e um mil e duzentos reais, 93,5% das mães tinham algum tipo de escolaridade, a maior sintomatologia apresentada foi palidez acompanhada de febre, o tempo decorrido entre o primeiro atendimento e a internação foi entre no mesmo dia e até 160 dias, 44,72% das crianças antes de chegarem no HIAS para ,93% O tipo de risco de acordo com o protocolo GBTLI-LLA 93, 21 crianças foram do grupo risco básico verdadeiro, 39 do grupo risco básico e 62 com alto risco Vinte crianças, 20 apresentaram algum caso de leucemia entre os familiares e 54 informaram que já havia existido algum tipo de neoplasia entre os familiares. Cento e duas crianças tiveram o tipo de células precursoras B; 13 do tipo T e 8 ficaram indefinidos. A medias da hemoglobina foi 7,4, a leucócitos 35.100 e de plaquetas 76.783. Adenomegalia foi mais prevalente nas de células T

Palavras-chave: Leucemia Linfóide Aguda, Criança, Adolescente, Hospitais Públicos.

SUMMARY

Acute Lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common type of cancer in children, accounting for one third of all malignant neoplasias affecting them. In this study we tried to establish a transversal retrospective research with children and teenagers with acute lymphoblastic leukemia (ALL) attended in the Pediatric Oncohematology Unit of the Albert Sabin's Children Hospital (ASCH) from October 2003 to October 2006. The clinical and epidemiologic profile of the children and teenagers with ALL identified and correlated with demographic aspect and socio-economic aspects, evolution time, and the eventual limits of accessibility (kind of routes, reference and counter-reference) to the Onco-hematology Service, relating data with immunophenotyping of cells B and T. This study evaluated 123 children and teenagers with Acute Lymphoblastic Leukemia, with the age varying from 9 months to 16 years and six month, 84 were male, most of the children were wellnourished, 64% were children coming from the backlands, the families incomes varied from zero to one thousand and two hundred reais a month, 93,5% of the mothers had some sort of education background, the most common symptom was paleness followed by fever, the time between the first symptom and the hospital admission was from the first day of sickness and to 162 days, almost 50% of the children were admitted to other hospital units before arriving at Albert Sabin Hospital. According to the protocol GB TLLI-LLA 93, the group of risks were as follow: 21 were from the group risk basic, 39 from the real basic group and 62 from the high risk. From the total of 123 children, 20 had form of leukemia and 54 had some type of neoplasia among their relatives. One hundred and two children were identified with cell line B 13 with cell line T, 8 were undefined as to the cell line.

Key-words: Acute Lymphoblastic Leukemia; Children; Adolescent; Public Hospitals.

LISTA DE ABREVIATURAS

AR	Alto Risco
ASCH	Albert Sabin Children Hospital
CD	Cluster Designation
CE	Ceará
DP	Desvio Padrão
DPC	Desnutrição Protéico Calórica
E/I	Estatura/Idade
FAB	Franco Americano Britânico
GTBLI LLA	Grupo Brasileiro Para Tratamento da Leucemia Infantil LLA
Hb	Hemoglobina
HIAS	Hospital Infantil Albert Sabin
Ht	Hematócrito
INCA-MS	Instituto do Câncer-Ministério da Saúde
LDH	Desidrogenase Lática
LHC	Linha Hemiclavicular
LLA	Leucemia Linfóide Aguda
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
LNLA	Leucemia não Linfóide Aguda
PAS	Ácido Periódico-Shiff
Ph	Philadelphia
RB	Risco Básico
RBV	Risco Básico Verdadeiro
RCBP	Registro de Câncer de Base Populacional
RX	Radiografia
SBHH	Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
SLD	Sobrevida Livre de Doença
SNC	Sistema Nervoso Central
SOBOPE	Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica
SUS	Sistema Único de Saúde
UK	Reino Unido
UKCCS	United Kingdom Childhood Cancer Study
WHO	World Health Organization

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE FIGURAS

1	Células linfóides maduras.....	15
2	Células de paciente com LLA - aspirado de medula óssea.....	15
3	Agulha aspirativa de mielograma.....	18
4	Amostra citológica de vários tipos da LLA (LLA-L1, LLA-L2 e LLA-3).....	21

LISTA DE GRÁFICOS

1	Sinais apresentados por uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.....	42
2	Sintomas apresentados por uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.....	42

LISTA DAS TABELAS

1	Reações citoquímicas que diferenciam as leucemias linfóides agudas (LLA) das leucemias mielóides agudas (LMA).....	19
2	Variável antropométrica, quanto à idade, sexo e nutrição de uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.....	35
3	Variável quanto à procedência ao HIAS de uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.	36
4	Variável sócio-econômica de uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.....	37
5	História familiar de neoplasia, inclusive leucemia, de uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.....	39
6	Freqüência quanto à prescrição de medicação antes do diagnóstico de Leucemia de uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.....	39
7	Freqüência quanto aos medicamentos mais prescritos no primeiro atendimento de uma amostra de 123 pacientes portadores Leucemia Linfóide Aguda (LLA), encaminhados ao Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.....	40
8	Percurso diagnóstico de uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.....	41
9	Transfusão sanguínea recebida antes do diagnóstico e da internação de uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.....	43

10	Identificação quanto ao número de transfusões recebidas pelos pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), antes do diagnóstico, atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.....	43
11	Resultados de exames hematológicos de uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.....	44
12	Identificação da LLA através da imunofenotipagem de uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.....	45
13	Identificação do grupo de risco de acordo com o protocolo GBTLILLA-93 de uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.....	45
14	Correlação da imunofenotipagem com história familiar de neoplasia na família de 123 portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.....	46
15	Resultados do hemograma relacionados com Imunofenotipagem de uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.....	47
16	Prevalência de sinais e sintomas, segundo o imunofenotipo, numa amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.....	48

SUMÁRIO

RESUMO	5
SUMMARY.....	6
LISTA DE ABREVIATURAS	7
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	8
1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Leucemias.....	14
1.1.1 Leucemia Linfóide Aguda (LLA).....	14
1.2 Epidemiologia da LLA.....	16
1.3 Etiologia da LLA.....	17
1.4 Quadro clínico, sinais e sintomas da LLA.....	17
1.5 Diagnóstico da LLA.....	18
1.6 Classificação da LLA	20
1.6.1 Morfologia celular.....	20
1.6.2 Análise imunológica.....	21
1.6.3 Citogenética e biologia molecular.....	22
1.7 Tratamento.....	22
1.7.1 Protocolo de tratamento.....	23
1.7.1.1 Risco básico verdadeiro (RBV).....	24
1.7.1.2 Risco básico (RB).....	24
1.7.1.3 Alto risco (AR)	24
2 JUSTIFICATIVA	26
3 OBJETIVOS.....	28
3.1. Geral.....	28
3.2. Específicos.....	28
4 CASUÍSTICA E MÉTODO.....	30
4.1 Local do estudo.....	30
4.2 Seleção da amostra.....	30
4.3 Critérios de exclusão.....	30
4.4 Instrumento de coleta de dados.....	31
4.5 Coleta de dados.....	31
4.6 Avaliação nutricional.....	31
4.7 Análise estatística.....	32
4.8 Aspectos éticos.....	32
5. RESULTADOS	35
5.1 Identificação quanto ao sexo, idade e nutrição dos pacientes com LLA	35
5.2 Procedência dos pacientes.....	36
5.3 Variáveis sócio-econômicas das famílias dos pacientes portadores de LLA, atendidos no HIAS.....	37
5.4 Histórico familiar de neoplasias de pacientes portadores de LLA.....	38
5.4.1 Casos de neoplasias diversas nas famílias dos pacientes.....	38
5.4.2 Casos de leucemia nas famílias do paciente.....	38

5.5 História natural da doença.....	39
5.5.1 Primeiro atendimento.....	39
5.5.1.2 Percurso diagnóstico de pacientes portadores de LLA: Identificação quanto ao tempo decorrido entre as etapas do diagnóstico.....	40
5.5.1.3 Tempo decorrido entre os primeiros sintomas e o primeiro atendimento.....	40
5.5.2 Tempo decorrido entre o primeiro atendimento e o internamento.....	40
5.5.2.1 Tempo decorrido entre o internamento e a realização do mielograma.....	41
5.5.2.2 Tempo percorrido entre os primeiros sintomas e a realização do mielograma.....	41
5.5.3 Sinais e sintomas.....	42
5.5.3.1 Transfusão sanguínea.....	43
5.6 Resultados de exames laboratoriais.....	44
5.6.1 Valores do hemograma.....	44
5.6.2 Classificação celular através da imunofenotipagem.....	45
5.6.3 Grupo de risco de acordo com o Protocolo GBTLI-LLA 93.....	45
5.6.4 Identificação quanto à imunofenotipagem e histórico familiar de neoplasia na família.....	46
5.6.5 Identificação quanto à imunofenotipagem e histórico familiar de leucemia na família.....	46
5.7 imunofenotipagem e os resultados dos exames laboratoriais	47
5.8 Prevalência de sinais e sintomas segundo a imunofenotipagem.....	48
6 DISCUSSÃO	51
7.CONCLUSÕES.....	59
REFERÊNCIAS.....	61
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	67
APÊNDICE B – FORMULÁRIO DE DADOS DO PACIENTE.....	69
APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO.....	71
ANEXO A – DECLARAÇÃO DE HELSINKI.....	74
ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROJETO DE PESQUISA....	79

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Leucemias

As leucemias constituem o tipo de neoplasia mais comum em crianças menores de 15 (quinze) anos de idade, correspondendo a um terço de todas as neoplasias humanas. A doença é classificada como aguda e crônica, tomando-se como base o grau de maturação da população celular envolvida. Leucemias agudas são as mais frequentes na infância. É 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, 2004). A leucemia crônica é caracterizada pelo aumento da proliferação de células maduras, mas anormais. Sua progressão pode demorar de meses a anos. Geralmente acomete pessoas mais velhas (BENNET, 1985).

As Leucemias agudas são de dois tipos: Leucemia linfóide ou leucemia linfoblástica aguda (LLA) e Leucemia mielóide ou leucemia mieloblástica aguda (LMA) (SULLIVAN, 1998).

A leucemia linfóide aguda (LLA), apesar de rara, é uma doença grave, sendo a segunda ou terceira causa de morte na maioria dos países na faixa etária entre as crianças e adolescentes (LANZKOWSKY, 2005).

1.1.1 Leucemia Linfóide Aguda (LLA)

A Leucemia linfóide, linfocítica ou linfoblástica aguda (LLA) é o tipo de leucemia mais comum na infância correspondendo de 75% a 80% dos casos. Embora afetando todos os grupos etários, a LLA tem sua maior incidência em crianças entre 1 a 5 anos de idade com um pico por volta dos 3 a 4 anos. Curiosamente esse pico inicial não é observado em negros. A LLA é muito mais comum em brancos com uma ligeira predominância no sexo masculino (LUKENS, 2005; CRISTOFANI, 2001).

Esse tipo de leucemia deriva da multiplicação desordenada das células linfóides imaturas (linfoblastos). Essas células estão comumente presentes na medula óssea, no timo e nos gânglios linfáticos (LORENZI, 2002; LOGGETTO, 2007).

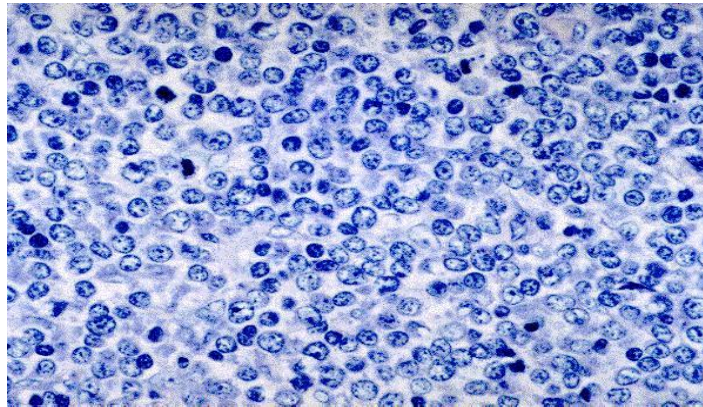


FIGURA 1 - Células linfóides maduras¹.

O linfoblasto, em condições normais, sofre processo de multiplicação e amadurecimento diferenciando-se progressivamente até o estágio de linfócito maduro. A perda dessa capacidade de diferenciação e maturação associada a uma multiplicação desordenada (em ordem geométrica) faz com que essas células imaturas não só se acumulem na medula óssea, diminuindo drasticamente a hematopoiese normal, como migrem e invadam outros órgãos: linfonodos, baço, rins, sistema nervoso central, gônadas etc. (FARIAS; CASTRO, 2004).

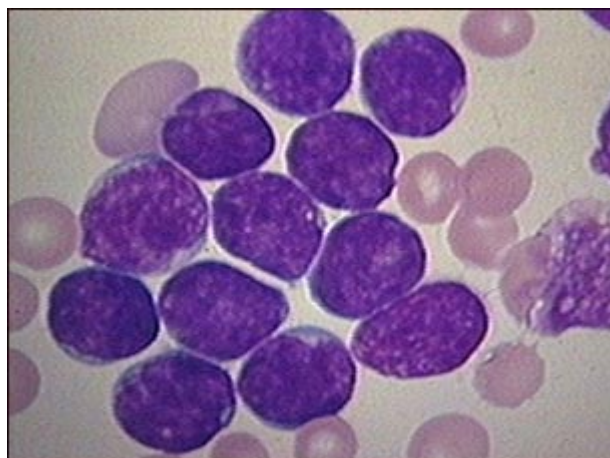


FIGURA 2 – Células de paciente com LLA² (aspirado de medula óssea).

¹ Figura disponível em: URBAN; SCHWARZENBERG, **Practical Microscopic Hematology**, 3 ed., 1987. p. 31

² Figura disponível em: URBAN; SCHWARZENBERG, **Practical Microscopic Hematology**, 3. ed., 1987, p. 69.

Com a invasão dessas células não existe mais a formação normal das células brancas (série granulocítica) e vermelhas (série eritrocítica) como também das plaquetas (série megacariocítica).

Os principais sintomas da leucemia decorrem do acúmulo dessas células na medula óssea, assim como em outros órgãos: sistema nervoso central e testículo, prejudicando ou impedindo a produção dos glóbulos vermelhos (causando anemia), dos glóbulos brancos (causando infecções) e das plaquetas (causando hemorragias). Depois de instalada, a doença progride rapidamente, exigindo urgência no tratamento logo após o seu diagnóstico (VIANA, 1996; CRIST, 2001).

1.2 Epidemiologia da LLA

A LLA incide na população numa frequência de 1:25.000 indivíduos do grupo etário de 0 a 14 anos. O risco de uma criança desenvolver leucemia nos primeiros 10 anos de vida é de 1: 2.880 (LOPES, 2005).

No mundo são diagnosticados a cada ano cerca de 75.000 novos casos de LLA em crianças (PEDROSA, LINS, 2002).

Nos Estados Unidos, a cada ano são diagnosticados aproximadamente 2.500 a 3.000 crianças com LLA, com incidência de 3 a 4 casos para 100.000 crianças brancas e incide principalmente na faixa etária de 2 a 5 anos. O Brasil apresenta estatística semelhante á dos Estados Unidos (ESPARZA, SAKAMOTO, 2005).

Na América do Norte, Austrália e Oceania a LLA representa em torno de 75 a 80% dos casos de leucemias na infância. (BRAGA *et al.*, 2002).

No Reino Unido, existem entre 400 a 450 novos casos de LLA, em crianças diagnosticadas anualmente (GREAVES, 2002).

Na África as leucemias linfóides agudas, LLA, ocorrem predominantes na Argélia 37% e no Zimbábue, 21%. Nos demais países as leucemias são em torno de 0 a 15% das neoplasias malignas pediátricas Na Costa Rica, 42% no Equador 45%, Hong Kong 41% e nas Filipinas 48% Na Nigéria a LLA corresponde 4,5% dos cânceres em crianças (LATORRE, 2000).

Esse pico de incidência variou de país para país em diferentes épocas correspondendo ao surgimento de um maior número de casos aos períodos de maior industrialização, (Grã Bretanha, na década de 1920, Estados Unidos, 1940 e Japão em 1960) (MARGOLIN *et al*, 2001).

Em um hospital terciário de referência do Estado do Ceará-Brasil (HIAS), no período de 01/01/2000 a 31/12/2006, foram diagnosticados 370 casos de LLA, com uma média de 50 a 60 casos por ano.

1.3 Etiologia da LLA

Sua causa ainda é desconhecida, no entanto, existem condições epidemiológicas importantes associadas à gênese da leucemia, o que a torna uma doença multicausal, podendo advir de fatores ambientais, hábitos alimentares, estilo de vida, irradiação, estresse, fumo, álcool, algumas viroses, fatores genéticos e imunológicos (LOPES, 2000; ESCALON, 1999).

1.4 Quadro clínico, sinais e sintomas da LLA

Os sintomas da LLA podem ser agudos ou lentamente progressivos. Resultam de uma insuficiência da medula óssea pela invasão medular por linfoblastos ou do envolvimento extra-medular pela invasão linfoblástica em outros órgãos. Os sintomas mais comuns são: febre, dores ósseas, anemia, sangramento, adinamia e infecções (BARBOSA, 2002; IKEUTI, 2006).

Os achados físicos consistem principalmente de: palidez, petéquias e equimoses, sangramento das membranas mucosas e visceromegalias. Pode haver ainda envolvimento do sistema nervoso central logo ao diagnóstico. Os lactentes apresentam quadro clínico mais grave e pior resposta ao tratamento (OLIVEIRA *et al.*, 2004; SANTANA, 1997; LOGGETTO, 2007).

1.5 Diagnóstico da LLA

O diagnóstico da LLA faz-se através da história clínica do paciente, exame físico e laboratorial como hemograma, coagulograma, bioquímica, sorologias, punção líquórica, LDH e RX de tórax. O hemograma completo é um excelente exame de suspeição, mas o diagnóstico definitivo é feito através do mielograma com a avaliação citoquímica, imunofenotipagem, citogenética e estudo molecular (PUI, 2004, 2005).

O hemograma completo é o exame utilizado inicialmente para detectar alterações hematológicas periféricas causadas pela invasão medular. Esse exame não apresenta um padrão único; comumente encontramos anemia e plaquetopenia já ao diagnóstico. A contagem de leucócitos pode estar normal, aumentada ou diminuída e algumas crianças podem apresentar contagem extremamente elevada de blastos no sangue periférico (PUI, 1995).

O mielograma é o exame para análise citológica da medula óssea obtido através de punção medular (punção aspirativa com agulha apropriada em osso onde existe atividade hematopoética). O local mais indicado para essa punção na criança é a crista ílica, anterior ou posterior. Este exame nos mostra tanto os aspectos morfológicos globais da medula óssea como sua celularidade, presença ou não de elementos anormais: parasitas ou células tumorais do tecido não hematopoético. O diagnóstico preciso de LLA é feito pela presença de no mínimo 25% de linfoblastos na medula óssea (LEE, 1998).



FIGURA 3 - Agulha aspirativa de mielograma³.

³ Figura disponível em: http://images.google.com.br/imgres?imgurl=http://www.ecomed.com.br/Imagens/Bio_Medula_Ossea/Agulha-Aspirativa-de

A Citoquímica é uma técnica de coloração utilizada no auxílio diagnóstico, onde importantes corantes são usados para diferenciar as leucemias linfoblásticas agudas (LLA) das não linfocíticas agudas (LNLA). São essenciais para a identificação dos subtipos pertencentes a cada um desses grupos principais. O ácido periódico - Schiff (PAS), a peroxidase ou o *Sudan Black B* são alguns dos principais corantes utilizados. (BENNETT, 1985).

O PAS cora o glicogênio da célula. Os linfoblastos freqüentemente demonstram um padrão de positividade nas formas de anéis concêntricos ou em bloco grosseiro.

A reação de mieloperoxidase é negativa nas leucemias linfóides e é fortemente positiva em células da série granulocítica e fracamente positiva em monócitos definindo, assim, o diagnóstico das leucemias mielóides agudas (LMA).

O Sudan black B cora os lipídios, como também componentes celulares e é patognomônico das leucemias mielóides agudas - LMA (PUI 1998).

TABELA 1 - Reações citoquímicas que diferenciam as leucemias linfóides agudas (LLA) das leucemias mielóides agudas (LMA)

REAÇÕES CITOQUÍMICAS PARA CLASSIFICAÇÃO DAS LEUCEMIAS							
	M1	M2/M3	M4	M5	M6	M7	LLA
Peroxidase ou Sudan Negro (Black)	+	+++	++	+/-	-	-	-
Alfa-naftil-(ASD)-cloro-acetato-esterase (CAE)	+	+++	+	-	-	-	raramente +
Ácido periódico / reativo de Schiff (PAS)	+/-	++ difuso	++/+	+/-	+difuso ou em blocos	- ou + em blocos	+++ em blocos
Esterase inespecífica (alfa-naftil-acetato-esterase)	-	-	+/>+++	+++	-	-	++ difuso

1.6 Classificação da LLA

A classificação da LLA de acordo com os novos conceitos da Organização Mundial de Saúde (Classificação WHO) adota critérios citológicos, imunológicos, citogenéticos e moleculares.

1.6.1 Morfologia celular

De acordo com a morfologia dos blastos, as leucemias são classificadas segundo os critérios da classificação FAB (Franco-Americano-Britânico) criado por um grupo internacional de investigadores no ano 1976 com o intuito de uniformizar o diagnóstico e a classificação das leucemias e síndromes mielodisplásicas. Os tipos citológicos são:

- LLA - L1, caracterizada por apresentar linfoblastos pequenos, com escasso citoplasma, núcleos não visíveis ou de difícil visualização e aspecto monomorfo, consistindo a variedade mais comum em crianças - em torno de 85% dos casos.
- LLA - L2, constituída por blastos grandes, citoplasma abundante e irregular, nucléolos visíveis, representam cerca de 15% dos casos.
- LLA - L3 é a forma mais rara em crianças aproximadamente de 1% das LLA. É constituída por células de citoplasma com forte basófilia, vacuolização abundante e corresponde à forma leucêmica do Linfoma de Burkitt. É uma variante da LLA de células B que necessita de um enfoque terapêutico especial (FERNANDEZ, 2006; MEADOWS, 1995).

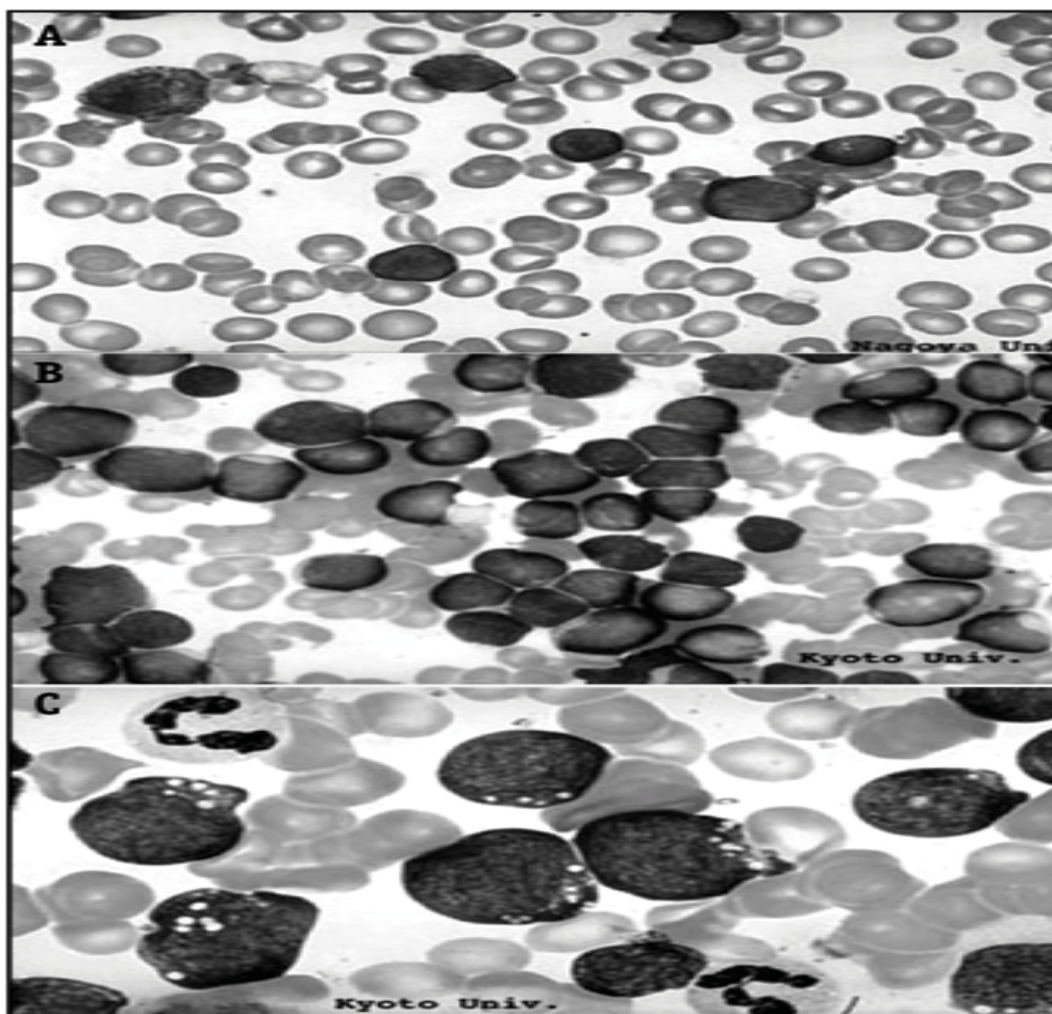


FIGURA 4 - Amostra citológica de vários tipos de LLA (A-LLA-L1, B-LLA-L2 E C-LL3⁴).

1.6.2 Análise imunológica

Realizada através da imunofenotipagem dos blastos da medula óssea ou do sangue periférico.

A imunofenotipagem e as técnicas citogenéticas têm contribuído de maneira fundamental para a compreensão da biologia molecular e do tratamento da LLA. (FARIAS, 2004).

⁴ Figura disponível em **Atlas de Hematology**, 1996.

As reações de imunofenotipagem avaliam antígenos celulares expressos nos blastos leucêmicos. A principal técnica utilizada para essa reação é a citometria de fluxo, que permite a classificação celular de acordo com a linhagem e assim define estádios maturativos, elevando para 99% o percentual de casos corretamente diagnosticados. Aproximadamente 75% das LLA são de linhagem B, 20% de linhagem T e 5% de B madura. (REDDY, PERKINS, 2004).

1.6.3 Citogenética e biologia molecular

Exame que investiga as mutações cromossômicas pela análise do cariótipo e revela alterações numéricas dos cromossomos pela determinação da ploidia ou alterações estruturais, entre elas as inversões, deleções, translocações, etc. (MARGOLIM *et al.*, 2001).

O estudo da ploidia é de utilidade prognóstica. As células leucêmicas podem ser classificadas em hipodiplóides (<46 cromossomos), diplóides (46 cromossomos) e hiperdiplóides (> 46 cromossomos). As hiperdiplóides de Linhagem B que possuem mais de 50 (cinquenta) cromossomos têm uma boa resposta clínica sendo encontradas em torno de 20% das crianças com LLA. As hipodiplóides e hiperdiplóides próximas à tetraploidia têm pior prognóstico. Mais de 70% das LLA apresentam uma ou mais anormalidades cromossômicas. A determinação das variações numéricas nas de linhagem T não tem significado relevante quanto a prognóstico. A mais comum destas é o Cromossomo Ph (Philadelphia) encontrado entre 3-5% das crianças com LLA (BRISSETTE, COTELINGER, 2000).

1.7 Tratamento

A mortalidade das crianças tem diminuído drasticamente com o progresso da ciência e os novos conhecimentos dos mecanismos celulares e moleculares, e também da melhora dos métodos diagnósticos e tratamento multimodal (quimioterápico, radioterápico), por isso as chances de cura que eram aproximadamente 25% na década de 50-60 passaram para 70% em 1991 (RUBINITZ, 2005), podendo atingir 80% nos dias atuais.

O tratamento das leucemias se baseia em protocolos clínicos que combinam quimioterapia, e ou/radioterapia profilática ou curativa. Esses protocolos são resultados da análise dos ensaios clínicos dirigidos por grupos cooperativos, nacionais e internacionais. Os bons resultados obtidos por diversos protocolos de tratamento da LLA em crianças e adolescentes dependem de uma variedade de fatores: as características biológicas das células leucêmicas, tratamento poliquimioterápico e as variações individuais no metabolismo das drogas, os quais são importantes fatores que influenciam estes resultados (DE CAMARGO, 2003).

1.7.1 Protocolo de tratamento

A grande chance de cura nos protocolos nacionais aconteceu na década de 80 quando Brandalise *et al.* iniciaram o primeiro protocolo multicêntrico de tratamento de LLA infantil, formando-se assim o Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda na Infância (GBTLI-LLA-80). Desde então, quatro estudos foram realizados e concluídos (1982, 1985, 1993, 1999), sendo que o de 1993 apresentou os melhores resultados e é, por isso, o protocolo brasileiro mais utilizado (LEE, PETRILLI, 2004).

A construção do protocolo GBTLILLA-93 está alicerçado nos bons resultados dos estudos anteriores. O objetivo da criação do protocolo abrange o tratamento de todos os grupos de pacientes para elevar a sobrevida livre da doença adaptada aos riscos respectivos, reduzindo a taxa de morbi-mortalidade secundária ao tratamento, comparativo aos estudos anteriores. Também avalia a taxa de sobrevida livre de doença nos pacientes tratados com terapia de manutenção, durante dois anos, versus um ano e meio (MEDEIROS *et al.*, 2003).

O Protocolo GBTLI-LLA 93

O GBTLI-LLA 93, que é o protocolo nacional mais utilizado prevê a estratificação dos pacientes em três grupos de risco: RBV, RB, e AR. São utilizados os seguintes critérios: a idade das crianças e adolescentes, a contagem de leucócitos ao diagnóstico, a presença de massa mediastinal, envolvimento do

SNC, hepato-esplenomegalia, imunofenotipagem e a citogenética quando realizada (GBTLI-LLA-93-SOBOPE/SBHH, 1993).

1.7.1.1 Risco básico verdadeiro (RBV)

São critérios imprescindíveis: pacientes com idade ≥ 1 ano e ≤ 10 anos, com contagem de leucócitos inicial menor que $10.000/\text{mm}^2$, ausência de massa mediastinal, ausência de envolvimento do SNC, hepato-esplenomegalia inferior a 5 cm do rebordo costal medida de LHC. São critérios recomendáveis: imunofenotipagem não T não B com CD (Cluster Designation) $10 > 20\%$, hiperdiploidia > 50 e ausência de Cromossoma Ph.

1.7.1.2 Risco básico (RB)

São critérios imprescindíveis: pacientes com idade ≥ 1 ano e ≤ 10 anos, com contagem de leucócitos inicial $>$ que 10.000 e até $50.000/\text{mm}^3$, e/ou presença de massa mediastinal e/ou fígado e baço $\geq 5\text{cm}$ na LHC. São critérios recomendáveis: imunofenotipagem não T ou não B, citogenética com hiperdiploidia de 47 a 50 e/ou ausência de Cromossoma Ph.

1.7.1.3 Alto risco (AR)

São critérios imprescindíveis: pacientes com idades inferiores a 12 meses e superiores a 10 anos, e/ou com contagem inicial de leucócitos acima de $50.000/\text{mm}^3$ e/ou envolvimento do SNC. São critérios recomendáveis: imunofenotipagem T derivada, e/ou achados desfavoráveis da citogenética hipodiplóide 46 (quarenta e seis), pseudoploidia, Cromossoma Ph.

Esta divisão dos critérios nos dá um roteiro para enquadrarmos os pacientes nos protocolos a serem utilizados e uma avaliação dos possíveis prognósticos.

JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

A Leucemia linfóide aguda é o câncer mais comum na infância porém verificamos que existem poucos trabalhos nacionais sobre esta doença assim como no Estado do Ceará. Essa informação foi obtida através de levantamento de dados do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) que é referência estadual no tratamento de leucemias na infância.

Constatamos então que há poucos estudos publicados, o que gera desconhecimento dos médicos pediatras sobre esta patologia atrasando muitas vezes o diagnóstico.

Em função dessa lacuna é que resolvemos pesquisar o perfil clínico-epidemiológico das crianças e adolescentes com LLA admitidas durante o período de outubro de 2003 a outubro de 2006, no HIAS.

Tal conhecimento visa orientar e reforçar o Serviço no sentido de melhorar a eficiência da rede de saúde (primária, secundária e terciária) no que tange ao problema, assim como agilizar o sistema de referência e contra-referência e incrementar o diagnóstico precoce, com pretensão a se obter maior adesão ao tratamento de forma a melhorar o prognóstico desses pacientes.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

- Identificar o perfil clínico epidemiológico das crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda (LLA) atendidas no Serviço de Onco-hematologia do Hospital Infantil Albert Sabin, hospital terciário de Fortaleza - CE.

3.2 Específicos

- Correlacionar aspectos demográficos, sócio-econômicos, tempo de evolução da doença e as eventuais barreiras de acesso (tipo de percurso, referência e contra-referência) ao centro de Oncologia;
- Relacionar dados laboratoriais com a imunofenotipagem de Células B e T;
- Caracterizar os sinais e sintomas mais prevalentes da Leucemia Linfóide Aguda (LLA);
- Correlacionar os sinais e sintomas com a caracterização imunofenotípica (B e/ou T);
- Estudar a relação dos casos de LLA na infância com incidência de neoplasia, inclusive leucemia, em familiares;

CASUÍSTICA E MÉTODO

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

Foi realizada uma pesquisa retrospectiva em crianças e adolescentes portadores de leucemia linfóide aguda (LLA) recém diagnosticados e atendidos no Serviço de Onco-Hematologia do HIAS no período de outubro de 2003 a outubro de 2006.

4.1 Local do estudo

O estudo foi realizado na Unidade de Onco-Hematologia do HIAS, hospital terciário da rede de saúde de Fortaleza e de referência para o Ceará e alguns estados vizinhos, na maioria das especialidades clínicas e cirúrgicas. O referido hospital possui 278 leitos, dos quais 22 são destinados para pacientes com doenças onco-hematológicas em regime de internação e 28 para aquelas crianças e adolescentes que realizam quimioterapia ambulatorial. Como hospital-escola, oferece residência médica em várias subespecialidades pediátricas, além de receber estudantes de medicina e de outras áreas vinculadas à saúde infanto-juvenil.

4.2 Seleção da amostra

Foram incluídas no estudo todas as crianças e adolescentes com idade inferior a 19 anos (até dezoito anos e onze meses), de ambos os sexos, com LLA recém-diagnosticada através do exame Mielograma.

4.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que já haviam sido diagnosticados antes do início da pesquisa. Também foram excluídas 25 crianças que faleceram. Apesar do envio de cartas (APENDICE C) a todas as famílias dessas falecidas, somente uma

família respondeu e também esta criança não foi incluída; outras 8 crianças novamente não foram incluídas porque foram transferidas para outras instituições onde concluiriam o seu tratamento ou o abandonaram.

4.4 Instrumento de coleta de dados

Com o intuito de se obter informações sobre dados clínicos, epidemiológicos e as eventuais barreiras de acesso foi aplicado formulário (APÊNDICE B) pela pesquisadora com todas as mães ou responsáveis legais das crianças e adolescentes admitidos no estudo que constou de informações tais como variáveis epidemiológicas, sócio-econômicas e clínico-laboratoriais.

4.5 Coleta de dados

Foram identificados os pacientes portadores de LLA com idade inferior a 19 anos, recém-diagnosticados no Serviço de Onco-hematologia do HIAS. Em seguida foi utilizado formulário (APÊNDICE B) para coleta de dados, complementado com exames laboratoriais cujos resultados foram obtidos nos prontuários dos pacientes. A coleta dos dados foi realizada pela pesquisadora.

4.6 Avaliação nutricional

Foram pesados e medidos todos os pacientes no dia da internação. Este procedimento é rotina no Serviço de Onco-hematologia e é realizado em geral pelo residente da unidade e/ou corpo clínico. As crianças e adolescentes foram pesadas com o mínimo possível de roupas, em balança digital da marca Filizola com sensibilidade menor que 0,1kg e medidas com antropômetro com escala em centímetros. As crianças até 3 (três) anos de idade foram pesadas com balança própria para bebê e medidas com fita métrica no leito. O critério utilizado para a classificação nutricional baseou-se nos parâmetros (z) peso/idade e estatura/idade.

4.7 Análise estatística

Os dados colhidos foram armazenados num banco eletrônico (*Epi-Info* 6.0 4b) e analisados por meio do *software* estatístico (STATA). As variáveis categóricas Sinais e Sintomas foram apresentadas na forma de frequências relativas; as variáveis contínuas Dosagem de Hemoglobina, Hematócrito, Contagem de Leucócitos e Contagem de Plaquetas, foram descritas através do valor mínimo, valor máximo, média, mediana e desvio padrão da distribuição. As variáveis contínuas Idade, Peso, Altura e Renda Familiar foram categorizados usando-se como pontos de corte o quartís da distribuição. As variáveis contínuas, Escolaridade da Mãe e Numero de Pessoas na Casa, foram categorizadas pela mediana.

A prevalência da imunofenotipo “LLA de Células Precursoras B” foi comparada com a prevalência da imunofenotipo “LLA de Células Precursoras T”, segundo a presença ou não de determinados sinais e sintomas, através do Teste do Qui-quadrado de Pearson ou do Teste Exato de Fisher. Quando todos os valores esperados da tabela eram superiores a 5, usou-se o Teste do Qui-quadrado; quando pelo menos um valor esperado era menor do que 5, usou-se o Teste Exato de *Fisher*.

As prevalências foram consideradas significativamente diferentes quando o valor-p foi menor que 5% .

A distribuição das variáveis hematológicas (Dosagem de Hemoglobina, Hematócrito, Contagem de Leucócitos e Contagem de Plaquetas) dos pacientes “LLA de Células Precursoras B” foi comparada com a distribuição dos pacientes “LLA de Células Precursoras T” através do Teste da Soma dos Postos de *Wilcoxon*. As distribuições foram consideradas significativamente diferentes quando o valor-p foi menor que 5% .

4.8 Aspectos éticos

O estudo transcorreu de acordo com os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque e nas Diretrizes e Normas Reguladoras de pesquisas envolvendo seres humanos do Conselho Nacional de Saúde (Resolução nº 196, de

10 de outubro de 1996). O protocolo foi aprovado pela Comissão Institucional de Ética Médica do HIAS. (ANEXO B).

RESULTADOS

5. RESULTADOS

Do total de 491 neoplasias cadastradas no HIAS no período em estudo (outubro de 2003 a outubro de 2006), foram hospitalizadas 156 (31,77%) crianças portadoras de LLA sendo que 25 haviam falecido e 8 transferidas ou abandonado o tratamento e somente 123 crianças fizeram parte desta pesquisa.

Dessas 123 crianças estudadas, 7 foram diagnosticadas de outubro a dezembro de 2003, 39 de janeiro a dezembro de 2004, 40 no período de janeiro a dezembro de 2005 e 37 entre janeiro a outubro de 2006.

5.1 Identificação quanto ao sexo, idade e nutrição dos pacientes com LLA

A idade das crianças diagnosticadas variou entre 9 meses e 16 anos e 6 meses.

TABELA 2 - Variável Antropométrica - quanto à idade, sexo e nutrição de uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, no período de outubro/03 a outubro/06 em Fortaleza-CE.

VARIÁVEL ANTROPOMÉTRICA QUANTO IDADE (MESES)	N	%
9-12 meses	3	2,43
12-24 meses	8	6,50
25-60 meses	44	35,77
61-120 meses	36	29,26
> 120meses	32	26,01
VARIÁVEL QUANTO AO SEXO		
Masculino	84	68,29
Feminino	39	31,70
QUANTO Á NUTRIÇÃO		
Eutrófica	78	63,40
Risco Nutricional	29	23,57
Sobrepeso	10	8,13
Desnutrido	6	4,87

Acima, podemos identificar que, dentre o número de crianças estudadas, 3 (2,43%) crianças encontravam-se na idade entre 9 meses e 1 ano, 8 (6,50%) entre 12 meses e 24 meses, 44 (35,77%) entre a idade de 25 meses a 60 meses, 36 (29,26%) na faixa etária compreendida entre 61 a 120 meses e 32 (26,01%) na faixa etária acima de 120 meses.

Dos casos estudados, 84 (68,3%) eram do sexo masculino e 39 (31,7%) do sexo feminino.

O resultado da pesquisa revelou que, dentre os pacientes analisados, 78 (63,4%) eram crianças eutróficas, 29 (23,57%) se encontravam em risco nutricional, 10 (8,13%) pacientes estavam com sobrepeso e 6 (4,87%) crianças eram desnutridas.

5.2 Procedência dos pacientes

TABELA 3 - Variável quanto à procedência de uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin no período de outubro/03 a outubro/06 em Fortaleza-CE.

Cidades do interior	78	63,41
Fortaleza	45	36,58
Quanto à chegada ao HIAS		
Por conta própria	20	16,26
Referido pelo SUS	48	39,02
Hospitalizado e transferido	55	44,72

A maioria dos pacientes 78 (63,4 %) era proveniente das cidades do interior do Estado do Ceará e 45 (36,6%) eram oriundos de Fortaleza.

Dos pacientes examinados, 55 (44,72%) foram hospitalizados em outras unidades e transferidos ao HIAS, 48 (39,02%) foram referidas pelos SUS (Rede Básica) e 20 (16,26%) foram trazidas pela própria mãe ou responsável ao hospital. A maioria dos pacientes, 83,74% passou pela rede primária e secundária de saúde antes da internação no HIAS.

5.3 Variável sócio-econômica das famílias dos pacientes portadores de LLA, atendidos no HIAS

TABELA 4 - Variável sócio-econômica das famílias de uma amostra de 123 de pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, no período de outubro/03 a outubro/06 em Fortaleza-CE.

VARIÁVEL SOCIO-ECONÔMICA DAS FAMILIAS	N	%
RENDA FAMILIAR		
Desempregado	9	7,31
Até 120 Reais	22	17,88
121 - 260 Reais	31	25,20
261 - 388 Reais	35	28,45
389 - 800 Reais	20	16,26
801 – 1000 Reais	05	4,06
Acima de 1000 Reais	01	0,81
ESCOLARIDADE DAS MÃES OU RESPONSÁVEIS		
SIM	115	93,59
NÃO	8	6,5
ESCOLARIDADE		
Até a 5ª série	40	32,52
Entre 6ª e 9ª série	38	30,89
Entre 10ª e 12ª série	32	26,01
Curso Superior	05	4,06
NÚMERO DE MEMBROS		
02 a 04 Pessoas	61	49,59
05 a 12 Pessoas	62	50,40

Nos questionários aplicados, a renda familiar variou entre R\$0,00 a R\$1.200,00 (um mil e duzentos reais). Nove famílias (7,31%) eram desempregadas, 22 (17,88%) percebiam até R\$ 120,00 (cento e vinte reais); 31 (25,20%) das famílias recebiam entre R\$ 121,00 (cento e vinte e um reais) a R\$ 260,00 (duzentos e sessenta reais); 35 (28,45%) famílias ganhavam entre R\$261,00 (duzentos e sessenta e um reais) a R\$388,00 (trezentos e oitenta e oito reais), 20 (16,26%) famílias percebiam entre R\$ 389,00 (trezentos e oitenta e nove reais) a R\$800,00 (oitocentos reais), 05 (4,06%) percebiam entre R\$ 801,00 (oitocentos e um reais) a R\$ 1.000,00 (hum mil reais) e 01 (0,81%) acima de R\$ 1.000,00 (hum mil reais).

O estudo revelou que as mães ou responsáveis pelos pacientes apresentaram a seguinte escolaridade: a) nunca freqüentaram a escola, b) freqüentaram a escola incluindo estudo desde o nível fundamental ao superior. As mães

que não freqüentaram a escola foram 8 (6,50%) e aquelas que freqüentaram (115) correspondiam a 93,50%; destas, 40 (32,52%) cursaram até a quinta série do ensino fundamental; 38 (30,89%) cursaram entre a sexta e nona série; 32 (26,01%) cursaram entre a décima e a décima segunda série e 5 (4,06%) cursaram curso superior.

Quanto ao número de membros na família dos pacientes, que moravam com a criança a época do diagnóstico, foram identificados os seguintes números: 61 (49,59%) tinham 2 a 4 pessoas e 62 (50,40%) de 5 a 12 pessoas.

5.4 Histórico familiar de neoplasias de pacientes portadores de LLA

5.4.1 Casos de neoplasias diversas nas famílias dos pacientes

O questionário procurou identificar a existência de provável neoplasia de qualquer natureza na família dos pacientes. Foram revelados que 57 (46,34%) crianças tinham casos de neoplasias na família, casos estes entre pais irmãos, avós e tios.

5.4.2 Casos de leucemia na família do paciente

Dos pacientes com LLA foram também identificados casos de provável leucemia na família relatados pelos familiares interrogados. Quanto à identificação dos tipos, não foi constatado qual o tipo de leucemia que acometeu os familiares. Das famílias identificadas, foram relatadas 21 (17,07%) pessoas dentre os familiares (pais, irmãos, avós e tio) dos pacientes que já tinham tido leucemia (TABELA 5)

TABELA 5 – História familiar de neoplasia, inclusive leucemia, de uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE

VARIÁVEIS	FREQUÊNCIA	
	NÚMERO DE FAMÍLIAS	PERCENTUAL
OUTRAS NEOPLASIAS NA FAMÍLIA		
SIM	57	46,34%
NÃO	66	53,7%
LEUCEMIA NA FAMÍLIA		
SIM	21	17,1%
NÃO	102	82,9%

5.5 História natural da doença

5.5.1 Primeiro atendimento

Antes da internação e identificação da doença, as crianças e adolescentes foram atendidos em rede de atendimento primário e/ ou secundário no Estado do Ceará, dentre as quais 100 (81,30%) obtiveram prescrição médica para a sintomatologia apresentada no ato da consulta médica e 23 (18,69%) não tiveram prescrição médica (TABELA 6).

TABELA 6 – Frequência quanto à prescrição de medicação antes do diagnóstico de Leucemia de uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.

RESCRIÇÃO MÉDICA (TOMOU MEDICAÇÃO)	FREQUÊNCIA	PERCENTUAL %
SIM	100	81,30%
NÃO	23	18,70
TOTAL	123	100%

Dentre os medicamentos mais prescritos no primeiro atendimento realizado, foi o antitérmico o mais prescrito seguido de antibióticos, ferro, antiinflamatórios, hidratação venosa, dentre outros (TABELA 7)

TABELA 7 – Frequência quanto aos medicamentos mais prescritos no primeiro atendimento de uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), encaminhados ao Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006

MEDICAMENTOS	(N)	PERCENTUAL (%)
ANTI-TÉRMICO	27	21,95
ANTIBIÓTICOS	24	19,51
FERRO	17	13,82
ANTIINFLAMATÓRIOS	6	4,87
HIDRATAÇÃO VENOSA	4	3,25
OUTROS	22	17,88

5.5.1.2 Percurso diagnóstico de pacientes portadores de LLA: Identificação quanto ao tempo decorrido entre as etapas do diagnóstico

5.5.1.3 Tempo decorrido entre os primeiros sintomas e o primeiro atendimento.

Os pacientes que foram atendidos no mesmo dia do início do sintoma foram 4 (3,25%). Os pacientes dos quais o atendimento ficou entre 1 a 4 dias de sintomatologia foram 33 (26,82%); entre 5 a 6 dias de doença ao atendimento, foram atendidas 28 (22,76%) crianças; de 7 a 10 dias de doença ao atendimento, foram atendidas 34 (27,64%) crianças, e o tempo entre 11 a 47 dias de doença ao atendimento foram 24 (19,51%) crianças.

5.5.2 Tempo decorrido entre o primeiro atendimento e o internamento.

No mesmo dia do atendimento foram internadas 7 (5,69%) crianças; de 1 a 10 dias após o primeiro atendimento 31 (25,20%) crianças foram internadas; entre 11 a 23 dias foram 28 (22,76%) crianças hospitalizadas, entre 24 a 55 dias, 29 (23,57%) crianças foram hospitalizadas e entre 56 a 160 dias foram 28 (22,76%) crianças hospitalizadas.

5.5.2.1 Tempo decorrido entre o internamento e a realização do mielograma.

Antes da internação, 52 (42,27%) crianças já haviam feito o mielograma. Crianças com 1 dia de internamento foram 35 (28,45%) as que fizeram mielograma; com 2 dias de hospitalização, 16 (13,00%) realizaram o exame; com 3 dias de internação foram 13 (10,56%) crianças que realizaram o exame, e com internação entre 4 a 22 dias foram 7 (5,69%) crianças que realizaram o referido exame.

5.5.2.2 Tempo percorrido entre os primeiros sintomas e a realização do mielograma.

O tempo percorrido entre os primeiros sintomas apresentados pelas crianças e adolescentes e a realização do exame mielograma foi de 1 a 17 dias em 36 (29,26%) crianças; entre 18 e 31 dias em 26 (21,13%) crianças; entre 31 a 62 dias em 31 (25,20%) crianças e de 63 a 172 dias em 30 (24,39%) crianças (TABELA 8).

TABELA 8 – Percurso diagnóstico de uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.

Tempo decorrido entre as etapas do Diagnóstico	Frequência	
	N	%
Tempo decorrido entre os primeiros sintomas e o primeiro atendimento ^ε :		
- No mesmo dia	4	3,3
- De 1 a 4 dias	33	26,8
- De 5 a 6 dias	28	22,8
- De 7 a 10 dias	34	27,6
- De 11 a 47 dias	24	19,5
Tempo decorrido entre o primeiro atendimento e o internamento ^ξ :		
- No mesmo dia	7	5,6
- De 1 a 10 dias	31	25,2
- De 11 a 23 dias	28	22,8
- De 24 a 55 dias	29	23,6
- De 56 a 160 dias	28	22,8
Tempo decorrido o internamento e o mielograma ^χ :		
- Antes ou no mesmo dia	52	42,3
- 1 dia	35	28,5
- 2 dias	16	13,0
- 3 dias	13	10,6
- De 4 a 22 dias	7	5,6
Tempo decorrido entre os primeiros sintomas e o mielograma [§] :		
- De 1 a 17 dias	36	29,3
- De 18 a 31 dias	26	21,1
- De 31 a 62 dias	31	25,1
- De 63 a 172 dias	30	24,4

5.5.3 Sinais e sintomas

As crianças apresentaram sinais e sintomas dentre os mais diversos. Foram relatados pelas famílias: palidez, febre, perda de peso, adenomegalia, equimose, adinamia, dor articular, aumento de volume abdominal, sangramentos, dor abdominal, entre outros.

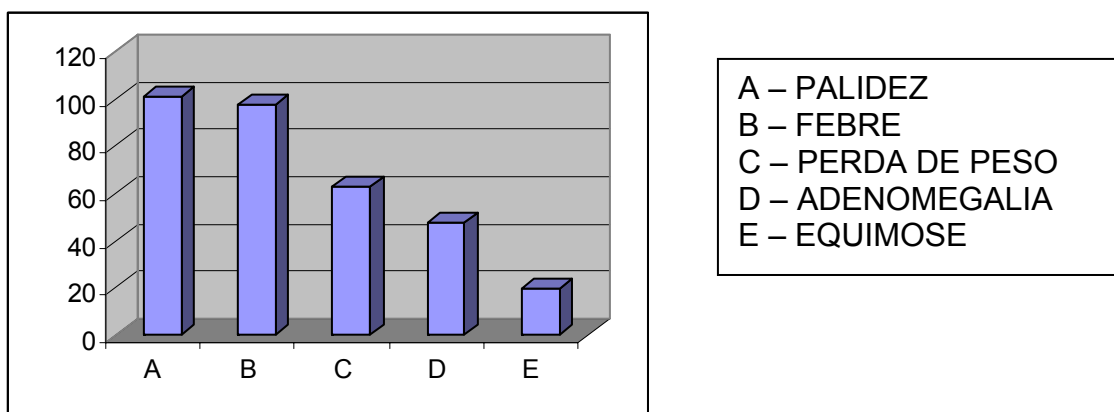


GRÁFICO 1 – Sinais apresentados por uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.

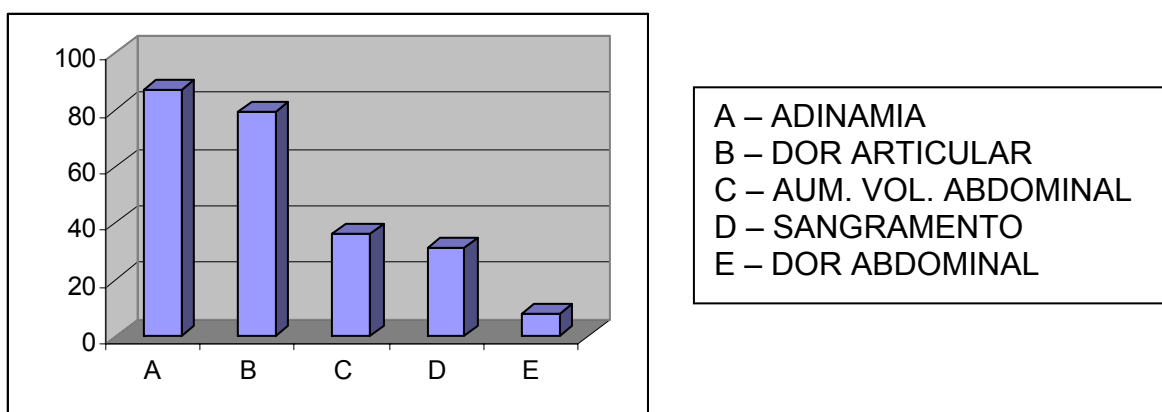


GRÁFICO 2 – Sintomas apresentados por uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.

Em termos percentuais, 101(82,1%) apresentaram palidez; 98 (79,7%) apresentaram febre; 87 (70,7%) apresentaram adinamia, 79 (64,2 %) apresentaram dores articulares, 63 (51,2%) apresentaram perda de peso, 48 (39%) com

adenomegalia; 36 (29,3%) tiveram aumento do volume abdominal; 31 (25,2 %) apresentaram sangramentos, 20 (16,3%) apresentaram equimose; 9 (7,3%) apresentaram as mais diversas infecções, 8 (6,5%) apresentaram dor abdominal, e 8 (6,5%) apresentaram dores no corpo.

5.5.3.1 Transfusão sanguínea

Muitas das crianças atendidas e que apresentaram anemia foram transfundidas antes do diagnóstico de leucemia e da internação no HIAS.

TABELA 9 – Transfusão sanguínea recebida antes do diagnóstico e da internação de uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.

TRANSFUSÃO SANGUÍNEA	FREQUÊNCIA (N)	PERCENTUAL %
SIM	42	34,15%
NÃO	81	65,85%
TOTAL	123	100%

Algumas crianças tomaram uma transfusão e outras foram poli transfundidas (TABELA 10).

TABELA 10 – Identificação quanto ao número de transfusões recebidas pelos pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) antes do diagnóstico, atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.

Nº TRANSFUSÕES	N	%
1 TRANSFUÇÃO	15	35,71%
2 TRANSFUÇÕES	5	11,90%
MAIS DE 2 TRANSFUÇÕES	22	53,38%

5.6 Resultados de exames laboratoriais

5.6.1 Valores do hemograma

No ato da internação as crianças e adolescentes realizaram o exame hemograma completo, destacando-se os seguintes parâmetros: hemoglobina (Hb) hematócrito (Ht), leucócitos e plaquetas.

O valor mínimo da hemoglobina encontrada foi de 2,2g com o valor máximo de 14,4g, com média de 7,4g, com desvio padrão de 2,5 e uma mediana de 6,9g.

O hematócrito de valor mínimo encontrado foi de 6,9% com máximo de 44,3%, com a média de 22,4%, com desvio padrão de 8,0 e uma mediana de 21,4.

A contagem de leucócitos mínima encontrada foi de 600 e a máxima de 400.000 leucócitos, com média de 35.100, com desvio padrão de 57.144, com uma mediana de 900 leucócitos.

O número de plaquetas mínimo foi de 2000, com valor máximo de 468.000, tendo uma média de 76.783 e um desvio padrão de 87.692, com uma mediana de 43.500.

Os resultados dos exames hematológicos da amostra dos pacientes portadores de LLA foram os seguintes (TABELA 11):

TABELA 11 – Resultados de exames hematológicos de uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil. Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.

Exame	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão	Mediana
Dosagem de Hemoglobina	120 ^(*)	2,2	14,4	7,4	2,5	6,9
Hematócrito	117 ^(*)	6,9	44,3	22,4	8,0	21,4
Contagem de Leucócitos	119 ^(*)	600	400.000	35.100	57.144	900
Contagem de Plaquetas	120 ^(*)	2000	468.000	76.783	87.692	43.500

(*) Como se trata de uma avaliação retrospectiva de dados obtidos de prontuários médicos observamos ausência de valores iniciais de hemoglobina e de plaquetas em 3 (três) pacientes e hematócrito e número de leucócitos em 4 (quatro) pacientes.

5.6.2 Classificação celular através da imunofenotipagem

Dentre as crianças e adolescentes estudadas, 102 (82,92%) apresentavam Leucemia Linfóide Aguda (LLA) de células B, 13 (10,56%) de células T e 8 (6,50%), apresentaram perfil imunofenotípico indefinido (Tabela 12).

TABELA 12 – Identificação da LLA através da imunofenotipagem de uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.

IMUNOFENOTIPAGEM	N	%
LLA DE CÉLULAS PRECURSORAS B	102	82,93
LLA DE CÉLULAS PRECURSORAS T	13	10,57
INDEFINIDO	8	6,50
TOTAL	123	100%

5.6.3 Grupo de risco de acordo com o Protocolo GBTLI-LLA 93

De acordo com Protocolo GBTLI-LLA 93 foram identificadas 21 crianças (17,21%) com risco básico verdadeiro, 39 crianças (31,97%) com risco básico e 62 (50,82%) com alto risco (TABELA 13).

TABELA 13 – Identificação do Grupo de Risco de acordo com o protocolo GBTLI LLA-93, de uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.

GRUPO DE RISCO	N	%
RISCO BÁSICO VERDADEIRO	39	31,97%
RISCO BÁSICO	21	17,21%
ALTO RISCO	62	50,82%
TOTAL	122	100%

5.6.4 Identificação quanto à imunotipagem e histórico familiar de neoplasia na família

Das 54 crianças que tinham neoplasia na família, 46 apresentaram LLA de células precursoras B e 8 apresentaram LLA de células precursoras T.

Das 61 crianças que não relataram casos de neoplasia na família, destas, 56 tiveram LLA de células precursoras B e 5 apresentaram LLA de células precursoras T.

5.6.5 Identificação quanto à imunofenotipagem e histórico familiar de leucemia na família

Entre as 20 crianças com leucemia na família, 17 apresentaram LLA de células precursoras B e 3 LLA de células precursoras T.

Dentre as 95 crianças que, no questionário, não apresentaram leucemia na família, 85 tiveram LLA de células precursoras B e 10 de células precursoras T (TABELA 14).

TABELA 14 – Correlação da Imunofenotipagem com história familiar de neoplasia na família em 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.

HISTÓRIA FAMILIAR	TOTAL	LLA de Células Precursoras				p
		B		T		
		N	%	N	%	
NEOPLASIA NA FAMÍLIA:						
- Sim	54	46	45,1	8	61,5	0,263
- Não	61	56	54,9	5	38,5	
LEUCEMIA NA FAMÍLIA:						
- Sim	20	17	16,7	3	23,1	0,696
- Não	95	85	83,3	10	76,9	

5.7 Imunofenotipagem e os resultados de exames laboratoriais

Nos resultados dos exames hematológicos das amostras dos pacientes portadores de LLA foram identificados os seguintes resultados:

TABELA 15 – Resultados do Hemograma relacionados com Imunofenotipagem de uma amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE, de outubro de 2003 a outubro de 2006.

Exames Hematológicos	N	Mediana	Valor-p
Dosagem de Hemoglobina			
- LLA Células B	99	6,80	
- LLA Células T	13	9,70	0,006
Hematócrito:			
- LLA Células B	96	20,80	
- LLA Células T	13	29,90	0,007
Contagem de Leucócitos:			
- LLA Células B	99	7200	
- LLA Células T	13	71000	0,000
Contagem de Plaquetas:			
- LLA Células B	99	36.000	
- LLA Células T	13	65.000	0,075

Das 99 crianças que tiveram Leucemia Linfóide Aguda - LLA, de células precursoras B a mediana foi de 6,80 e as 13 crianças que tiveram LLA de células precursoras T, a mediana foi de 9,70, com valor-p de 0,006.

Das 96 crianças com LLA de células precursoras B, a mediana foi de 20,80; e as 13 com LLA de células precursoras tipo T apresentaram uma mediana de 29,90, com valor-p de 0,007.

Com relação à contagem de leucócitos, das 99 crianças com LLA de células precursoras B, a mediana foi de 7.200 e das 13 crianças com LLA de células precursoras T, a mediana foi de 71.000, com valor-p de 0,000.

Em relação à contagem de plaquetas, 99 crianças com LLA - tipo B, a mediana foi de 36.000; entre as 13 crianças com LLA de células T, a mediana foi de 65.000, com valor-p de 0,075.

5.8 Prevalência de sinais e sintomas segundo a imunofenotipagem

TABELA 16 – Prevalência de Sinais e Sintomas, segundo o imunofenotipo, numa amostra de 123 pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza-CE.

Sinais e Sintomas	TOTAL	LLA de Células Precursoras				p
		B		T		
		N	%	N	%	
PALIDEZ:						
-Presente	94	86	84,3	8	61,5	
-Ausente	21	16	15,7	5	38,5	0,060
FEBRE:						
-Presente	91	81	79,4	10	76,9	
-Ausente	24	21	20,6	3	23,1	0,733
ADINAMIA:						
-Presente	81	74	72,6	7	53,9	
-Ausente	34	28	27,4	6	46,1	0,200
DORES ARTICULARES:						
-Presente	74	65	63,7	9	69,2	
-Ausente	41	37	36,3	4	30,8	0,769
PERDA DE PESO:						
-Presente	60	53	52,0	7	53,9	
-Ausente	55	49	48,0	6	46,1	1,000
ADENOMEGALIA:						
-Presente	44	35	34,3	9	69,2	
-Ausente	71	67	65,7	4	30,8	0,030
AUMENTO DO VOLUME DO ABDOMEN:						
-Presente	33	31	30,4	2	15,4	
-Ausente	82	71	69,6	11	84,6	0,343
SANGRAMENTO:						
-Presente	30	27	26,5	3	23,1	
-Ausente	85	75	73,5	10	76,9	1,000
EQUIMOSE:						
-Presente	20	20	19,6	0	0,0	
-Ausente	95	82	80,4	13	100,0	0,120
INFECÇÃO:						
-Presente	8	7	6,9	1	7,7	
-Ausente	107	95	93,1	12	92,3	1,000

Das 94 crianças que apresentaram palidez, 86 tinham LLA de células precursoras B e 8 LLA de células precursoras T. Das que não apresentaram o sintoma de palidez, em número de 21, destas 16 tiveram LLA de células precursoras B e 5 LLA de células precursoras T.

Com a sintomatologia de febre foram identificadas 91 (noventa e uma) crianças, e destas, 81 (oitenta e uma) apresentaram LLA de Células Precursoras B e 5, LLA do tipo T; e das 24 que não apresentaram febre, 21 tinham LLA tipo B e 3 LLA tipo T.

Adinamia foi descrita em 81 pacientes e 74 tinham leucemia de Células Precursoras Tipo B e 7 Tipo T e as crianças e adolescentes que não apresentaram adinamia, 34, destas 28 tinham o tipo B e 6 o tipo T.

Dores articulares foram encontradas em 74 pacientes e 65 tinham o tipo B e 9 o tipo T e as que não apresentaram esta sintomatologia, 41 entre essas 37 tinham o tipo B e 4 o tipo T.

A perda de peso esteve presente em 60 crianças: 53 tinham LLA de celularidade B e 7 o tipo T; dentre as que não apresentaram essa sintomatologia (55 crianças), foram encontradas 49 LLA do tipo B e 6 do tipo T.

Adenomegalia foi encontrada em 44 crianças; dessas, 35 apresentaram LLA do tipo B e 9 do tipo T, e dentre aquelas que não apresentaram essa sintomatologia (71), 67 tinham células tipo B e 4 do tipo T.

Aumento de volume abdominal ocorreu em 33 pacientes; desses, 31 tinham Leucemia de células B e 2 de células T. Dentre as que não apresentaram o aumento do volume abdominal (82 pacientes), 71 apresentaram Leucemia com células tipo B e 11 com o tipo T.

Trinta pacientes (30) apresentaram sangramento; desses, 27 tinham a leucemia do tipo B e 3 do tipo T e dentre os que não apresentaram sangramento (85), 75 eram do tipo B e 10 do tipo T.

Com equimoses, identificamos 20 crianças e todas elas apresentaram Leucemia do tipo B e nenhuma do tipo T, e dentre as que não apresentaram equimose (95), 82 tinham o tipo B e 13 o tipo T.

Infecção esteve presente como sintomatologia inicial em 8 crianças; dessas, 7 tinham LLA do tipo B e apenas 1 do tipo T. Já as que não apresentaram infecção (107), 95 eram do tipo B e 12 do tipo T.

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) ocupou o primeiro lugar entre os casos de câncer na infância e adolescência registrados no Serviço de Onco-hematologia do HIAS entre outubro de 2003 a outubro de 2006. Este dado está condizente com outros da literatura nacional e internacional.

Analisando as estatísticas brasileiras, podemos observar dados que corroboram com a nossa estatística. Borim *et al.* (2000) verificaram que no período de setembro/1989 a dezembro/1997, 43 crianças foram diagnosticadas como portadoras de LLA na Unidade de Hematologia e Oncologia Pediátrica do Hospital de Base de São José do Rio Preto. Braga *et al.* (2000) em Goiânia, encontrou que no período de 1989 a 1996 as neoplasias mais comuns foram às leucemias, totalizando 27% de todos os tumores infantis, com uma frequência de LLA de 66%.

Ainda segundo dados do INCA-MS, em Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP), podemos observar uma ocorrência maior de LLA na infância, entre os cinco tipos tumorais mais frequentes.

Também as estatísticas internacionais confirmam tais dados. Nos hospitais do Instituto Mexicano del Seguro Social, onde no período de 1996 a 2001 foram encontrados um total de 1702 casos novos de crianças com câncer, dos quais 784 (46,1%) eram de leucemias, destas, 614 (78,3%) eram de leucemia linfóide aguda.

Em estudo realizado por UKCCS (United Kingdom Childhood Cancer Study) realizado em 10 regiões da UK (Reino Unido), das 3140 crianças estudadas no período de 1991 a 1996, 1286 (35%) eram portadoras de LLA.

Nas populações brancas da América do Norte, Oceania e Europa, corresponde a 75 a 80,5% de todas as leucemias (SHARP *et al.*, 1999).

Com relação à frequência por sexo e idade, identificamos 68,29% de crianças do sexo masculino, com 35,8% de crianças com idade entre 25 e 60 meses

(2 a 5 anos) e 29,3% entre 61 e 120 meses (5 a 10 anos), sendo os nossos resultados semelhantes aos descritos em alguns estudos nacionais, como os de Borim et al (2000) com 63,2% de crianças do sexo masculino e 36,8% do sexo feminino e Ikeuti et al. (2006) em São José do Rio Preto, Braga et al. (2000) encontrou 31,5% para os meninos e 22,8 para as meninas; Rodrigues et al. (2006) em Pernambuco; e internacionais, como Kolmanskg et al. (2007), na Noruega. Estes trabalhos mostram a maior frequência de LLA no sexo masculino, com faixa etária predominante de 5 a 9 anos de idade.

Quanto à procedência, no nosso estudo observou-se que a maioria dos pacientes, 63,4% era proveniente do interior do estado, o que é condizente com outros estudos (RODRIGUES et al., 2003.) Segundo o mecanismo de referência/contra-referência dos pacientes ao HIAS, 83,7% foi referenciado pelo Sistema SUS, passando pela rede primária e secundária de saúde antes da internação na Unidade de Onco-hematologia do HIAS.

A frequência de desnutrição entre as crianças com LLA varia bastante entre os países, com alguns autores mencionando que ela não é freqüente, refletindo apenas um curto espaço de tempo entre o início da doença e o seu diagnóstico (VIANA et al., 2001). Porém nos países em desenvolvimento, essa ocorrência varia entre 8 – 32%. Viana et al (1994), encontraram 21,2% de pacientes desnutridos quando Peso/Idade foi o índice nutricional aplicado. Esta prevalência de desnutridos não difere da prevalência de desnutrição entre as crianças brasileiras, quando comparados os resultados, daí a explicação do alto índice de desnutridos para ambos os grupos (doenças oncológicas e população geral). Além disso, os autores ainda concluíram que as crianças consideradas desnutridas (*escore $Z < -2P$) em relação ao índice Estatura/Idade tiveram taxa de recaída 8,2 vezes maior que as bem nutridas.

Em nossa pesquisa, o estado nutricional das crianças e adolescentes com LLA revelou que 63,4% dos pacientes eram eutróficos, com 23,5% em risco nutricional, com apenas 4,82% de pacientes desnutridos e 8,12% com sobrepeso. Nossos índices se encontram abaixo dos encontrados na literatura. Outros autores identificaram níveis menores de crianças eutróficas como Borim et al. (2000), com 52,7%.

Os estudos demonstram que os fatores sócio-econômicos tais como: renda mensal, acesso à comunicação, ao transporte e à educação, associados à desnutrição, parecem afetar a resposta terapêutica das crianças portadoras de LLA. Viana *et al.* (1998), sugerem que as condições sócio-econômicas são mais importantes até que o estado nutricional. Lobato-Mendizábal *et al.* (1991) demonstraram que o prognóstico das crianças com LLA está relacionado com fatores sócio-econômicos, estando o grupo de baixo índice sócio-econômico com prognóstico desfavorável.

No nosso estudo, na variável renda econômica, 76,4% das famílias onde foram aplicados os questionários, a renda familiar variou de nenhuma fonte de renda a R\$ 350,00. Apenas 25,4% das famílias tinham salário acima desse valor, dados estes que corroboram com os estudos de Viana *et al.* (1998) e Lobato-Mendizábal *et al.* (1991).

Outro fator sócio-econômico relatado como importante, além da renda familiar, é a escolaridade da mãe ou responsável, a qual em nosso estudo revelou que apenas 6,5% nunca freqüentaram a escola e 93,5% apresentaram algum grau de escolaridade, sendo que 47,2% possuíam o ensino fundamental e 46,3% tinham o ensino médio ou até superior. Também estes dados são confirmados por Gómez-Almaguer *et al.* e Viana *et al.* (1998).

Outra variável sócio-econômica é o número de pessoas residentes com o paciente à época do diagnóstico. No presente estudo, 61 famílias tinham de 2 a 4 pessoas (49,6%) e 63 famílias apresentaram 5 a 12 pessoas (50,4%). Estes dados são semelhantes aos de Oliveira *et al.* (2005), com 3 a 13 membros na família, mediana de 05. Não foram identificados dados na literatura que demonstrassem que o aumento no número de membros residentes no domicílio com o paciente influísse no prognóstico.

Foi avaliado em nosso estudo o histórico familiar de neoplasias diversas e/ou leucemias em pacientes portadores de LLA. Observamos que 46,3% das crianças apresentavam casos de neoplasias na família e que 17,1% apresentavam casos de leucemias (de um modo geral) entre os familiares, considerando entre os familiares pais, irmãos, avós e tios. As leucemias não apresentam predisposição

genética conhecida, porém raros casos familiares assim como a alta frequência entre gêmeos sugerem que fatores hereditários tenham sua importância na origem da leucemia. (LOPEZ *et al.*, 2000).

Com relação à história natural da doença, observamos que antes da internação e identificação da doença, as crianças e adolescentes tiveram o primeiro atendimento em rede de atendimento primário ou secundário do SUS, dos quais 81,3% obtiveram prescrição médica para a sintomatologia apresentada no ato da consulta. Dentre os medicamentos mais prescritos no primeiro atendimento, os antitérmicos estiveram em primeiro lugar, seguido de antibióticos, ferro, antiinflamatórios e hidratação venosa. Não pudemos fazer correlação destes dados com outros estudos.

Quanto ao percurso diagnóstico destes pacientes, tentamos identificar o tempo decorrido entre as etapas do diagnóstico. Foi observado que o tempo decorrido entre os primeiros sintomas e o primeiro atendimento variou de 1 a 47 dias, porém a maioria (80,5%) dos pacientes teve o primeiro atendimento entre 1 a 10 dias. Já o tempo decorrido entre o primeiro atendimento e o internamento variou de 1 a 55 dias (77,2%) na maioria dos pacientes.

No nosso estudo, 94,4% dos pacientes fizeram o mielograma até três dias após o internamento e 70,8% fizeram antes, no mesmo dia, ou até um dia após o internamento. Tempo este considerado razoável dentre os estudos avaliados (RODRIGUES *et al.*, 2003).

Com relação ao tempo de queixa, ou seja, o tempo decorrido entre os primeiros sintomas e a realização do mielograma, este variou de 1 a 62 dias (75,6%) ou 1 a 9 semanas e de 63 a 172 dias (24,4%) ou 9 a 25 semanas, resultados compatíveis com os de crianças no Hospital do Câncer de São Paulo, o qual obteve uma média de 12 semanas. Ikeuti *et al.* (2006) encontrou um tempo de evolução maior que 15 dias. Porém ainda estamos muito aquém dos trabalhos internacionais, como aqueles realizados em Edimburg, com média de 5,4 semanas e em Atlanta com média de 4,5 semanas (FLORES *et al.*, 1986).

Os sinais e sintomas iniciais nas leucemias linfóides agudas, na maioria das vezes são bastante inespecíficos. Entre as queixas mais comuns se encontra,

em primeiro lugar a febre, seguida por palidez, linfadenomegalias e adinamia. Outras queixas comuns são dores articulares em membros inferiores, hepatoesplenomegalia, perda de peso, assim como dores músculo-esqueléticas, dores ósseas e artrite (DE CAMARGO, 2003; BARBOSA, 2002; IKEUTI, 2006).

Em nosso estudo, os sinais e sintomas mais comumente apresentados foram: palidez (82,1%), febre (79,7%), adinamia (70,7%), dores articulares (64,2%), perda de peso (51,2%), adenomegalias (39%), aumento do volume abdominal (29,3%), sangramentos (25,2%), equimoses (16,3%), infecções (7,3%), dor abdominal e dores no corpo (6,5%).

Observamos que a presença de dores músculo-esqueléticas, artrite, hepatoesplenomegalia e sangramentos não apresentaram a mesma relevância clínica descrita em outros estudos (REGO *et al.*, 2003; BARRETO *et al.*, 2002; RODRIGUES *et al.*, 2002; BARBOSA *et al.*, 2002).

Outros autores encontraram percentuais iguais para manifestações como febre e dor óssea (38 e 36% respectivamente), sendo este último um sintoma relativamente freqüente entre as crianças com LLA (IKEUTI *et al.*, 2006).

Os exames laboratoriais nas LLA mostram as mais diversas alterações, refletindo o grau de infiltração medular de cada paciente. A anemia ocorre em mais de 75% dos casos, assim como contagens leucocitárias variadas, desde leucopenia a leucocitose (MARGOLIN *et al.*, 2002). O número de plaquetas também pode estar reduzido ou normal (JONSSON *et al.*, 1990).

Na nossa série, todos os pacientes realizaram hemograma no ato da internação, destacando-se os seguintes parâmetros: níveis de hemoglobina, leucócitos e plaquetas.

O nível de hemoglobina variou de 2,2 a 14,4g, com média de 7,4g, desvio padrão de 2,5 e mediana de 6,9, dados semelhantes aos de Barbosa *et al.*, 2002, que encontrou em sua série de estudo de 61 pacientes, Hb<11g, com variação de 7,1 a 10,9g.

Ikeuti *et al.*, 2006, encontrou em uma série de 50 crianças, níveis de Hb<8,0g em 62% e maior ou igual a 8,0g em 38% dos pacientes. O número de

leucócitos variou de 600 a 400.000, com média de 35.100 e mediana de 900. Barbosa et al, 2002, encontrou que em uma amostra de 61 pacientes, 4,9% com hemoglobina normal, 88% com anemia, 22% apresentava leucopenia, 42% leucocitose e plaquetopenia em 75% dos pacientes.

Com relação à classificação celular através da imunofenotipagem, identificamos na população estudada, que 82,9% tinham LLA de células B e 10,57% LLA de células T, com 6,5% com perfil imunofenotípico indefinido.

Os dados da literatura estão de acordo com os dados da nossa pesquisa, pois na Bolívia, em uma população de crianças com LLA, 95% tinham LLA B e 5% LLA T. (AMAURU *et al.*, 2001). No Estado de Minas Gerais, Paes et al, 2003, encontrou em 186 crianças com LLA, 88% do tipo B e 18% do tipo T.

Outros estudos realizados nos Estados da Bahia, Rio de Janeiro e Brasília por Oliveira et al, 2003, de 1459 pacientes com LLA, 56,6% tinham LLA B e 15% LLA T, dados também condizentes com nosso estudo.

Não houve correlação entre imunofenotipagem e história familiar de neoplasias na família, inclusive leucemias. Estes dados também não foram constatados na literatura.

Quando estudamos a imunofenotipagem em relação aos resultados de hemograma, observamos que as leucemias de células T cursaram com leucometria mais elevada (média de 91.834 leucócitos) contra 28.514 leucócitos nas leucemias de células B, fato este que é esperado já que as leucemias T estão classificadas no grupo de alto risco e um de seus parâmetros de classificação é a leucometria elevada. Já as dosagens de hemoglobina e contagem de plaquetas foram menores nas leucemias B.

No estudo de prevalência de sinais e sintomas segundo a imunofenotipagem, evidenciamos que, apesar de não haver dados estatisticamente significantes, houve uma tendência à um percentual maior de pacientes apresentando adenomegalias nos portadores de LLA T, o que também é esperado neste tipo de LLA alto risco. Já em relação aos outros sintomas/sinais, não houve diferença na apresentação dos mesmos nos dois grupos.

Na identificação dos grupos de risco, de acordo com o protocolo utilizado para tratamento (GBTLI-LLA93), observamos que 31,97% pertenciam ao grupo Risco Básico Verdadeiro, 17,29% ao Grupo de Risco Básico e 50,82% ao Grupo de Alto Risco.

Pelos dados analisados vimos que existe um maior percentual desta população que é proveniente do interior do estado e a grande maioria destes pacientes é referenciada pelo sistema SUS. Dessa forma, se faz necessário que as barreiras de acesso deste sistema de referência e contra-referência sejam simplificadas a fim de que o tempo de evolução da doença seja minimizado e conseqüentemente as neoplasias sejam diagnosticadas cada vez mais precocemente.

Para a obtenção de melhores resultados no tratamento da LLA na infância e adolescência o paciente deve ser analisado tanto sob o ponto de vista da agressividade/gravidade (grupo de risco) da doença quanto no aspecto sócio-econômico, cultural e nutricional.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Concluimos que a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) atingiu todas as faixas etárias entre 9 (nove) meses e 16 (dezesseis) anos e 6 (seis) meses com maior predominância entre a idade de 2 (dois) a 5 (cinco) anos.

O sexo masculino foi o mais acometido na sua grande maioria, aproximadamente duas vezes sobre a incidência no sexo feminino.

O fator nutricional não interferiu no diagnóstico de LLA, pois 63,4% das crianças eram eutróficas.

Dois terços das crianças eram de procedência das cidades do interior do Estado do Ceará, o que nos leva ao questionamento de que uma das barreiras de acesso seja a dificuldade de encaminhamento desses pacientes ao nosso centro.

Aproximadamente metade das crianças, inicialmente foi hospitalizada e posteriormente transferida para o Hospital Infantil Albert Sabin.

Os sintomas gerais e inespecíficos apresentados por estas crianças como febre, palidez, dores ósseas e adinamia os levaram ao uso de medicamentos vários (antibióticos, anti-térmicos, ferro, antiinflamatórios) retardando assim o diagnóstico, sem a consideração de Leucemia Aguda como diagnóstico possível.

O fator renda familiar não é de relevância para a incidência da doença, nem a educação das mães ou responsáveis, pois quase a totalidade destas tinha algum tipo de escolaridade.

Quanto à incidência de outras neoplasias, inclusive leucemias na família, em torno de 46,3% já havia ocorrido algum caso de neoplasia, e em 1/6 (um sexto) das famílias das crianças já havia sido diagnosticado algum caso de leucemia. No nosso trabalho ocorreu uma tendência de maior incidência de LLA em pacientes cujos responsáveis relataram casos de neoplasias, inclusive leucemias.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- BARBOSA, C.M.P.L.; TERRERI, M.T.; NAKAKAMURA, C. *et al.* Manifestações músculo esqueléticas como apresentação inicial das leucemias agudas na infância. **Jornal Pediatria**, Rio de Janeiro, v.78, n. 6, p 481-484, 2002.
- AMARU. R.; PEÑALOZA, R.; TORREZ, G.; VASQUEZ, A; Yaksic, N; Miguez, H; Limachi, M; Patiño, Z; Morillas, L; Cueva, H. **Característica bio-celulares de las leucemias agudas en Bolivia y su diversidad en relación con otros países: reporte de 100 casos de leucemias agudas / Biocell characteristic of the acute leukemia in Bolivia and its diversity in the relationship with another countries: report of the 100 cases of acute leukemia.** Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=312160&indexSearch=ID>>. Acesso em: 13 jan. 2007.
- BENNET, J.M. The classification of the acute leukemia: Cytochemical and morphologic considerations. In: Wiernik, P.H. *et al.* **Neoplastic diseases of the blood**, Ed PH e at. New York: Churchill, Livingstone, 1985.
- BORIM, L.N.B., RUIZ, M.A., CONTE, A.C.F., CAMARGO, B. Estado nutricional como fator prognóstico em crianças portado. **Revista Brasileira de Hemoterapia e Hematologia**, v. 22, n. 1, p. 47-53, 2000.
- BRAGA, P.E.; LATORRE, M.R.D.O.; CURADO, M.P. Câncer na Infância: análise comparativa da Incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.18, n. 1, jan/ feb. 2002.
- BRISSETTE, M.D.; COTELINGAM, J.D. Acute leukemia myelodysplastic syndromes. In: DEKKER, M. **Handbook of hematology pathology**. New York: Inc, 2000,
- CRIST, W.M., SMITHSON, W.A. LEUKEMIAS. In: BEHRMAN, R.E., KLIEGMAN, R.M., JENSON, H.B. **Fundamentos de Nelson tratado de pediatria**, 2. ed. Espanã: Mc Graw-Hill –Interamericana, 2001, p.1686-1691.
- CRISTOFANI, L.M; ODONE, V. Leucemia Linfocítica Aguda na Infância (LLA). In: GRISI, S.; ESCOBAR, A.M. **Prática pediátrica**. Editor Atheneu, 2001, p 749-752.
- DE CAMARGO, B.; RODRIGUES, K.E. Diagnóstico Precoce do câncer Infantil: Responsabilidade de todos. **Rev Assoc Méd Brás**, v. 49, p 29-34, 2003.
- ESCALON, E.A. Acute Lymphocytic in Childhood. **International Pediatrics**, v 14, n. 2, p 83-90, 1999.
- ESPARZA, S.D; SAKAMOTO, K.M. **Topics in pediatric leukemia - Acute Lymphoblastic Leukemia**. Medscape General Medicine, 2005.

FARIAS, M.G; CASTRO, S.M. Diagnóstico Laboratorial das Leucemias Linfóides. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 2, p.91-98, abr. 2004.

FERNANDEZ, L.R.F. **La leucemia aguda linfoblástica, su diagnóstico y clasificacion.** GalenoredInternacional Bolívia. Disponível em: http://galenored.com/bolívia/reportajes/leu_agud_linfob.htm. Acesso em: 3 jun. 2006.

FLORES L.E, WILLIAMS D.I, BELL B.A, O'BRIAN M, RAGAB A. Delay in the diagnosis of pediatric brain tumors. **Am J Dis Child**, v.140, p. 684 – 686, 1986.

GÓMEZ-ALMAGUER D, RUIZ-ARGÜELLES G.I, PONCE-DE-LEÓN S. Nutritional status and socio-economic conditions as prognostic factors in the outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Int. J. Cancer**, Supl 11, p.52-55, 1998.

GREAVES, M. Childhood leukaemia. **BMJ**. 2002. Disponível em: <http://www.bmj.com/cgi/content/full/324/7332/283>. Acesso em: 17 jan. 2007.

HECKER, F.; LEHMANN, H.P.; K.A.O, Y.S. **Practical microscopic hematology**, 4 ed. 1987. Livraria Santos Editora, São Paulo.

IKEUTI, P.S; BORIM, L.N.B; LUPORINI, R.L. Dor óssea e sua relação na apresentação inicial da leucemia aguda. **Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 28, n. 1, jan./ mar. 2006.

JONSSON O.G, SARTAIN P, DUCORE J.M, BUCHANAN G.R. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes. **J Pediatr**, 117, p.233-237, 1990.

LANZKOWSKY, P. Leukemias. **Manual of pediatric hematology and oncology**. 4. ed. New York: Elsevier Acadic Press, 2005. p. 415-452.

LATORRE, M.R.D.O. **Pediatria oncológica**. Epidemiologia dos tumores na infância. São Paulo: Lemar, 2000.

LEE, M.L.M.; PETRILLI, A.S.; O tratamento da criança com câncer no Brasil: debate da migração. **Pediatria**, São Paulo, v. 26, p. 11-12, 2004.

LEE, R. **Wintrobe hematologia clínica**, 1. ed. São Paulo: Manole, 1998.

LOBATO-MENDIZÁBAL E, RUIZ-ARGÜELLES G.I, GANCI-CERRUD G. Efecto del estado socioeconômico sobre la respuesta terapéutica de niños con leucemia aguda de riesgo habitual. **Neoplasia**, v.8, p.61-65,1991.

LOGGETTO, S.R., CORDOBA J.C.M. Leucemias. In: LOPEZ, F.A., CAMPOS JÚNIOR, D. **Tratado de pediatria**. Sociedade Brasileira de Pediatria. Brasília: Manole, 2007. p. 1639-1643.

LOGGETTO, S.R; BENITES, E.C.A. Leucemia Linfóide Aguda. In. LOGGETTO SR, TONE, L.G., BRAGA, J.A.P. **Hematologia para o pediatra**. São Paulo: Atheneu, 2007. p 283-297.

LOPES, L.F. **Detalhes sobre câncer infantil** – Leucemia na infância. Disponível em: <http://www.abrale.org.br/det_cancer_infantil/leucemia/index.php>. Acesso: 25 ago. 2005.

LOPES, L.F; MENDES, W.L. *Pediatria Oncológica. Leucemias na infância.* São Paulo: Lemar, 2000.

LORENZI, T. F.; Doenças proliferativas da linhagem T: In: VERRASTRO, T.; LORENZI, T.F., WENDEL NETO, S. **Leucemia linfóide aguda.** Hematologia e hemoterapia. fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 139-147.

LUKENS. J.N. **leucemias, policetemia vera e mielofibrose.** MANUAL FLEURY de diagnostico em hematologia. A citogenética clássica e molecular Disponível em: <http://www.institutofleury.org.br/educação/manuais/manual_hemato/capitulo3.htm>. Acesso em: 17 ago. 2005.

MARGOLIM, J.F; STEUBER, C.P; POPLACK, D.G. Principles and Practice of Pediatric Oncology. **Acute Lymphoblastic Leukemia.** 4. ed. USA, Ed By Lippincott; Wilkins Publishers, nov. 2001.

MARGOLIN J.F, POPLACK D.G. **Acute lymphoblastic leukemia.** In: Pizzo P.A, Poplach D.G. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins Publishers. P.14, 2002.

MEADOWS, A.T; BELASCO, JB; SINNIH, D. Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) In: D' ANJIO, G.J., SINNIH, D., MEADOWS, A.T., EVAN, A.E., PRITCHARD, J. **Pediatria oncologia prática,** Revinter, 1995. p. 295-305.

MEDEIROS, G.E.B; LIMA, F.M; SILVA, T.M.A; ALBUQUERQUE, E.S; SERAFINE, E.S.S; PEREIRA, N.M.L. Acompanhamento farmacoterapêutico da leucemia linfóide aguda (LLA) pelo protocolo GTBLILLA-93, na fase de indução. **Informa,** São Paulo v.12, p.11-12, 2003.

NAOE, T. *et al.* **Nagoya university school of medicine department of medicine the branch hospital takuji ichihashi athals of hematology,** 1996.

OLIVEIRA, B.M; DINIZ, M.S; VIANA, M.B - Leucemias agudas na infância. **Revista Médica,** Minas Gerais, v. 14, 1, p.33 – 36, 2004. supl. 1.

OLIVEIRA, M.SP; CORDOBA, J.C; ALENCAR, D. Biological diversity variations of pediatric acute leukemia in Brazil: contribution of immunophenotypic profiles to epidemiological studies. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia,** São José do Rio Preto, v. 271, 2005.

PAES, CA; VIANA M.B., FREIRE R.V.; MARTINS-FILHO O.A., TABOADA D.C., ROCHA V.G. **Direct association of socio-economic status with T-cell acute lymphoblastic leukaemia in children.** v. 27, n.9, p.:789-94, Sep. 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=12804636&ordinalpos=19&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum>. Acesso em: 4 abr. 2007.

PEDROSA, F.; LINS, M. Leucemia linfóide aguda. **Revista Brás. Saúde Materno Infantil**, v. 2, 2002.

PERKINS, A; STERN, G.A. Disponível em: <http://www.institutofleury.org.br/educa%C3%A7%C3%A3o/manuais/manual_hemato/capitulo3.htm>. Acesso em: 17 ago. 2005.

PROTOCOLO DO GRUPO BRASILEIRO DE TRATAMENTO DA LEUCEMIA INFANTIL LLA-93, Campinas, 1993.

PUI, C.H. Childhood Leukemias. **New England journal of Medicine**, v.332, p 1618-1629, 1995.

PUI, C.H. **Seminar general management of LLA**. Disponível em: <<http://www.cure4kids.Org>>, acesso em: 9 aug. 2005.

PUI, C; SCHRAPPE, M; RIBEIRO, R.C; NIEMEYER, C.M. Childhood and Adolescents lymphoid and myeloid leukemia. **Haematology**, v. 40, p. 118-145, 2004.

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

REDDY, K, S; PERKINS, S, L. Advances in the Diagnostic Approach to Childhood Lymphoblastic Malignant Neoplasms. **American Journal Clinical Pathology**, v. 122 S3-S18, 2004. Suppl 1.

REILLY J.J, ODAME I, MCCOLL J.H ET AL. Does weight for height have prognostic significance in children with acute lymphoblastic leukemia. **Am J Ped Hematol Oncol**, 16, p. 25-30, 1994.

ROCHA,M.H. **Multiplex rt-pcr no estudo das principais translocações das leucemias linfoblásticas agudas**. Disponível em: <<http://www.fleury.com.br/htmls/mednews/10>>. Acesso em: 21 abr. 2006.

RODRIGUES, C.S.C.; OLIVEIRA, C.L.; CARVALHO, C.N.; SILVA, A.C.; RAPHAEL, P. ; NAVEGA, S.C.; ROCHA, F.H. Z.; SOUZA, M.H.F.O. Avaliação antropométrica de crianças com Leucemia Linfoblástica Aguda. **Nutrição em pauta**, São Paulo, v. 81, p. 39-41, 2006.

RUBINITZ, J.E; CRIST, W, Molecular genetics of childhood cancer: implications for pathogenesis, diagnoses, and treatment. **American a of pediatrics**, USA, 2005.

SANTANA, V.M. Leucemia Linfoblástica Aguda. In: VILLA, A.M., LOPEZ L.M. **Hematologia e Oncologia Pediátrica**. 1 Ed Ediciones Ergon, S.A., 1997, p 387-403.

SHARP L, COTTON A, LITTLE J. Descriptive epidemiology. In: **Epidemiology of childhood cancer** (J.Little, ed.), p.10-66, IARC Scientific Publications 149. Lyon: International agency for Research on Cancer/World Health Organization, 1999.

SULLIVAN, A.K. Aspectos gerais das malignidades hematológicas. **wintrobe's hematologia clínica**. v.2., São Paulo: Manole Ltda, 1998.

VIANA M.B, FERNANDES R.A.F, DE CARVALHO R.J. *et al.*. Low socioeconomic status is a strong independent predictor of relapse in childhood lymphoblastic leukemia. **Int. J. Cancer**, Supl 11, p.56-61, 1998.

VIANA M.B, MURAO M, RAMOS G ET AL. Malnutrition as a prognostic in lymphoblastic leukaemia: a multivariate análise. **Arch Dis Child**, v.71, p.304-310, 1994.

VIANA, M. B Leucemia e linfomas pediátricos, In: MURAD, A.M., KTAZ, A. **Oncologia, bases clínica e tratamento**, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996, p. 377-383.

VIANA, M. B; FERNANDES, R. A. F; OLIVEIRA, B.M. *et al.* Nutritional and sócio-economic status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Hematologica**, v. 86, n. 2, p 113-120, 2001.

APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos seu filho (a) _____ que deu entrada nesta unidade de Onco-hematologia, para participar de um estudo sobre “Perfil clínico epidemiológico das crianças e adolescentes com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), acompanhadas no Setor do Onco-hematologia deste hospital“, que tem como objetivo investigar dados referentes à doença dele: sua idade, sexo, onde mora, quanto é a renda da família, quantas pessoas moram juntas, o que apresentou quando passou a ficar doente, por quantos postos de saúde andou até chegar a este hospital, qual medicação que tomou, se tem algum caso de doença semelhante na família, avaliação dos exames em que grau de doença se encontra, e outros dados presentes no prontuário necessários ao andamento da pesquisa.

A importância desse estudo baseia-se na ausência de pesquisas anteriores sobre esse estudo (LLA) nessa unidade hospitalar, indispensável para criar novas ações de saúde, no sentido de ajudar no diagnóstico mais cedo e dessa forma melhorar as respostas ao Tratamento.

Esta pesquisa tem autorização da comissão de ética em pesquisa em seres humanos do Hospital Infantil Albert Sabin.

Você poderá aceitar que seu filho (a) entre ou não na pesquisa, tendo a certeza de que a negativa em participar não prejudicará o atendimento dele, e que os dados coletados serão mantidos em segredo e somente utilizados para propósito dessa pesquisa.

Informamos, ainda, que esse estudo não traz riscos à saúde dos participantes e que estes têm a liberdade de desistir a qualquer momento. Em caso de mais alguma dúvida contactar com Dra. Solange Uchôa de Oliveira, endereço Rua Manoel de Queirós, 454, apartamento 200, bairro Papicu, Fortaleza-CEará. CEP: 60176.150 pelos fones (0 xx 85) 31014217 / (0xx 85) 3234-42-95 / (0 xx 85) 9981 4519.

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIMENTO

Tendo sido informado (a) sobre esse estudo, concordo que meu filho (a) participe dele.

Ass. do Responsável

Ass. do Membro do Estudo

Data ____ / ____ / ____

APÊNDICE B

FORMULÁRIO DE DADOS DO PACIENTE

2. DADOS PESSOAIS	Codificação
2.1 Data da admissão	<i>Datadm</i> __/__/__/_/___
2.2 Nome do paciente (iniciais)	<i>Nomecri</i> _____
2.3 Número do Prontuário HIAS	<i>Numpront</i> _____
2.4 Data de nascimento	<i>Datanas</i> __/__/__/_/___
2.5 Idade ___ anos ___ meses ___	<i>Idacri (meses)</i> _____
2.6 Peso Estatura	<i>Pesest</i> _____
2.7 Sexo 1= masculino 2= feminino	<i>Sexo</i> _____
2.8 Município de moradia Fortaleza () 1 Interior (cidade) () 2 Distrito/município () 3	<i>Municip</i> _____
2.9 Renda familiar mensal	<i>Rendfam</i>] _____
2.10 Escolaridade da Mãe – Última Série cursada	<i>Escomae</i> _____
2.11 Número de pessoas na casa _____	<i>Npc</i> _____
2.12 Caso de neoplasia na família 1=sim 2=não	<i>Casoneop</i> _____
2.13 Caso de leucemia na família 1=sim 2=não	<i>Casoleu</i> _____
3.0 História Natural da doença	<i>Dataini</i> __/__/__/_/___
3.1 Data Início dos sintomas	<i>Primesint</i> _____
3.2 Primeiro Sintoma	
3.3 Primeiro atendimento	<i>Datatend</i> __/__/__/_/___
3.4 Tomou alguma medicação () sim, Não () Qual medicação _____	<i>Tommedic</i> _____ <i>Transang</i>
3.5 Tomou transfusão sanguínea () sim () não	
3.6 Quantas transfusões sanguíneas 1=1 tranf =2 3= mais de 2	<i>Qantsan</i>
3.7 Como chegou ao HIAS 1= por conta própria 2= referido pelo SUS (rede básica)	<i>Comoveio</i> _____

3= hospitalizado e depois transferido	
<p>4. Queixa do paciente</p> <p>Febre</p> <p>Adenomegalia</p> <p>Palidez</p> <p>Aumento do volume abdominal</p> <p>Sangramento</p> <p>Dores articulares</p> <p>Fraqueza/apatia</p> <p>Perda de peso</p> <p>Infecção</p> <p>Outra queixa _____</p>	<p>1= Sim 2= Não</p> <p><i>Febre</i> ___</p> <p><i>Adenome</i> ___</p> <p><i>Palid</i> ___</p> <p><i>Volabde</i> ___</p> <p><i>Sangra</i> ___</p> <p><i>Dorart</i> ___</p> <p><i>Adinam</i> ___</p> <p><i>Perpeso</i> ___</p> <p><i>Infect</i> ___</p> <p><i>Outqeixa</i> ___</p>
<p>5. EXAMES Laboratoriais na admissao</p> <p>Hemograma</p> <p>Hb</p> <p>Leucócitos</p> <p>Plaquetas</p>	
6. Data do Mielograma	<i>Datmielo</i> __ __ / __ __ / __
<p>7. Imunofenotipagem</p> <p>1- LLA de Células Precursoras B</p> <p>2- LLA de Células Precursoras T</p>	<i>Imunofen</i> -----
<p>8. Tipo de risco (de acordo com o protocolo GBTLI LLA-93)</p> <p>1= Risco básico verdadeiro</p> <p>2= Risco básico</p> <p>3= Alto risco</p>	<i>Tiporisc</i> ___

APÊNDICE C

QUESTIONÁRIO

Caros pais da criança ou adolescente -----

Sou Dra. Solange Uchoa de Oliveira, médica pediátrica, trabalhando no Hospital Infantil Albert Sabin há quase 30 anos e no momento no Bloco C, setor de Oncohematologia.

Atualmente faço mestrado, e sendo Leucemia Linfóide Aguda (LLA), a leucemia que mais acomete as crianças e adolescentes, estou fazendo uma pesquisa sobre esta doença. Todas as crianças que tiveram o diagnóstico desta doença no período de 01 de outubro de 2003 a outubro de 2006, cujos pais ou responsáveis consentirem estarão incluídas na minha pesquisa.

Seu filho (a) está na relação destas crianças que tem ou tiveram esta doença. Se possível eu ficaria muito grata se vocês me respondessem este questionário o mais breve rápido possível, estou na fase final do trabalho.

Caros pais eu sinto muito em ter que lhes escrever, isto é importante para obtermos mais informações sobre esta grave doença que acomete muitas crianças.

O questionário pode ser respondido nesta página, eu transcreverei para o questionário.

As perguntas, todas serão em relação à época do primeiro internamento, quando foi dado o diagnóstico de LLA no Hospital Infantil Albert Sabin.

2.8 Você mora no centro da cidade ou no Interior da cidade?

2.9 qual a renda da família, no dia da internação no Hospital Albert Sabin?

2.10 A mãe havia terminado qual série escolar na época?

2.11 Quantas Pessoas moravam na casa?

2.12 Havia aparecido algum caso de Câncer na família?

2.13 Algum caso de Leucemia na família?

3.0 Qual foi o dia, mês e ano que sentiu o primeiro sintoma?

3.1 E qual foi este sintoma?

3.2 Após este sintoma, procurou atendimento médico? Se sim qual foi o dia, mês e ano?

3.3 Tomou alguma medicação, nesta época da consulta? Se sim, qual foi a medicação?

3.4 Tomou sangue antes do internamento no Sabin? Se sim, quantas vez recebeu transfusão sangüínea?

3.5 Como foi que chegou ao Hospital Albert Sabin? Quem lhe encaminhou?

O que seu sentia antes de se internar, pela primeira vez?

Febre? Sim Ou Não

Palidez? Sim ou Não

Caroços no Pescoço? Sim ou Não

Sangramentos? Sim ou Não

Dor nas Pernas? Sim ou Não

Falta de coragem? Sim ou Não

Emagreceu? Sim ou Não

A Barriga cresceu? Sim ou Não

Tinham outras queixas? Por favor, dizer.

Muito obrigada pela cooperação e gostaria que fosse devolvida com as respostas e assinada a primeira folha, segue o envelope já endereçado e com o selo na carta para ser postado.

Solange Uchôa de Oliveira

ANEXOS

ANEXO A

DECLARAÇÃO DE HELSINKI V

Associação Médica Mundial - 1964 - 1996

Adotada na 18a. Assembléia Médica Mundial, Helsinki, Finlândia (1964), alterada na 29a. Assembléia, em Tóquio, Japão (1975), 35a. em Veneza, Itália (1983), 41a. em Hong Kong (1989) e 48a. Sommerset West/África do Sul

INTRODUÇÃO

É missão do médico salvaguardar a saúde do povo. O conhecimento e consciência dele ou dela são devotados ao cumprimento desta missão.

A Declaração de Genebra da Associação Médica Mundial vincula o médico com o mundo. "A saúde de meu paciente será a minha principal consideração" e o Código Internacional de Ética Médica declara que "Qualquer ato ou Conselho que possa vir a reduzir a resistência física ou mental de um ser humano só poderá ser usado em seu interesse".

A finalidade da pesquisa médica envolvendo seres humanos deve ser o aperfeiçoamento do diagnóstico, procedimentos terapêuticos e profiláticos e a compreensão da etiologia e da patologia da doença.

Na prática médica atual, a maioria dos diagnósticos, procedimentos terapêuticos e profiláticos envolve riscos. Isto se aplica "a fortiori" à pesquisa biomédica.

O processo médico baseia-se na pesquisa a qual em última análise deve alicerçar-se em parte em experiência envolvendo seres humanos.

No campo da pesquisa biomédica, uma distinção fundamental deve ser feita entre a pesquisa médica na qual o objetivo é essencialmente o diagnóstico ou a terapêutica para um paciente e a pesquisa médica, cujo objeto essencial é puramente científico e sem um valor direto diagnóstico ou terapêutico para a pessoa sujeita à pesquisa.

Deve ser tomado um cuidado especial na condução de pesquisa que possa afetar o meio ambiente e ainda o bem estar dos animais utilizados para a pesquisa deve ser respeitado.

Devido ao fato de que é essencial que os resultados de experiências de laboratório sejam aplicados aos seres humanos para maior conhecimento científico, e a fim de amenizar o sofrimento da humanidade, a Associação Médica Mundial elaborou as seguintes recomendações como um guia para todo médico na pesquisa biomédica envolvendo seres humanos. Elas devem ser revistas no futuro. Deve-se acentuar que os padrões conforme delineados são apenas um guia para os médicos de todo o mundo. Os médicos não estão isentos de responsabilidades criminais, civis e éticas segundo as leis de seus próprios países.

I - Princípios básicos

1 A pesquisa biomédica que envolve seres humanos deve estar de acordo com os princípios científicos geralmente aceitos e basear-se tanto na experimentação, adequadamente conduzida com animais ou em laboratório, como no conhecimento profundo da literatura científica.

2 O planejamento e a execução de qualquer procedimento experimental que envolve seres humanos devem ser claramente formulados em protocolo experimental (projeto de pesquisa) a ser encaminhado para consideração, comentários e orientação a um comitê independente do pesquisador e do patrocinador, este comitê deve estar de acordo com as leis e regulamentos do país no qual a pesquisa irá se desenvolver.

3 A pesquisa biomédica que envolve seres humanos deve ser conduzida apenas por pessoal com qualificação científica e sob a supervisão de um médico com competência clínica. A responsabilidade sobre o ser humano deve recair sempre sobre a pessoa com qualificação médica e nunca sobre o indivíduo submetido à pesquisa, mesmo que esse indivíduo tenha dado seu consentimento.

4 A pesquisa biomédica que envolve seres humanos só pode ser conduzida com legitimidade quando a importância do objetivo for proporcional ao risco inerente ao trabalho.

5 Todo projeto de pesquisa biomédica que envolve seres humanos deve ser precedido por uma avaliação cuidadosa dos riscos previsíveis e dos possíveis benefícios, tanto para o indivíduo submetido à experimentação como para os outros. Os interesses do indivíduo devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.

6 Deve ser sempre respeitado o direito do indivíduo submetido à pesquisa em preservar a sua integridade. Devem ser tomadas todas as precauções para respeitar a privacidade do indivíduo e minimizar o dano que a pesquisa possa causar à sua integridade física e mental e à sua personalidade.

7 Os médicos devem evitar comprometer-se em projetos de pesquisa que envolvem o uso de seres humanos, a menos que estejam convencidos de que os riscos envolvidos são previsíveis. Os médicos devem interromper qualquer pesquisa se observarem que os riscos são maiores do que os possíveis benefícios.

8 Na publicação dos resultados da pesquisa, o médico é obrigado a preservar a precisão dos resultados. Não devem ser aceitos para publicação os relatos de experimentos que não estejam em conformidade com os princípios estabelecidos nesta Declaração.

9 Em qualquer pesquisa com seres humanos, cada participante em potencial deve ser adequadamente informado sobre as finalidades, os métodos, os benefícios esperados, os possíveis riscos e sobre o desconforto que a pesquisa possa trazer. O participante em potencial deve ser informado de que tem plena liberdade para se abster de participação na pesquisa e de que é livre para suspender o consentimento sobre sua participação a qualquer momento. O médico deve obter então o consentimento informado, dado de forma livre e preferentemente por escrito.

10 Na obtenção de consentimento informado para projeto de pesquisa, o médico deve ser particularmente cuidadoso com o indivíduo que, de alguma forma, dependa dele ou possa ter concordado sob pressão. Nesse caso, o consentimento informado deve ser obtido por um médico que não esteja envolvido na pesquisa e que seja completamente independente nesse relacionamento oficial.

11 No caso de incapacidade legal, o consentimento informado deve ser dado pelo responsável, estabelecido segundo a legislação do país. Se a capacidade física e mental tornar impossível obter consentimento informado ou se o participante for menor de idade, a permissão dada por um parente responsável substitui a do participante, de acordo com a legislação de cada país. Sempre que a criança for de fato capaz de dar seu consentimento, este deve ser obtido em acréscimo àquele fornecido pelo seu guardião legal.

12 O projeto de pesquisa deve sempre conter uma declaração sobre as considerações éticas envolvidas e indicar se foram cumpridos os princípios enunciados na presente Declaração.

II - Pesquisa médica combinada com cuidados profissionais (Pesquisas clínicas)

1 O médico deve ser livre para usar novo método de diagnóstico ou terapia no tratamento de pessoas doentes se, de acordo com o seu julgamento, este novo método trazer a esperança de salvar a vida, restabelecer a saúde ou aliviar o sofrimento.

2 Os possíveis benefícios, riscos e desconfortos de um novo método devem ser contrabalançados com as vantagens dos melhores métodos correntes de diagnóstico e terapia.

3 Em qualquer estudo médico deve ser garantido o melhor método corrente de diagnóstico e terapia para cada paciente - incluindo os do grupo-controle, se houver esse grupo no estudo. Isto não exclui o uso de placebos inertes em estudos onde não existam métodos diagnósticos ou terapêuticos comprovados.

4 O fato de um paciente se recusar a participar de uma pesquisa nunca deve interferir no relacionamento médico-paciente.

5 Se o médico considerar que é fundamental não obter consentimento informado, as razões específicas para este propósito devem ser explicadas no protocolo do experimento para conhecimento da comissão independente (artigos I.1 e I.2).

6 O médico pode combinar pesquisa médica com cuidados profissionais, com o objetivo de adquirir novos conhecimentos médicos, somente se a pesquisa médica seja justificada pelo potencial valor diagnóstico ou terapêutico para o paciente.

III - Pesquisa biomédica não-terapêutica envolvendo seres humanos - (Pesquisa biomédica não-clínica)

1 Na aplicação puramente científica da pesquisa médica conduzida em ser humano, é dever do médico permanecer como protetor da vida e da saúde da pessoa na qual a pesquisa está sendo realizada.

2 Os participantes devem ser voluntários, sejam pessoas saudáveis ou pacientes, nestes o delineamento experimental não deve estar relacionado à sua doença.

3 O pesquisador ou a equipe de pesquisa devem interromper a pesquisa se julgarem que a continuação possa ser prejudicial ao participante.

4 Na pesquisa com seres humanos, as considerações sobre o bem-estar dos participantes da pesquisa devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.

ANEXO B

PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROJETO DE PESQUISA