

JOHNNY FOUAD MATTA

**ESTUDO DA SOBREVIVÊNCIA MÉDIA RELATIVA EM PORTADORES
DE LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA**

CAMPO GRANDE – MS

2011

JOHNNY FOUAD MATTA

**ESTUDO DA SOBREVIDA MÉDIA RELATIVA EM PORTADORES
DE LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA**

Dissertação apresentada, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Guido Marks

CAMPO GRANDE – MS

21-11-2011

FOLHA DE APROVAÇÃO

JOHNNY FOUAD MATTA

**ESTUDO DA SOBREVIDA MÉDIA RELATIVA EM PORTADORES
DE LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA**

Dissertação apresentada, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Resultado _____

Campo Grande (MS), _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr.GUIDO

Instituição: _____

Prof. Dr.JULIANO

Instituição: _____

Prof. Dr.SHIROMA

Instituição: _____

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

-À Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, representada pela Reitora Professora Doutora Célia Maria Silva Corrêa Oliveira, pela disponibilização da oportunidade do curso de pós-graduação, bem como pela disponibilização dos recursos docentes e técnicos.

-Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, representado pelo coordenador Doutor Ricardo Dutra Aduz.

-Ao Hospital Regional de Mato Grosso do Sul Rosa Pedrossian, representado pelo seu Diretor Doutor Ronaldo Perches Queiroz, pela disponibilização ao acesso aos prontuários.

-Ao orientador Professor Doutor Guido Marks, pela compreensão no momento em aceitar este desafio e pela dedicação, fator indispensável para a finalização deste trabalho.

-À chefia do CETOHI – Centro de Tratamento Onco-Hematológico Infantil, representado pelo oncologista pediátrico, especialista Dr.Marcelo Santos Souza, pela colaboração e disponibilização da base de dados dos pacientes participantes do protocolo do GBTLI LLA- 99.

-Ao Sr. Mizael Borges Lopes, pela editoração dos textos gráficos.

AGRADECIMENTOS

- Agradeço ao professor Guido, que acreditou em mim, no objetivo de finalizar este trabalho depois de inúmeras dificuldades.
- À professora, enfermeira Mestre Maria Lúcia Ivo, enfermeira Doutora Maria de Fátima Cheade e farmacêutica-bioquímica Doutora Maria de Fátima Cepa Matos, que também participaram desse processo com seus conhecimentos.
- Aos alunos de graduação do Curso de Enfermagem da UFMS: Mayara Alves Maroni Dias, Camila Valevan, Camila Vianna, Gabriela Emiliani, Laís Flávia de Castro Pinheiro Campos, Fernanda Miranda e Sarmiento Roriz, e à graduanda do Curso de Farmácia da UFMS, Laís Carrato, que participaram da coleta de dados dos prontuários médicos.
- Ao Dr. João Siufi Neto, médico especialista pela revisão.
- A Chaouki Haddad, administrador, pela participação ativa na elaboração deste trabalho.
- À secretaria da Pós-Graduação representada pela Sr^a. Vera Nascimento Silva, da Universidade Federal de MS.

*Nossas dúvidas são traidoras
que nos fazem perder o que,
com frequência, poderíamos
ganhar, por simples medo de
arriscar.*

William Shakespeare

RESUMO

O objetivo da pesquisa foi determinar a sobrevida média relativa de pacientes pediátricos e adolescentes portadores de leucemia linfóide aguda (LLA) tratados pelo protocolo do Grupo Brasileiro Cooperativo para Tratamento de Leucemia Linfocítica Aguda na Infância (GBLTI-LLA 99), no Hospital Regional de Mato Grosso do Sul Rosa Pedrossian. Realizou-se a pesquisa do tipo coorte observacional retrospectiva em amostra de 67 pacientes, no período de 2000 a 2010, evidenciando idade média de 7 anos, sexo masculino 57% e sexo feminino 43%, e distribuídos em 23% da raça branca, 3% da raça negra e 35% da raça parda. Concluiu-se que a sobrevida média relativa em pacientes portadores de LLA e tratados com o protocolo GBLTI-LLA 99 foi de 33 meses.

Palavras-chave: leucemia, leucemia linfóide, sobrevida, protocolo, quimioterapia.

ABSTRACT

The objective of this research was to determine the relative average survival of pediatric patients and adolescents with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated by the protocol of Brazilian Cooperative Group for Treatment of Childhood Acute Lymphocytic Leukemia (ALL GBLTI-99), the Regional Hospital of Mato Grosso do Sul Rosa Pedrossian. We conducted the research cohort observational retrospective sample of 67 patients in the period 2000 to 2010, showing an average age of 7 years, male 57% female and 43%, and distributed in 23% white, 3 % of blacks and 35% mulatto. It was concluded that the average relative survival in patients with ALL and treated with the protocol GBLTI LLA-99 was 33 months.

Keywords: leukemia, lymphoblastic leukemia, survival, protocol, chemotherapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição por idade.....	21
Figura 2 – Distribuição por sexo.....	22
Figura 3 – Sobrevida média relativa e sexo.....	23
Figura 4 – Distribuição de pacientes por raça.....	24
Figura 5 - Distribuição da sobrevida média relativa por raça.....	25
Figura 6 - Distribuição dos pacientes em município-residência.....	26
Figura 7 - Sobrevida média por município, em meses.....	27
Figura 8 – Sobrevida média relativa, em meses.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIEOP - Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediátrica

BFM - Berlim-Frankfurt-Munique

CAAE - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CACON - Centro de Alta Complexidade em Oncologia

CID - Cadastro Internacional de Doenças

DP - Desvio Padrão

DRM - Doença Residual Mínima

FOSP - Fundação Oncocentro de São Paulo

GBTLI - Grupo Brasileiro para Tratamento de Leucemia na Infância

HEMOPE - Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco

HRMS - Hospital Regional de Mato Grosso do Sul Rosa Pedrossian

IARC - International Agency for Research on Cancer

INCA - Instituto Nacional de Câncer

LLA - Leucemia Linfóide Aguda

mm³ - Milímetros Cúbicos

PAS - Ácido Periódico de Shiff

RCBP - Registros de Câncer de Base Populacional

RX - Raios x

SAME - Serviço de Arquivo Médico e Estatístico

SEER - Surveillance, Epidemiology and End Results

SG - Sobrevida Global

SJCRH - St. Jude Children's Research Hospital

SLD - Sobrevida Livre de Doença

SNC - Sistema Nervoso Central

SR: sem registro da raça no prontuário

UFMS - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1 Aspectos clínico-laboratoriais.....	15
2.2 Epidemiologia.....	16
3 OBJETIVO.....	18
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	19
4.1 Considerações éticas.....	19
4.2 Tipos de pesquisa.....	19
4.3 Critérios de inclusão e exclusão.....	19
4.4 Amostras.....	19
4.5 Coleta de dados.....	20
4.6 Instrumentos de coleta de dados.....	20
4.7 Análises estatísticas.....	20
5 RESULTADOS.....	21
6 DISCUSSÃO.....	29
7 CONCLUSÃO.....	32
REFERÊNCIAS.....	33
APÊNDICE A.....	38
ANEXO A.....	39
ANEXO B.....	40
QUADRO 1.....	41
QUADRO 2.....	42
QUADRO 3.....	43

1 INTRODUÇÃO

Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma doença maligna de células progenitoras linfóide, que afeta tanto crianças como adultos, com pico de prevalência entre 2 e 5 anos de idade. O progresso contínuo no desenvolvimento de tratamentos eficazes tem levado a uma taxa de cura de mais de 80% em crianças (PUI, ROBINSON & LOOK, 2008).

Cerca de 2% a 3% de todas as crianças e adolescentes com LLA apresentam a translocação t(9; 22), também conhecido como cromossoma Philadelphia (Ph+) (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2011). Altas taxas de falha indutória são relacionadas com esta mutação, configurando-se como fator de risco para o insucesso terapêutico. Em vários estudos internacionais com doentes de LLA e maus respondedores à terapia de indução, a translocação Ph+ estava presente em cerca de 20% dos casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A sobrevida média é a razão entre incidência e mortalidade e mostra a relação entre o número de casos novos e o número de óbitos registrados num determinado local e em período de tempo definido. Esta relação é consequência da sobrevida relativa média de cada paciente é fortemente influenciada pelas características próprias de malignidade, possibilidade maior ou menor de um diagnóstico precoce e existência de tratamento eficaz (BONITA; BEAGLEHOLE; KJELLSTRÖM, 2010).

Considera-se sobrevida o tempo desde a entrada do indivíduo no estudo (neste caso a data do início do tratamento) até a ocorrência do evento de interesse (falha), que neste caso pode ser a cura ou a morte do paciente ou até a censura (perda por tempo de observação incompleto, como por exemplo; mudança de domicílio ou saída do grupo de estudo) na observação. (BUSTAMANTE-TEIXEIRA, 2002).

O Grupo Brasileiro Cooperativo para Tratamento de Leucemia Linfocítica Aguda na Infância (GBTLI) em um acompanhamento médio de sete anos evidenciou sobrevida global de 63,9% $\pm$ 2,4% para todos os 558 pacientes com LLA que utilizaram o protocolo GBTLI-LLA 99 (BRANDALISE *et al*, 2009).

O estudo, conduzido pelo *St. Jude Children's Research Hospital* (SJCRH), entre 1991 e 1997, com 366 pacientes, apresentou uma sobrevida livre de doença em 5 anos de $81 \pm 8\%$ (PUI & EVANS, 1998).

O Pediatric Oncology Group (POG) apresentou uma sobrevida livre de doença em 5 anos de aproximadamente 71% nos seus 3.825 pacientes (SHUSTER, J. J. *et al* 1998).

O Hospital São Lucas da PUC do Rio Grande do Sul, em estudo com 63 crianças tratadas com o protocolo Berlim-Frankfurt-Munich (BFM), versão 95, cuja média de idade em anos foi de 6,3 anos e onde destes, 55,6% eram do gênero feminino e a sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 50,8% para todos os pacientes estudados (LAKS *et al*, 2003).

Segundo a estimativa **2012** de incidência de câncer no Mato Grosso do Sul realizada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), o número de casos de leucemia em homens, no Estado, será de 80, com taxa bruta de 6,57/100.000 habitantes e em mulheres será de 40, com taxa bruta de 3,67/100.000 habitantes. Em Campo Grande, o número de casos previstos de leucemia será de 30 para homens e 20 para mulheres, com taxa bruta de 8,6 e 4,62/100.000 habitantes respectivamente (INCA 2011).

O estudo da taxa de sobrevida média relativa dos pacientes da oncologia infantil do Hospital Regional Rosa Pedrossian (HRMS), na cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil, permite assim demonstrar um novo parâmetro para estudo de sobrevida, pois avalia o tempo desde o início do tratamento até o óbito sendo este em decorrência específica da doença.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Leucemia é uma consequência da transformação maligna de um único progenitor hematopoiético. Uma sequência de eventos moleculares que perturba o processo de diferenciação e proliferação, o que caracteriza hematopoiese normal e gera um clone leucêmico capaz de se expandir por autorrenovação indefinida (ROSSIG & JUERGENS, 2008). A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é o tipo mais comum de câncer pediátrico, o que representa quase 30% de todos os tumores pediátricos e 80% das leucemias da infância (KOPPEM, HERMANS & KASPERS, 2010).

Embora a causa da LLA seja desconhecida, é improvável que a transformação leucêmica seja resultante de evento único, mas sim do acúmulo de múltiplos processos envolvendo interações complexas entre a susceptibilidade do hospedeiro, danos cromossômicos secundários à exposição por agentes químicos ou físicos e à possível incorporação de informações genéticas virais transmitidas às células progenitoras susceptíveis. Anormalidades genéticas hereditárias, tais como Síndrome de Down e Ataxia-telangiectasia podem predispor à LLA (LEITE *et al*, 2007).

O diagnóstico das LLA é realizado através de análise morfológica proposta pelo grupo Franco Americano Britânico (FAB) onde sua classificação subdivide os linfoblastos em: L1 (85% dos casos), L2 (14%) e L3 (1%), porém não define a linhagem e o grau de maturação. São realizados também testes como as reações citoquímicas (define se o blasto é linfóide ou mielóide), citogenéticas e Biologia Molecular (se há alterações cromossômicas previamente conhecidas) e principalmente através da imunofenotipagem que definirá o tipo de leucemia (linfóide ou mielóide), se esta é B ou T e seus subtipos (como por exemplo, se é pré-B ou T maduro), pois a subcategorização das leucemias agudas é necessária para estabelecer uma terapêutica apropriada e determinar fatores prognósticos (Silva *et al*, 2004).

As crianças com LLA -T ou com o cromossomo Philadelphia positivo (Ph1+) ou seu equivalente molecular, a fusão gênica bcr-abl, apresentaram evolução desfavorável em diversos estudos. Já as crianças com translocação t(12; 21) ou seu equivalente molecular, a fusão entre os genes TEL-AML, tiveram um a segunda remissão mais prolongada e apresentaram resposta satisfatória ao tratamento com drogas citostáticas. (Souza *et al*, 2008).

O Grupo Brasileiro Cooperativo para Tratamento de Leucemia Linfocítica Aguda na Infância (GBTLI) começou os ensaios clínicos e suas atividades em 1980. Três estudos multicêntricos consecutivos com 994 casos novos de crianças com LLA diagnosticados e tratados foram concluídos. O primeiro protocolo de estudo foi o GBTLI-80 acumulado de 1980 a 1982 com 203 crianças. O sucessor, o GBTLI-82, acompanhou 360 crianças. O GBTLI-85 transcorreu de 1985 a 1988, com 431 crianças. Em segmento médio de 10 anos, onde a sobrevida global para todas as crianças evoluiu de 58% (GBTLI-80 e 82) para 70%(GBTLI-85) (BRANDALISE *et al*,1993).

A sobrevida global em sete anos para todos os 1136 pacientes com LLA utilizando o protocolo GBTLI-99 é de 63,9% (BRANDALISE *et al*, 2009).

Verificou-se nos Estados Unidos, na área coberta pelo programa SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), que a faixa etária compreendida entre 0 e 18 anos, a Leucemia foi o tumor mais comum, entre os anos de 2004 e 2008, correspondendo a 30% dos cânceres sendo 17% LLA; a porcentagem de meninos brancos é de 21,2% e de meninos negros é de 8,1% enquanto que a porcentagem de meninas brancas é de 16,6% já as meninas negras são de 10% (SEER, 2008).

A Análise de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier (KAPLAN & MEIER, 1958; LEE, 1992; KLEINBAUM, 1995) onde os intervalos de tempo não são fixos, mas determinados pelo aparecimento de uma falha (por exemplo, o óbito). Nessa situação, o número de óbitos em cada intervalo deve ser um. Esse é um método não paramétrico, ou seja, que independe da distribuição de probabilidade (COLTON, 1979). O método de Kaplan-Meier elimina a necessidade de assumir que as censuras (por exemplo, a saída do grupo de estudo) das observações ocorram uniformemente durante este intervalo. Assume-se apenas que as observações censuradas teriam a mesma experiência futura do que aquelas que continuam sendo observadas (Kahn & Sempos, 1989). O método de Kaplan-Meier pode ser utilizado para qualquer tamanho de estudo, mas é especialmente útil naqueles estudos com um número pequeno de observações, enquanto o método atuarial é mais apropriado para grandes amostras (Lee, 1992).

2.1 ASPECTOS CLÍNICO-LABORATORIAIS

O diagnóstico se baseia no achado de, no mínimo, 25% de linfoblastos na medula óssea, sendo diferenciada da leucemia não-linfocítica por morfologia, citoquímica, imunofenótipo e biologia molecular, geralmente sendo utilizadas as células provenientes da aspiração da medula óssea (**Gabe C, 2009**). Os leucócitos sanguíneos geralmente se encontram elevados, porque o número dessas células normais está reduzido, o que faz com que isso seja compensado com o aumento de células imaturas circulantes (GREER JP, 2003).

Os exames laboratoriais mostram diferentes alterações, refletindo o grau de infiltração medular. Anemia, usualmente normocrômica e normocítica, a contagem leucocitária demonstra que 53% apresentam menos que 10.000, 30%, de 10 a 49.000, e 17%, mais que 50.000 leucócitos/mm³. Embora a plaquetopenia seja um achado frequente, 46% dos pacientes com leucemia apresentam contagens normais. A identificação de blastos no sangue periférico pode ser feita em 1/3 dos pacientes (BARBOSA, 2002).

Os seguintes exames são realizados: hemograma para avaliar as séries vermelha, branca e plaquetária e se há presença de blastos no sangue periférico; citomorfologia e citoquímica (PAS, Sudam Black e Fosfatase Ácida) do sangue periférico ou da medula óssea; imunofenotipagem do sangue periférico ou da medula óssea; citogenética convencional da medula óssea ou do sangue periférico. Exame de Biologia Molecular do sangue periférico ou da medula óssea tem sido realizado, servindo, posteriormente, como marcador da Doença Residual Mínima (DRM) (PUI, ROBINSON & LOOK, 2008).

O tratamento da leucemia é realizado, inicialmente, com quimioterapia. Os pacientes necessitam ser tratados assim que o diagnóstico é confirmado, e o objetivo inicial é a remissão com restauração da produção normal de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas. No tratamento da LLA, a combinação de várias drogas é utilizada para controle da doença. É importante a escolha adequada do melhor esquema de tratamento e sua sequência para garantir as melhores chances de cura aos pacientes (BARBOSA, 2002).

A fase inicial de tratamento é chamada de indução e deve incluir o tratamento ou prevenção da doença no sistema nervoso central, que inclui a quimioterapia intratecal. Uma vez obtida a remissão, os pacientes são submetidos a ciclos de quimioterapia pós-remissão (intensificação, reindução) e, posteriormente, passam a usar medicamentos quimioterápicos, geralmente via oral, como manutenção por 2 a 3 anos (HAMERSCHLAK, 2008).

Hoje, mais de 70% das crianças com LLA são curáveis, assim como cerca de 50% dos adultos jovens. No entanto, para melhores resultados, deve-se escolher adequadamente o esquema quimioterápico com base na idade, quadro clínico, resultados laboratoriais e resposta ao tratamento inicial (HAMERSCHLAK, 2008).

A presença de fatores prognósticos desfavoráveis ou recidivas da doença deve dirigir a abordagem do paciente para tratamentos mais agressivos, considerando-se aqui o transplante de medula óssea nas suas diversas modalidades (HAMERSCHLAK, 2008).

2.2 Epidemiologia

No contexto mundial, o tipo mais freqüente de câncer em crianças e adolescentes são as leucemias. No estudo Europeu (STELIAROVA-FOUCHER, 2004), as leucemias foram as mais freqüentes em crianças, seguidas pelos tumores de SNC e linfomas. Nos EUA, as leucemias corresponderam a 26,3% de todos os tumores infantis, também seguidas dos tumores de SNC (17,6%) e linfomas (14,6%) (Li 2006).

No Brasil, para os 20 RCBP (Registros de Câncer de Base Populacional), observou-se também o predomínio das leucemias como tumor mais freqüente, com percentual mediano de 29%, variando entre 19% em Aracaju e 42,5% em Manaus. Vale ressaltar que os RCBP localizados na região norte do país apresentaram os maiores percentuais para leucemia, acima de 39% (INCA 2008).

No Brasil, para o sexo masculino, a maior taxa média ajustada por idade foi observada em Cuiabá (2000-2003), com 90,6 casos por milhão e a menor taxa foi observada em Salvador (1998-2002), com 25,5 por milhão. No sexo feminino, a maior taxa foi observada em Curitiba (1998-2002), com 69,9 e a menor, assim como no sexo masculino, ocorreu em Salvador (1998-2002), com 18,6 casos por milhão. Em Campo Grande (2000 e 2001) as taxas são de 65,9 para o sexo masculino e 41,8 para o sexo feminino por milhão de habitantes (INCA, 2008).

Na faixa etária pediátrica, desde o ano de 2000 até junho de 2008, foram registrados 8.768 casos, correspondendo a 3,2% do total. Os tipos mais frequentes foram leucemias (25,7%), linfomas (16,3%) e tumores do SNC (12,8%) (FOSP, 2008).

As informações publicadas pelo Hospital Erasto Gaertner, em Curitiba, para o período de 2000 a 2004 são que as neoplasias mais freqüentes para os 268 casos pediátricos foram leucemias (23,1%), linfomas

(16,0%) e os tumores do SNC (13,1%). Nos 168 adolescentes (15 a 19 anos), os carcinomas e outras neoplasias epiteliais malignas (22,0%), os linfomas (20,8%) e as leucemias (14,9%) foram os tipos mais freqüentes (LPCC, 2007).

Em estudo retrospectivo do tipo série de casos com 108 pacientes menores de 18 anos de idade, admitidos para tratamento de LLA na Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), em Recife, Pernambuco, Brasil, no período de janeiro de 1993 a dezembro de 2001, realizado por Leite *et al*, (2007), foi encontrada a relação masculino: feminino de 1,7: 1, mediana de idade ao diagnóstico de oito anos. As principais taxas foram: remissão (86%), óbitos na indução (5,5%), recaída (24%) e sobrevida global (62,5%) em 8 anos de estudo.

Nos Estados Unidos, em 1998, foram diagnosticados cerca de 12.400 casos novos de câncer entre crianças e adolescentes menores de 20 anos, constituindo a primeira causa de óbito por doença em crianças maiores de um ano. (SMITH & RIES, 2002) Porém, ainda é uma doença incomum e o seu diagnóstico é freqüentemente retardado (RODRIGUES *et al*, 2003).

3 OBJETIVO

Estudar a sobrevida média relativa (SMR) em portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) de 0 a 18 anos, tratados com o protocolo Grupo Brasileiro Cooperativo para Tratamento de Leucemia Linfocítica Aguda na Infância de 99 (GBLTI-LLA 99), no Hospital Regional Rosa Pedrossian de Mato Grosso do Sul (HRMS), no período de 2000 a 2010.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do HRMS, em 10/04/11, e referendado em 06/05/2011, sob protocolo nº 1963 e CAAE 0066.0.049.000-11, Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

4.2 Tipo de pesquisa

A pesquisa é do tipo coorte observacional retrospectivo.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Os pacientes elegíveis compõem-se do setor de oncologia infantil do HRMS (Hospital Regional Rosa Pedrossian) com diagnóstico clínico-laboratorial e de imagem para LLA no período de 2000 a 2010. Os pacientes não elegíveis são oriundos de outras instituições, previamente tratados ou recidivados.

4.4 Amostras

O estudo foi realizado em 67 pacientes elegíveis de 0 a 18 anos do centro de tratamento onco-hematológico infantil (CETOHI) do Hospital Regional Rosa Pedrossian de Mato Grosso do Sul (HRMS) tratados pelo protocolo GBTLI LLA-99 no período de 2000 a 2010. Todos os pacientes possuem exames laboratoriais como hemograma, mielograma, imunofenotipagem, citogenética e biologia molecular.

4.5 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada através de formulário pré-formatado pelo pesquisador (APÊNDICE A), cujos dados foram obtidos pela coleta direta em prontuários médicos e/ou em bases de dados já existentes (dados secundários) identificados pelo cadastro internacional de doenças (CID) Essas fontes de dados secundários foram de base hospitalar (registros hospitalares de câncer), arquivadas no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME).

4.6 Instrumentos de coleta de dados

A coleta de dados foi executada e contemplou as seguintes variáveis:

- i. Perfil sócio demográfico, identificando-se: nascimento, sexo, raça, número do prontuário e município de residência.
- ii. Dados Clínico-Laboratoriais, identificando-se: data do diagnóstico e data do início do tratamento.
- iii. Evolução da doença, identificando-se datas: último seguimento, óbito.

4.7 Análises estatísticas

Verificou-se a data de início do tratamento e a data de desfecho (cura ou óbito), calculando-se assim o tempo de sobrevivência, em meses, dos pacientes com a utilização do teste de Kaplan-Meier (MARGOTTO P, 2010).

5 RESULTADOS

1 – Distribuição por Idade.

A idade média dos pacientes, no diagnóstico, é de 7 anos, com um desvio padrão de 4,58 (Figura 1).

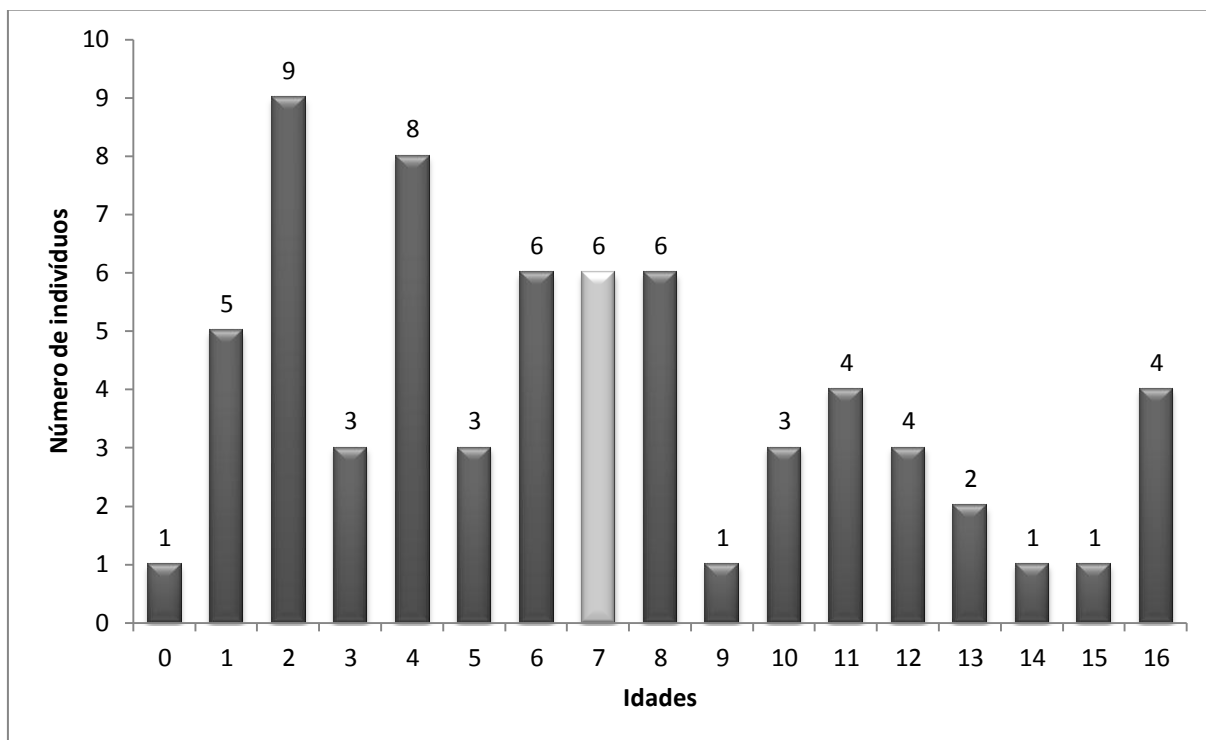


Figura 1: Distribuição por idade, 67 pacientes portadores de LLA submetidos a tratamento pelo protocolo GBLTI-LLA 99, Hospital Regional de Mato Grosso do Sul.

2 – Distribuição por sexo

Do total de 67 pacientes, a distribuição por sexo foi de 56% (n=38) de indivíduos do sexo masculino, e 44% (n=29) de indivíduos do sexo feminino (Figura 2).



Figura 2: Distribuição por sexo, 67 pacientes portadores de LLA submetidos a tratamento pelo protocolo GBLTI-LLA 99, Hospital Regional de Mato Grosso do Sul.

3 - Sobrevida média relativa e sexo

A distribuição sobrevida média relativa e sexo, evidenciou no sexo masculino 35 meses e 31 meses no sexo feminino (Figura 3).

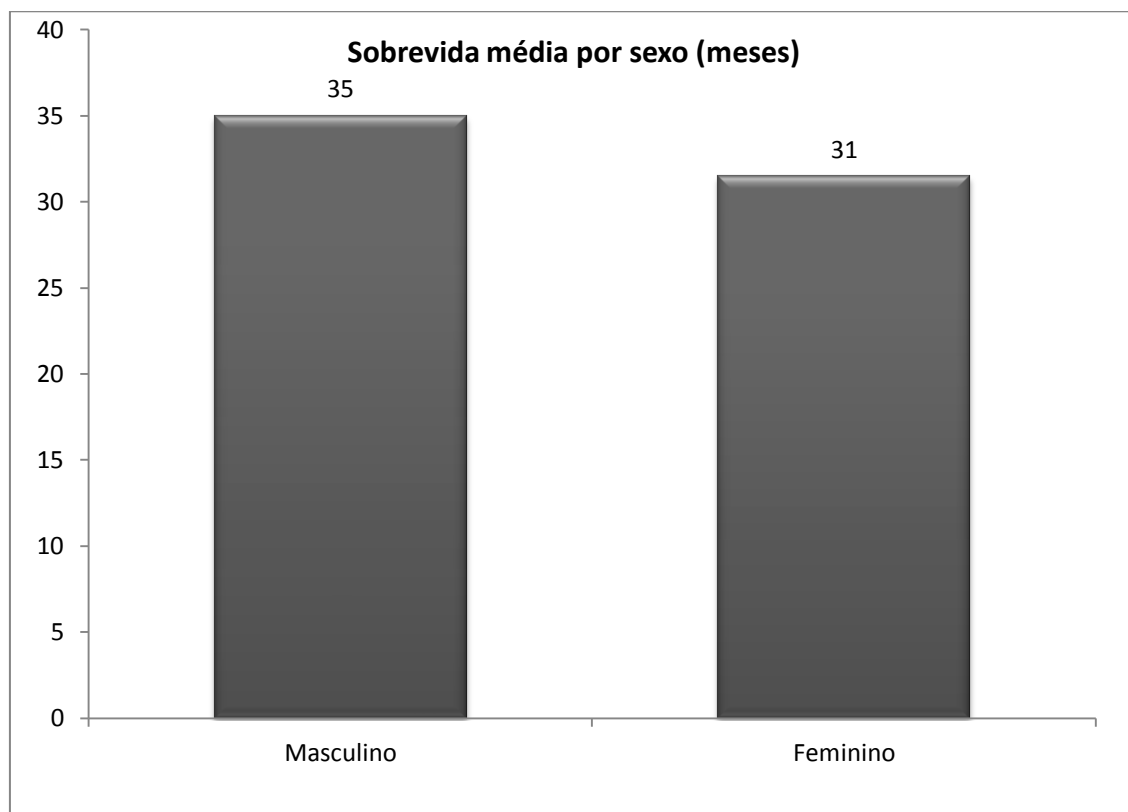


Figura 3: Sobrevida média por sexo, 67 pacientes portadores de LLA submetidos a tratamento pelo protocolo GBLTI-LLA 99, Hospital Regional de Mato Grosso do Sul.

4 - Distribuições de pacientes por raça

Nas distribuições por raça, evidenciou-se n=16 (24%) indivíduos da raça branca, n=2 (3%) da raça negra, n=23 (34%) da raça parda e n=26 (39%) SR (sem registro) (Figura 4).

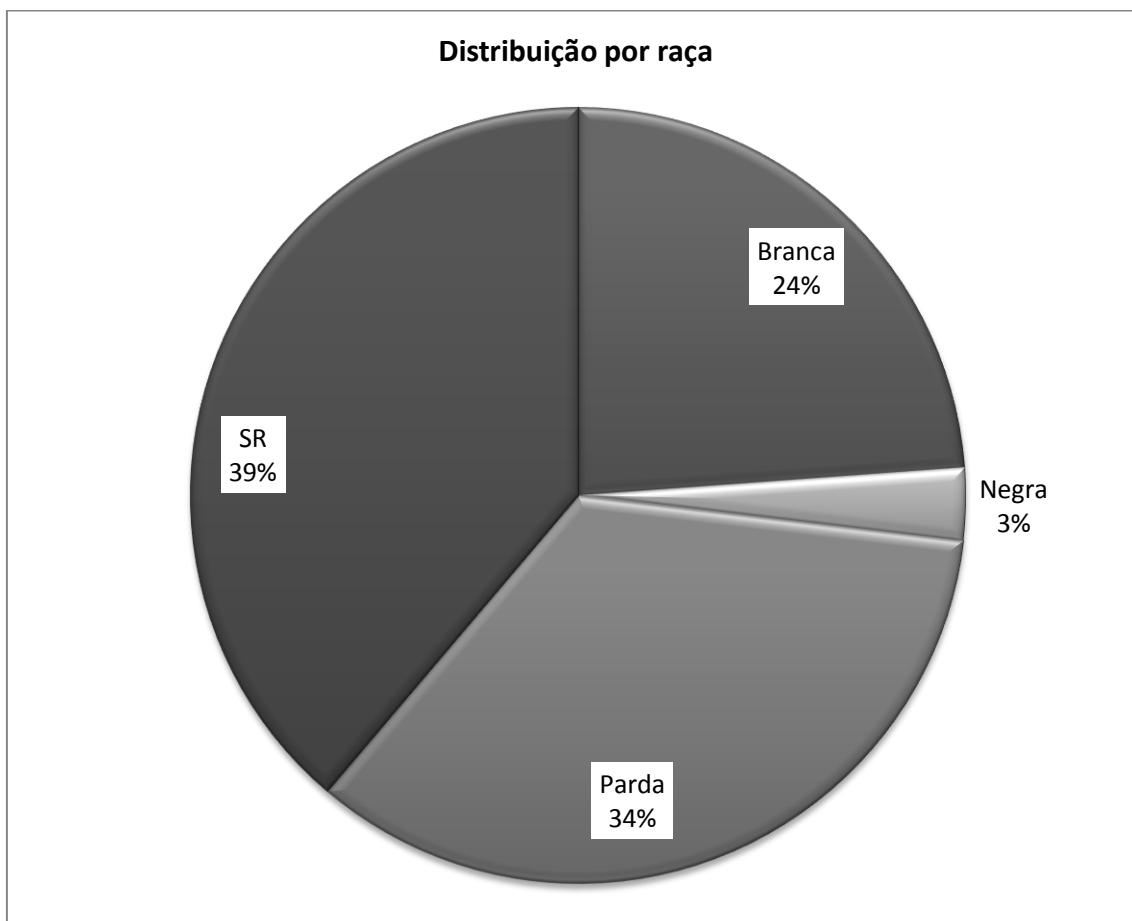


Figura 4: Distribuição de pacientes por raça, 67 pacientes portadores de LLA submetidos a tratamento pelo protocolo GBLTI-LLA 99, Hospital Regional de Mato Grosso do Sul.

5 - Distribuição da sobrevida média relativa por raça

Na distribuição da sobrevida média relativa, evidenciou-se: 41 meses na raça branca, 57 meses na raça negra, 24 meses na raça parda e 36 meses nos casos sem registro (SR) (Figura 5).

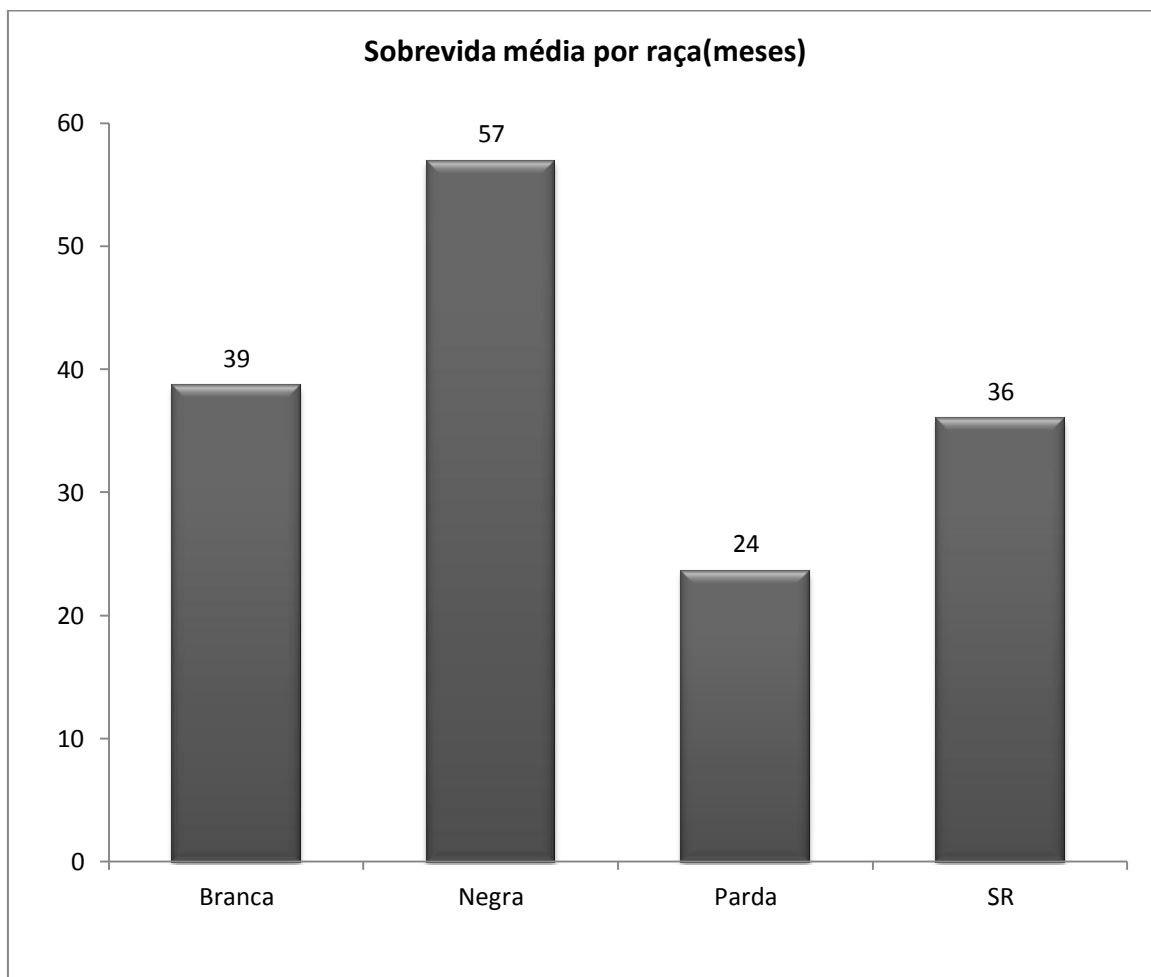


Figura 5: Distribuição da sobrevida média relativa por raça, 67 pacientes portadores de LLA submetidos a tratamento pelo protocolo GBLTI-LLA 99, Hospital Regional de Mato Grosso do Sul.

6 - Distribuição dos pacientes e município-residência

A distribuição dos municípios-residências evidencia a distribuição nas cidades de Campo Grande 39% (n=26), Dourados 7% (n=5), Corumbá, 6% (n=4), Bonito e Ponta Porã 4% (n=3) cada uma, e os demais, n=2 (3%) e n=1(1%), cada um (Figura 6).

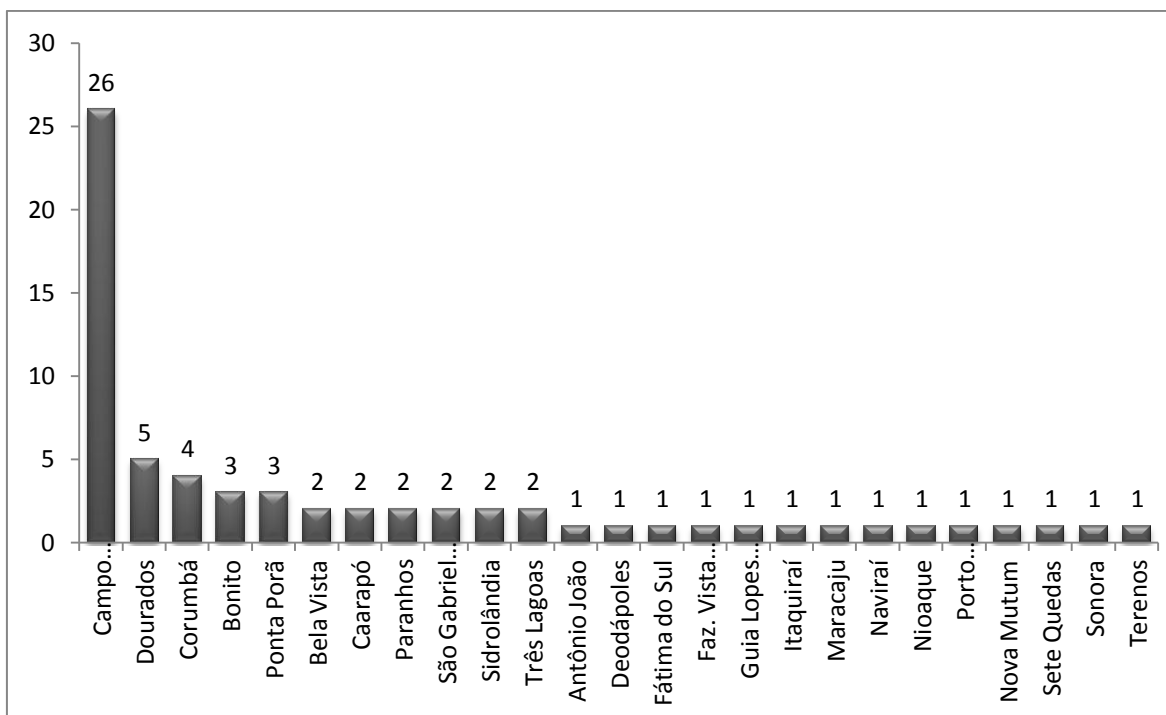


Figura 6 – Distribuição dos pacientes e município-residência, 67 pacientes portadores de LLA submetidos a tratamento pelo protocolo GBLTI-LLA 99, Hospital Regional de Mato Grosso do Sul.

7 - Sobrevida média por município, em meses

Na correlação município/número de indivíduos, a média de sobrevida apontou o número de 33 meses (Figura 7).

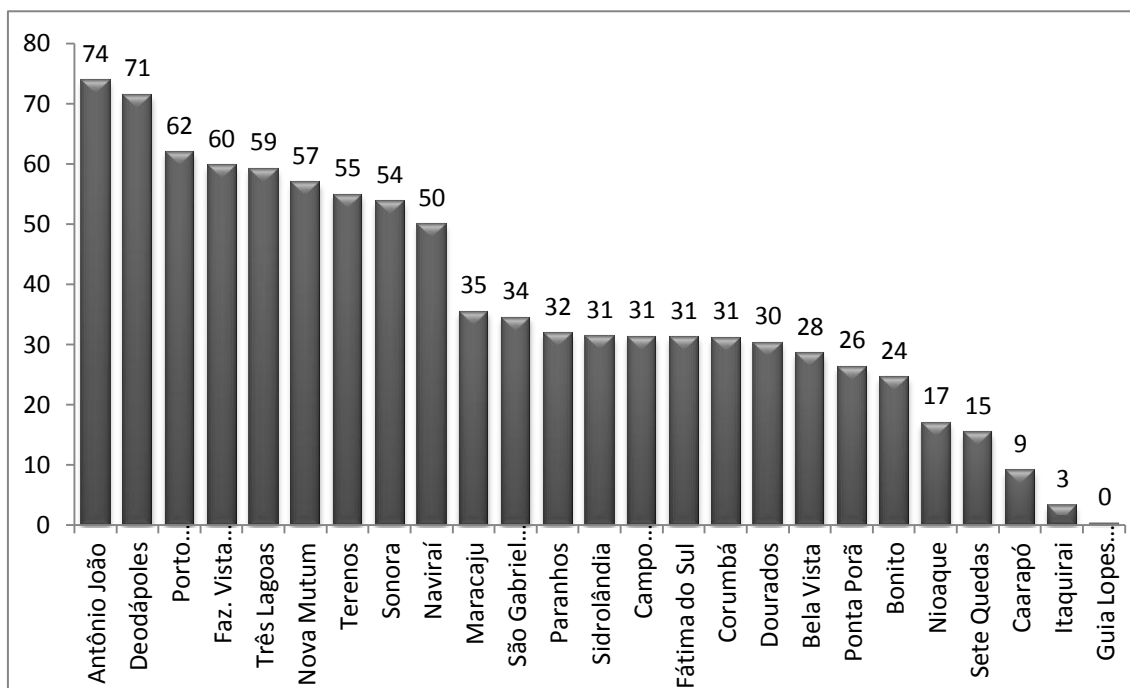


Figura 7: Sobrevida média por município (em meses).

8 - Sobrevida média relativa, em meses

A sobrevida média é de 33 meses, com um desvio padrão de 21 (Figura 8).

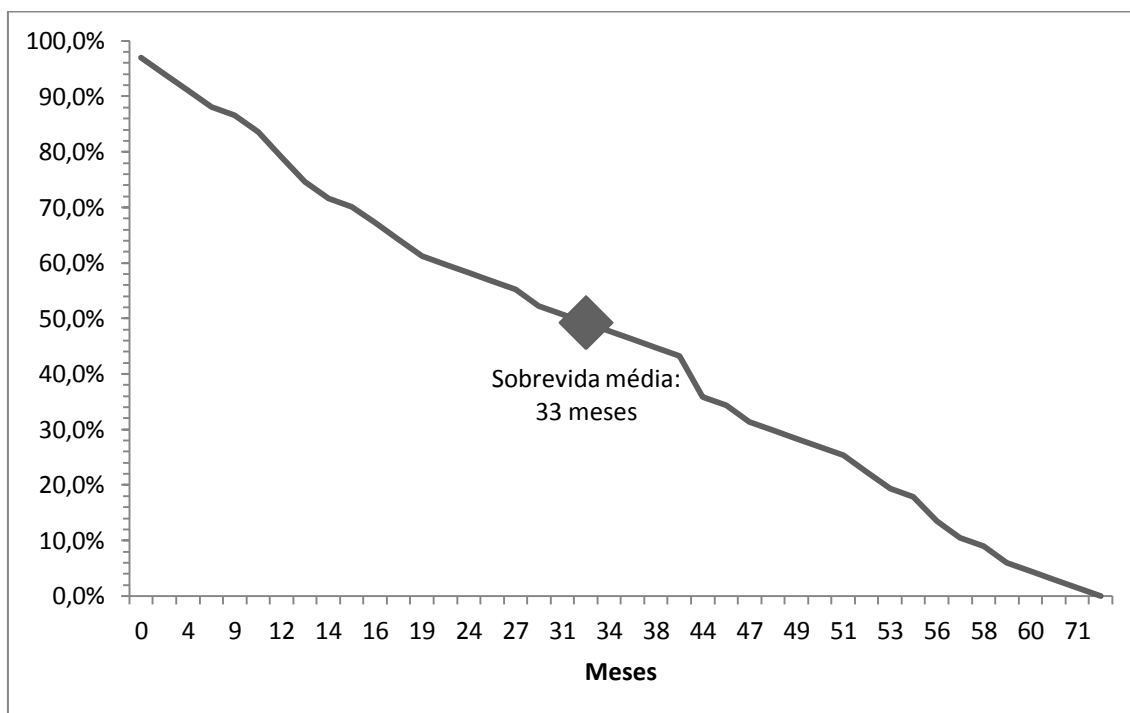


Figura 8: Teste de Kaplan-Meier: Sobrevida média relativa correlacionando porcentagem de pacientes e meses.

6 DISCUSSÃO

Este estudo analisou 67 pacientes portadores de LLA no período de 2000 a 2010, tratados pelo protocolo GBLTI-LLA 99, no HRMS, caracterizando pequena amostra.

Em análise do estudo GBTLI-99 com 853 pacientes, foi encontrada a seguinte distribuição quanto à idade: 2% menores de um ano, 75% entre um e 10 anos e 23% entre 10 e 18 anos (BRANDALISE *et al*, 1993), enquanto que, neste trabalho, a distribuição foi de 1,5%, 70% e 28,5%, respectivamente, demonstrando valores aproximados as taxas nacionais e as encontradas na oncologia infantil do HRMS.

A sobrevida global (SG) foi de 63,9% em sete anos, para os pacientes de LLA tratados com o protocolo GBLTI-LLA 99 para amostra com n=1136, (BRANDALISE *et al*, 2009).

Estudo realizado na unidade de oncologia pediátrica do Hospital Gabriel Touré em Bamako, Mali incluiu 12 crianças entre 1 e 15 anos de idade tratados para leucemia linfoblástica aguda de 01 de janeiro de 2007 a 30 de setembro de 2009. Aos 5 anos de acompanhamento, a taxa de sobrevida global foi de 66,7%, (TOGO,B *et al*, 2011).

Todas os 2.792 novos casos crianças com idades entre 0-15 anos, que foram diagnosticados como tendo câncer foram registrados a partir de 18 centros de tratamento durante 2003-2005 e classificados em 12 grupos de diagnóstico de acordo com a Classificação Internacional do Câncer na Infância. As Incidências foram calculados por um método padrão e a sobrevida foi avaliada pelo ThaiPOG (Tailandês Pediatric Oncology Group) através dos dados de registro de base populacional. A sobrevida global foi calculada pelo método de Kaplan Meier e o resultado para a leucemia linfoblástica aguda (LLA) foi de 64,5% (WIANGNON S *et al* 2011).

Foram avaliados os pacientes diagnosticados no período de setembro de 2000 a julho de 2006 e tratados com o protocolo AIEOP-BFM da Associação Italiana de Hematologia e Oncologia Pediátrica (AIEOP). Os 311 pacientes classificados como alto risco (15,6% da população ALL total) tiveram sobrevida livre de eventos de 58,7% e sobrevida global de 70,1%. Para os 204 pacientes randomizados para diferentes esteróides observou-se uma sobrevida livre de eventos e uma sobrevida global em 5 anos de 62,7% e 62,3%.para aqueles que utilizaram dexametasona e prednisona o resultado foi de 72,7% e 72,8% respectivamente (CONTER V *et al*, 2009).

Análise em 171 pacientes evidenciou-se idade média de 5,57 anos ao diagnóstico e sobrevida global em 4 anos de 86,5% e 81,8%, para os protocolos HKALL97 e HKALL93 (Treatment of acute lymphoblastic leukemia in Hong Kong children) respectivamente. E a sobrevida livre de eventos para HKALL97 e HKALL93, 79% e 65%, respectivamente (LI *et al*, 2006).

Neste estudo, a média da idade dos pacientes, ao diagnóstico, é de 7 anos, sendo que de acordo com o protocolo GBLTI-LLA 99, a idade média mais acometida está entre as faixas etárias de 2 a 5 anos (57,62%), seguidas da faixa etária de 5 a 9 anos (37,07%) (BRANDALISE *et al*, 2009).

Estudo do GBLTI-LLA 99 demonstra percentual no sexo masculino de 52,48% e sexo feminino de 47,51%, em contrapartida, a pesquisa atual apontou a distribuição por sexo de 55% do sexo masculino e 45% do sexo feminino caracterizando valores aproximados.

Estudo realizado em um centro de referência para tratamento do câncer pediátrico da Bahia (Hospital Martagão Gesteira, Clínica ONCO e Hospital Infantil Erick Loeff) no período de 1994 a 1998, relatou ser a LLA a mais comum dentre as leucemias, com cerca de 75,2% dos casos, e a faixa etária de 1 a 4 anos sendo ela a mais acometida (42,8%), além de um discreto predomínio do sexo masculino (55,2%) (SILVA & POVALUK, 2000), enquanto que no HRMS apresentou 38,8% com relação à idade e distribuição de 56% para o sexo masculino evidenciando-se valores aproximados.

No perfil epidemiológico das leucemias em crianças e adolescentes, na Bahia por LAURO, *ET al* 2007 foram analisados 329 casos de leucemias diagnosticadas em pacientes de 0 a 18 anos, entre 2000 e 2004, oriundos de três centros de referência. A distribuição entre os sexos demonstra que 61,4% dos pacientes eram do sexo masculino e destes 36,4% encontram-se na faixa etária de 2 a 5 anos. Demonstrando-se a distribuição no sexo masculino no estudo do HRMS o percentual de 56% e 34% respectivamente evidenciando-se valores aproximados.

Recomenda-se a inclusão na análise epidemiológica da sobrevida média relativa em estudos futuros.

7 CONCLUSÃO

Os pacientes com Leucemia Linfóide Aguda (LLA) apresentaram sobrevida média relativa de 33 meses com tratamento no HRMS com o uso do protocolo GBLTI-LLA 99, no período de 2000 a 2010.

REFERÊNCIAS

BARBOSA, C. M. P. L. *et al.* **Manifestações músculo-esqueléticas como apresentação inicial das leucemias agudas na infância.** Musculoskeletal manifestations as the onset of acute leukemias in childhood. **Jornal de Pediatria**, 2002, (Rio J.) vol.78 nº. 6 Porto Alegre, nov./dec., 2002, by Sociedade Brasileira de Pediatria.

BERNALDEZ-RIOS, R, *et al.* **The age incidence of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in Mexico City.** J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2008 Mar; 30(3): 199-203.

BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTRÖM, T. **Epidemiologia básica.** Tradução e revisão científica: Juraci A. Cesar. 2. ed.; 213 p. São Paulo, Santos. 2010.

BRANDALISE, S. *et al.* **Protocolo de Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda da Criança e do Adolescente GBTLI LLA-2009.** ALL Brazilian Group. Leukemia, 2009.

BRANDALISE, S. *et al.* **Treatment results of three consecutive Brazilian cooperative childhood ALL protocols: GBTLI-82 and 85.** ALL Brazilian Group. Leukemia, 1993; 753:142-5.

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M. T.; FAERSTEIN, E. & LATORRE, M. R. **técnicas de análise de sobrevida.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 18(3): 579-594 mai-jun, 2002.

COLTON, T. **Statistica in Medicine.** Padova: PiccinEditore. 1979.

CONDUTAS DO INCA/MS. **Leucemias Agudas na Infância e Adolescência.** Revista Brasileira de Cancerologia, 47(3): 245-57, 2001.

CONTER, V. *et al.* **Results of the AIEOP-BFM ALL 2000 Study for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia IN AIEOP High Risk Patients**

Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. Hematológica 2009; 343-345 (Ernest N. Morial Convention Center).

FOSP-FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO. São Paulo, 2008

Disponível em: <http://www.fosp.saude.sp.gov.br/>.

GREER JP, et.al., **Wintrobe's Clinical Hematology**. 11 ed. Vol. 1. 2003, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers.

Gabe C, *et al* , **Avaliação de eventos infecciosos oportunistas em crianças portadoras de leucemias**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2009. 31(2): p. 74

HAMERSCHLAK, N. **Leucemia: fatores prognósticos e genéticos**.

Leukemia, cytogenetics, genetics, prognostic factors. *Pediatr (Rio J.)*. 2008; 84 (4 Suppl): S52-57: doi: 10.2223/JPED. 1785.

INCA (Instituto Nacional de Câncer), **Estimativa 2012, Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro (Brasil)**: Instituto Nacional de Câncer; c 2011.

Disponível em:

<http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/tabelaestados.asp?UF=MS>

INCA (Instituto Nacional de Câncer), **Rede de Atenção Oncológica. Rio de Janeiro (Brasil): Instituto Nacional de Câncer**; c1996-2008. Disponível em:

<http://www.redecancer.org.br/>

INCA (Instituto Nacional de Câncer), **Câncer na criança e adolescente no Brasil. Rio de Janeiro (Brasil)**: Instituto Nacional de Câncer; c1996-2008.

Disponível em: http://www.inca.gov.br/tumores_infantis/

KAHN, HAROLD A, SEMPOS, CHRISTOPHER T. **Epidemiologic Methods; Statistical methods** vol.12 Oxford University Press. 1989.102-705-284.

KAPLAN, E. L. & MEIER, P. **Non parametric estimation from incomplete observation.** *Journal of the American Statistics Association*, 53:457-481.1958.

KOPPEM, I. J. N, HERMANS, F. J. R, & KASPERS, G. J. L. **Folate related gene polymorphisms and susceptibility to develop childhood acute lymphoblastic leukaemia.** *Br J Haematol*. 2010.148: 3-14.

LAKS, D. *et al.* **Avaliação da sobrevida de crianças tratadas com leucemia linfocítica aguda tratadas pelo protocolo Berlim-Frankfurt-Munique.** *J. Pediatr.* Vol. 79, nº 2, Porto Alegre, 2003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572003000200010>.

LAURO, R. S. *et al.* **Gaz. méd. Bahia**, 2007; 77: (Suplemento 1): S51-S54.

LEE, E. T. **Statistical Methods for Survival Data Analysis.** 2nd Ed. New York: John Wiley & Sons. 1992.

LEE, G. R. *et al.* **Wintrobe's Clinical Hematology** 9ª ed.1998 and 11ª ed. 2004.

LEITE, Edinalva Pereira *et al.* **Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda.** *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.*.. Recife, 7 (4): 413-421, out. / dez, 2007.

LI, C. R. *et al.* **Improved outcome of acute lymphoblastic leukaemia treated by delayed intensification in Hong Kong children: HKALL 97 study.** *Hong Kong Med J*. 2006; 12: 33-9.

LPCC-LIGA PARANAENSE DE COMBATE AO CÂNCER. **Relatório epidemiológico do Registro Hospitalar de Câncer: 2000 a 2004.** [CD-ROM]. Curitiba: Liga Paranaense de Combate ao Câncer; 2007.

MARGOTTO, P. **Curva de Kaplan-Meier** disponível em:
www.paulomargotto.com.br/documentos/curva_kaplan_meier.doc.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas- Tratamento de Leucemia Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de Criança e Adolescente com Mesilato de Imatinibe.**

Disponível em: [http:// ude. gov.br / bvs / saudelegis / sas / 2011 / cop 0002_25_11_2011. html](http://ude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2011/cop0002_25_11_2011.html).

PAOLUCCI, G. *et al.* **Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Long-term results of the AIEOP-ALL 87 study.** Haematology. 2001; 86: 478-84.

PARKIN, D. M. & HAKULINEN, T., **Analysis of survival.** In: Cancer Registration Principles and Methods (O. M. Jensen, D. M. Parkin, R. Maclennan, C. S. Muir & R. G. Skeet, ed.), **IARC Scientific Publications 95**, pp. 159-176, Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1991.

PUI, C. H, EVANS W. E., PHARM, D. **Acute lymphoblastic leukemia.** N Engl J Med 1998; 339:605-15.

PUI, C. H., ROBISON L. L., LOOK, A.T. **Acute lymphoblastic.** 371 (9617), 1030-43. 2008.

RODRIGUES, K. E. *et al.* Diagnóstico precoce do câncer infantil: responsabilidade de todos. **Rev Assoc Med Bras 2003, 49(1): 29-34**

ROSSIG, C. & JUERGENS, H. **Aetiology of childhood acute leukaemias: current status of knowledge.** Radiat Prot Dosimetry. 2008, p.132:114-118.

SEER - **Surveillance, Epidemiology and End Results**, disponível em: <http://seer.cancer.gov/data/metadata.html>

SHUSTER, J. J. *et al.* **Prognostic significance of sex in childhood Bprecursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study.** J. Clin. Oncol. 1998;16:2854-63.

SILVA, D. B. & POVALUK, P. **Epidemiologia das leucemias em crianças de um centro de referência estadual.** Arq. Catar Med 29: 3-9, 2000.

SILVA, I. Z. da, *et al.* **Expressão dos marcadores mielóides e prognóstico das leucemias linfóides agudas;** Pediatria (São Paulo) 2004; 26 (2):97-103.

SMITH, M. A., RIES, L. A. G. **Childhood cancer: incidence, survival and mortality.** In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 4rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2002. p.1-12.

SOUZA, C, BORATO, M, BENIGNA OLIVEIRA,M **Recidiva da leucemia linfoblástica na criança: experiência do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG (1988-2005)** Rev Med Minas Gerais 2008; 18(4 Supl1):55-62

STELIAROVA-FOUCHER E, STILLER C, KAATSCH P BERRINO F, COEBERGH J-W, LACOUR B, PARKIN DM. **Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since 1970s:** the ACCIS project. Lancet 2004; 364: 2097-105

STEUBER, C. P. & NESBIT, M. E. JR. **Clinical assessment and differential diagnosis of the child suspected cancer.** In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 3 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.129-39.

TOGO B *et al* .**Childhood acute lymphoblastic leukemia: 12 cases in Mali.** Med Trop (Mars). 2011 Dec; 71(6):629-31. French.

WIANGNON S *et al* . **Childhood cancer incidence and survival 2003-2005, Thailand: study from the thai pediatric oncology group.** Asian Pac J Cancer Prev. 2011; 12(9):2215-20.

APÊNDICE A - Coleta de Dados

Prontuário N°:**I - Informações sociodemográficas**

Data de nascimento ____/____/____| Sexo () Masc. () Fem.

Raça () 1 Branca; 2 negra; 3 Amarela; 4 parda; 5 SI

Município de residência _____UF_____

II – Dados Relacionados à LLA

Data do diagnóstico ____/____/____

Data do início do tratamento ____/____/____

Data do último seguimento ____/____/____

Protocolo utilizado: GBTLI-99**Se houve metástase:** () sim () não. Onde _____**PERFIL DO PACIENTE****Prognóstico:** () bom () ruim SLE: _____**Óbito:** () resistência ao tratamento () outras complicações

ANEXO A - Solicitação de Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, JOHNNY FOUAD MATTA, aluno de mestrado no Programa de pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, coordenador do projeto “**ESTUDO DA SOBREVIDA MÉDIA RELATIVA EM PORTADORES DE LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA**”, solicito perante este Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa da utilização do TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, uma vez que os dados serão obtidos dos prontuários garantindo-se a privacidade no que se refere às informações dos pacientes.

Nestes termos, me comprometo a cumprir todas as diretrizes e normas reguladoras descritas na Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 e Resolução nº 251 de 05 de agosto de 1997, referentes às informações obtidas com o projeto.

Campo Grande, 28 de março de 2011.

JOHNNY FOUAD MATTA

ANEXO B - Termo de Compromisso para Utilização de Informações de
Prontuários em Projeto de Pesquisa

Título da Pesquisa: **ESTUDO DA SOBREVIDA MÉDIA RELATIVA EM PORTADORES DE
LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA**

Pesquisador Responsável: JOHNNY FOUAD MATTA

Pesquisador orientador: Dr. Guido Marks

Como pesquisador (a) acima qualificado (a) comprometo-me cumprir rigorosamente, sob as penas da Lei, as Normas Internas aqui estabelecidas para a utilização de dados de prontuários de pacientes da ONCOLOGIA INFANTIL (local) / HRMS, que se constituem na base de dados do presente Projeto de Pesquisa (Formulário de Pesquisa-Coleta de Dados), tomando por base as determinações legais previstas nos itens III. 3.i e III.3.t das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS 196/96) e Diretriz 12 das Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS 1993), que dispõem:

d) o acesso aos dados registrados em prontuários de pacientes ou em bases de dados para fins de pesquisa científica (Formulário de Pesquisa – Coleta de Dados) será autorizado apenas para pesquisadores do Projeto de Pesquisa devidamente aprovado pelas instâncias competentes da UFMS e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/UFMS).

e) os pesquisadores (auxiliares, adjuntos, coordenador) terão compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados pesquisados, preservando integralmente o anonimato dos pacientes.

f) os dados obtidos (Formulário de Pesquisa – Coleta de Dados) somente poderão ser utilizados neste presente projeto, pelo qual se vinculam. Todo e qualquer outro uso que venha a ser necessário ou planejado, deverá ser objeto de novo projeto de pesquisa e que deverá, por sua vez, sofrer todo o trâmite legal institucional para o fim a que se destina.

Por ser esta a legítima expressão da verdade, firmo o presente Termo de Compromisso.

Campo Grande (MS) 28/03/2011

JOHNNY FOUAD MATTA / Investigador Principal

Quadro 1. Variáveis elegíveis. Estudo da sobrevida média relativa em portadores de leucemia linfóide aguda.

Paciente	Nº do prontuário	Data de nascimento	Sexo	Raça	Município de residência	Início tratamento	Idade no diagnóstico	Último seguimento	Sobrevida (meses)
1	320048	16/12/1988	Feminino	Negra	Dourados	30/10/2000	11	03/02/2005	51
2	033107	23/09/1998	Masculino	Branca	Deodápoles	13/01/2001	2	21/11/2006	71
3	508985	26/02/1993	Feminino	SL	Campo Grande	15/11/2001	8	07/03/2006	52
4	509000	28/08/1995	Feminino	Branca	Ponta Porã	16/11/2001	6	19/03/2006	52
5	051903	16/06/1994	Masculino	SL	Corumbá	29/12/2001	7	20/05/2006	53
6	052108	15/09/1993	Feminino	SL	Antônio João	13/01/2002	8	31/01/2008	73
7	568481	13/06/1996	Feminino	SL	Campo Grande	01/04/2002	5	20/04/2003	12
8	605050	25/07/1995	Feminino	Branca	Dourados	26/05/2002	6	14/05/2004	24
9	637580	02/01/2001	Masculino	SL	Campo Grande	16/06/2002	1	10/09/2004	27
10	659819	08/01/1998	Feminino	SL	Guia Lopes da Laguna	20/08/2002	4	25/08/2002	0
11	659398	25/04/1996	Feminino	Branca	Faz. Vista Alegre	23/08/2002	6	16/07/2007	59
12	681571	12/09/1997	Masculino	SL	Terenos	06/09/2002	4	08/03/2007	54
13	962554	28/09/1999	Masculino	Branca	Sonora	07/11/2003	4	01/04/2008	53
14	121983	25/08/1997	Masculino	Branca	Naviraí	16/05/2004	6	18/06/2008	49
15	137303	30/01/1988	Masculino	Parda	Nova Mutum	24/08/2004	16	22/04/2009	56
16	135311	17/02/2002	Masculino	Parda	Sidrolândia	02/10/2004	2	05/06/2008	44
17	157116	09/08/2002	Feminino	SL	Campo Grande	15/11/2004	2	26/09/2007	34
18	157095	11/11/2004	Masculino	SL	Campo Grande	29/11/2004	0	05/03/2005	3
19	164840	05/06/2003	Feminino	SL	Campo Grande	29/04/2005	1	14/02/2009	46
20	164998	27/07/1991	Masculino	Branca	Caarapó	09/05/2005	13	02/10/2005	4
21	166202	14/09/1996	Masculino	SL	Campo Grande	18/05/2005	8	27/04/2010	60
22	166194	18/11/1997	Feminino	Branca	Fátima do Sul	12/06/2005	7	02/01/2008	31
23	166212	16/08/1996	Masculino	Branca	Campo Grande	19/06/2005	8	24/01/2009	44
24	114945	08/05/1998	Feminino	SL	Três Lagoas	04/07/2005	7	24/05/2010	59
25	114945	08/05/1998	Masculino	SL	Três Lagoas	16/07/2005	7	07/05/2010	58
26	101412	08/01/1989	Masculino	Negra	Porto Murtinho	23/07/2005	16	20/08/2010	61
27	165712	28/01/2003	Masculino	SL	Paranhos	01/08/2005	2	29/01/2008	30
28	029675	15/02/1996	Feminino	SL	Campo Grande	01/10/2005	9	06/06/2009	44
29	126662	03/02/1993	Feminino	Parda	Dourados	01/10/2005	12	15/06/2010	57
30	130772	28/12/2001	Masculino	SL	São Gabriel do Oeste	03/12/2005	3	23/08/2010	57
31	168931	22/10/2001	Feminino	Parda	Bonito	23/03/2006	4	08/08/2007	16
32	168931	22/10/2001	Feminino	SL	Bonito	24/03/2006	4	09/11/2010	56
33	207328	11/06/2003	Masculino	Branca	Campo Grande	26/03/2006	2	22/11/2010	56
34	207328	11/06/2003	Masculino	SL	Campo Grande	28/03/2006	2	04/05/2010	50
35	164840	28/04/2005	Feminino	SL	Campo Grande	08/06/2006	1	25/01/2010	44
36	251135	28/11/2000	Masculino	SL	Bela Vista	03/04/2007	6	03/12/2010	44
37	250763	03/05/1996	Masculino	Branca	Campo Grande	04/04/2007	10	21/03/2011	48
38	251927	28/01/2006	Feminino	SL	Campo Grande	16/04/2007	1	07/06/2008	14
39	253505	13/01/1992	Masculino	Branca	Campo Grande	21/05/2007	15	12/04/2011	47
40	259398	16/03/1995	Masculino	Parda	Campo Grande	21/06/2007	12	09/05/2011	47
41	272009	05/11/2004	Feminino	Parda	Campo Grande	15/12/2007	3	21/02/2011	38
42	274945	05/06/2003	Masculino	Branca	Maracaju	18/02/2008	4	10/01/2011	35
43	283155	18/07/1996	Masculino	Parda	Paranhos	01/06/2008	11	16/02/2011	33
44	287837	26/05/2005	Masculino	Parda	Corumbá	18/08/2008	3	21/02/2011	30
45	289661	26/06/1997	Masculino	SL	Itaquiraí	18/09/2008	11	22/12/2008	3
46	295101	28/01/1999	Masculino	Branca	Ponta Porã	01/02/2009	10	21/03/2011	26
47	308609	14/11/1994	Feminino	Parda	Campo Grande	17/03/2009	14	24/08/2010	13
48	305115	26/05/1993	Feminino	Parda	Corumbá	26/05/2009	16	19/10/2010	17
49	305049	22/09/1992	Feminino	Parda	Corumbá	07/06/2009	16	18/04/2011	22
50	308764	11/01/1998	Masculino	Parda	Campo Grande	22/07/2009	11	21/02/2011	19
51	310596	24/04/2003	Feminino	Parda	Campo Grande	23/08/2009	6	21/03/2011	19
52	252709	07/09/2007	Masculino	SL	Ponta Porã	19/10/2009	2	19/10/2009	0
53	314760	04/09/2001	Masculino	Parda	Sidrolândia	12/11/2009	8	28/04/2011	17
54	315485	30/04/2007	Feminino	Parda	Sete Quedas	16/11/2009	2	16/02/2011	15
55	317291	29/03/2005	Masculino	Parda	Nioaque	20/12/2009	4	09/05/2011	16
56	321351	15/01/1997	Feminino	Parda	Campo Grande	06/03/2010	13	13/04/2011	13
57	324627	12/09/2002	Feminino	Parda	Campo Grande	27/04/2010	7	11/07/2011	14
58	219592	10/08/1999	Masculino	Branca	Dourados	30/05/2010	12	13/06/2011	12
59	326876	07/09/2008	Feminino	Parda	Bela Vista	12/06/2010	1	06/06/2011	12
60	326476	21/01/2003	Masculino	Parda	Caarapó	20/06/2010	7	11/07/2011	13
61	328913	13/09/2007	Masculino	SL	Campo Grande	10/07/2010	2	27/06/2011	11
62	329917	20/01/2002	Masculino	Parda	São Gabriel do Oeste	30/07/2010	8	04/07/2011	11
63	333641	11/12/1999	Masculino	SL	Campo Grande	30/09/2010	10	27/06/2011	9
64	567892	05/02/2005	Feminino	SL	Campo Grande	22/01/2011	5	04/07/2011	5
65	339481	10/08/1998	Feminino	Parda	Dourados	28/01/2011	12	04/07/2011	5
66	212714	17/04/2006	Masculino	Parda	Campo Grande	18/02/2011	4	11/07/2011	4
67	692670	13/09/2002	Masculino	Branca	Bonito	15/09/2007	5	16/04/2011	43

QUADRO 2 Dados utilizados para determinação de grupo de risco segundo o protocolo GBTLI LLA-99.

Paciente	Nº do prontuário	Leucometria inicial	Tipo de LLA	Fenótipo Aberrante	Presença de Translocação	Infiltração testicular ou snc	Principais Marcadores imunofenótipo
1	320048	427.000	T	Não	Não	Não	CD3, CD7, CD8, CD45
2	033107	20.300	B	Não	Não	Não	CD34, CD10, CD19, CCD79, ALFA CIT
3	508985	77.900	B	Não	Não	Não	CD34, CD10, CD19
4	509000	23.400	T	Não	Não	Sim	TDT, CC13, CD7, CD1A, CD12, MC13,
5	051903	101.400	B	Não	sim	Sim	HLA-DR, CD10, CD15, CD19, CD20
6	052108	10.700	B	Não	sim	Não	HLA-DR, CD10, CD19, CD20, CU
7	568481	59.600	B	Não	Não	Não	CD34, CD10, CD19
8	605050	5.400	B	Não	sim	Não	CD34, CD10, CD19
9	637580	3.400	B	sim	Não	Não	CD10, CD13, CD19
10	659819	2.500	B	Não	sim	Sim	CD10, CD22, CD21
11	659398	13.900	B	Não	sim	Não	CD10, CD19, CD22, CD20
12	681571	2.000	B	Não	sim	Não	CD34, CD1, CD19, CD7
13	962554	11.100	B	Não	sim	Não	CD10, CD19
14	121983	3.800	B	sim	sim	Não	CD22, CD13, CD3, TDT, CD19, CD10,
15	137303	1.300	B	Não	Não	Não	CD34, CD10, CD7, CD19
16	135311	5.000	B	Não	sim	Não	CD10, CD19, CU (Cig m), SU (Sig M)
17	157116	238.000	T	Não	sim	Sim	CD7, CD5, CD2, CD3s, CD8
18	157095	66.600	B	Não	sim	Não	CD15, HLA-DR, CD10, CD19, CD22
19	164840	2.700	B	Não	Não	Não	CD22, CD19, CD10
20	164998	12.600	B	Não	Não	Não	HLA-DR, CD34, CD10, CD19, CD22
21	166202	16.300	B	Não	Não	Não	CD45, CD10, CD19, TDT, CD22
22	166194	9.700	B	Não	Não	Não	TDT, CD22, CD79, CD20, CD19, CD10,
23	166212	5.000	B	Não	Não	Não	CD34, CD10, CD19, CD79
24	114945	2.900	B	sim	Não	Não	CD34, CD10, CD19, CD20, CD21, CD7
25	114945	14.500	B	sim	Não	Sim	CD3, CD10, CD19, CD20
26	101412	137.200	B	sim	Não	Não	CD3, CD10, CD19, TDT, CD20
27	165712	18.000	B	Não	Não	Não	CD10, CD19, CIGM, CD20
28	029675	70.900	B	Não	Não	Não	CD19, HLA-DR, CD22
29	126662	8.200	B	Não	Não	Não	HLA-DR, CD34, CD10, CD19
30	130772	4.000	B	Não	Não	Não	TDT, CD22, CIGM, CD34, CD19
31	168931	2.200	T	Sim	sim	Não	CD33, CD7, CD5, CD2, CD3
32	168931	67.500	B	Sim	Não	Não	CD33, CD34, TDT, CD19, CD79
33	207328	1.100	B	Não	Não	Não	TDT, CD22, CD79, CIGM, CD10, CD19,
34	207328	1.900	B	Não	Não	Não	TDT, CD22, CD10 CD58, CD19, HLA-DR
35	164840	3.100	B	Não	Não	Não	CIGM, CD79, TDT, CD22, CD10,
36	251135	1.480	T	Sim	Não	Não	CD13, CD4, CD7, CD10, CD56
37	250763	5.400	T	Não	Não	Não	CD2, CD7, CD45, CD3, CD5, CD1
38	251927	1.200	B	Não	Não	Não	TDT, CD22, CD20, CD10, CD19
39	253505	10.000	B	Sim	Não	Não	CD22, CD13, CD3, CD19, CD10
40	259398	13.500	B	Não	sim	Não	CD22, CD79, CD45, CD19, CD10, CD34
41	272009	2.900	T	Sim	Não	Não	TDT, CD7, CD10, CD8, CD3, CD2
42	274945	140.000	B	Sim	Não	Não	TCD22, CD19, CD10, CD20, CD33
43	283155	17.100	T	Sim	Não	Não	TDT, CD3, CD7, CD10, CD8, CD4,
44	287837	2.600	T	Não	Não	Não	TDT, CD3, CD38, CD4, CD1, CD2, CD7,
45	289661	13.700	B	Não	Não	Não	TDT, CD22, CD10, CD19, HLA-DR
46	295101	5.900	B	Sim	Não	Não	CD22, TDT, CD10, CD19, CD34, CD13
48	305115	2.700	B	Não	Não	Não	CD22, CD19, CD10
49	305049	29.800	B	Sim	Não	Não	CD22, CD45, CD19, CD10, CD33
50	308764	4.800	B	Sim	Não	Não	CD13, CD34, CD10, CD19
51	310596	14.650	B	Não	Não	Não	TDT, CD22, CD45, CD19, CD10, CD20
52	252709	69.800	B	Sim	Não	Não	CD22, CD10, CD9, CD20, CD34, CD33
53	314760	2.400	B	Não	Não	Não	CD34, CD19
54	315485	4.500	B	Sim	Não	Não	CD13, CD22, CD79, CD10, CD19
55	317291	18.000	B	Não	sim	Não	CD45, CD19, CD10, HLA-DR
56	321351	6.300	B	Sim	Não	Não	CD10, CD19, CD34, CD13, CD33,
57	324627	700	B	Não	Não	Não	TDT, CD22, CD79, CD20, CD10, CD19
58	219592	1.500	B	Sim	Não	Não	TDT, CD22, CD19, CD10, CD33+CD13,
59	326876	3.100	T	Não	Não	Não	CD34, CD7
60	326476	7.400	B	Não	Não	Não	CIGM, CD22, HLA-DR, CD10, CD19
61	328913	6.500	B	Sim	Não	Não	CD22, CD79, CD3, CD45, CD19, CD10,
62	329917	20.000	B	Não	Não	Não	CD45, CD19, CD22, HLA-DR, CD20
63	333641	54700	T	Não	Não	Não	CD3,, CD1, CD8, CD3, CD7, CD38,
64	567892	35700	B	Não	Não	Não	CD34, CD10, CD19
65	339481	15.000	B	Não	Não	Não	CD22, CD79, TDT, CD10, CD19, CD45
66	212714	25100	B	Não	Não	Não	CD45, CD10, CD19, TDT, CD22 CD79
67	692670	8000	B	Sim	sim	Nao	TDT, CD22, CD10, CD19, +CD33,

QUADRO 3: Critério de inclusão para os grupos de risco.

CRITÉRIO DE INCLUSÃO GRUPO DE RISCO	IDADE (EM ANOS)	LEUCOMETRIA (DIAGNÓSTICO) /mm ³	ENVOLVIMEN TO DE SNC	t(9,22)	BLASTOS D8	BLASTOS D35
BAIXO RISCO	>1 e < 9	< 50.0000	NÃO	NÃO	< 1000/mm ³	AUSÊNCIA DE BLASTOS
ALTO RISCO	>9 e < 18	> 50.000	SIM	SIM	>1000/mm ³	PRESENÇA DE BLASTOS

D8: 8º DIA DE TRATAMENTO D35: 35º DIA DE TRATAMENTO