



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM
MESTRADO ACADÊMICO EM ASSOCIAÇÃO AMPLA UEPA/UFAM



**FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A COMORBIDADES, RECAÍDA E ÓBITO DE
PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA: IMPLICAÇÕES PARA
OS CUIDADOS DE ENFERMAGEM**

Mestranda: ISABELLE VASCONCELOS DE SOUSA
Orientador: PROF. DR. ALLYSON GUIMARÃES DA COSTA

Manaus – AM
2023

ISABELLE VASCONCELOS DE SOUSA

**FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A COMORBIDADES, RECAÍDAS E ÓBITO
DE PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA: IMPLICAÇÕES
PARA OS CUIDADOS DE ENFERMAGEM**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade do Estado do Pará em Associação Ampla com a Universidade Federal do Amazonas, para defesa pública do exame de defesa como requisito para obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Área de concentração: Enfermagem no Contexto da Sociedade Amazônica

Linha de Pesquisa: Enfermagem em Saúde Pública e Epidemiologia de Doenças na Amazônia.

Orientador: PROF. DR. ALLYSON GUIMARÃES DA COSTA

Manaus – AM

2023

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

S725f Sousa, Isabelle Vasconcelos de
Fatores de risco associados a comorbidades, recaídas e óbito de pacientes com leucemia linfoblástica aguda : implicações para os cuidados de enfermagem / Isabelle Vasconcelos de Sousa . 2023
69 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Allyson Guimarães da Costa
Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Leucemia Aguda de Células B. 2. Leucemia Aguda de Células T. 3. Fatores de risco. 4. Recidiva. I. Costa, Allyson Guimarães da. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

ISABELLE VASCONCELOS DE SOUSA

**FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A COMORBIDADES, RECAÍDAS E ÓBITO
DE PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

Dissertação de Mestrado para obtenção do título de Mestre em Enfermagem, do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade do Estado do Pará em Associação Ampla com a Universidade Federal do Amazonas Universidade do Estado do Pará.

Aprovado em: ____ / ____ /2023

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Allyson Guimarães da Costa (Presidente)

Universidade Federal do Amazonas – UFAM

Prof. Dr. Daniel Barros de Castro

Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas – FVS/AM

Prof. Dr. Zilmar Augusto de Souza Filho

Universidade Federal do Amazonas – UFAM

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos primeiramente a Deus, que sempre esteve comigo por onde quer que eu ande cotidianamente me abençoando, meu eterno agradecimento.

Aos meus pais, Isabel Pereira Vasconcelos e Lauro Santos de Sousa, que são os maiores responsáveis por minhas vitórias através do seu apoio incondicional e exemplo de vida. Vocês construíram um caminho no qual foi possível eu caminhar com dignidade e confiança, limpavam minhas lágrimas e me guiaram através dos seus valiosos ensinamentos, os levarei para sempre, por onde eu seguir.

Ao meu irmão, Lucas Yan, aos meus tios, tias e primos que sempre acreditaram na minha vitória, me apoiaram, rezaram por mim e me ajudaram direta ou indiretamente a conquista-la.

Ao meu noivo, Samuel Ferreira que sempre acreditou no meu potencial, me apoiou nos momentos de angústia, sempre caminhando ao meu lado nos momentos bons e ruins. Agradecer também aos seus pais Venildo e Elzimara Ferreira que me acolheram nos seus corações, serei eternamente grata.

Ao meu orientador, professor Dr. Allyson Guimarães da Costa, que apostou e confiou em mim nos momentos mais difíceis e em cada passo dessa conquista, além de me acompanhar e me direcionar sempre que busquei suas orientações, com grande sabedoria e cuidado. Saiba que suas exigências, competência e história me ensinam muito, contribuindo com a construção da pesquisadora que estou me tornando. Minha total admiração e gratidão por sempre me incentivar a conquistar uma melhor ascensão profissional.

Aos meus colegas do grupo de pesquisa Amazon Interscience, agradeço de todo coração os conhecimentos adquiridos, a colaboração na pesquisa e amizade que construímos.

Aos professores que aceitaram a fazer parte da minha banca contribuindo relevantemente com a nossa pesquisa para o enriquecimento do trabalho.

As amigas Samantha Alecrim e Sara Alves que estiveram ao meu lado do início ao fim dessa jornada, me incentivando e segurando a minha mão. A todos que direta ou indiretamente me apoiaram para que eu conquistasse essa etapa com louvor, minha eterna gratidão.

A Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM) por ceder os espaços e equipamentos necessários para a execução do projeto.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM) pela concessão da Bolsa de Mestrado e a Universidade Federal do Amazonas (UFAM) e ao Programa de Pós Enfermagem em ampla associação (PPGENF-UEPA/UFAM), seus docentes pelos valerosos ensinamentos e pela oportunidade de qualificação profissional.

“Nada na vida deve ser temido, apenas compreendido. Agora é o momento de compreender mais, para que possamos temer menos.”

Marie Curie

RESUMO

Introdução: A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é caracterizada por um rápido aumento de células imaturas, que pode ser detectada através de exames clínicos. Para descrever o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes diagnosticados com LLA na região amazônica, este estudo avaliou a distribuição espacial da doença, municípios com maior número de casos, padrões epidemiológicos e clínicos e fatores de risco para LLA. **Material e Métodos:** Este estudo foi realizado com abordagem longitudinal e retrospectiva, através de dados de pacientes diagnosticados com LLA na Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), obtidos por demanda espontânea no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2021. As características pré-tratamento dos pacientes foram resumidas por meio de estatística descritiva. Análises de regressão proporcional univariada e multivariada de Cox foram realizadas para identificar fatores de risco para óbito e para comorbidades infecciosas e não infecciosas. **Resultados:** Entre os anos de 2016 a 2021, foram identificados 393 novos casos de LLA no estado do Amazonas. O perfil identificado foi de predominância da doença em pacientes do sexo masculino, pardos e com idade <10 anos. Identificamos que 183 (48,54%) pacientes foram a óbito durante o curso do tratamento. Houve presença significativa de pacientes provenientes de diversos municípios do estado do Amazonas, enfatizando a relevância regional desse estudo, com maior incidência na cidade de Manaus, seguida de Manacapuru. A faixa etária de 41 a 50 anos têm um risco de morte 7 vezes maior e pacientes com Doença Residual Mensurável (DRM) positiva possuem um risco 5 vezes maior de ir à óbito por LLA. **Discussão:** Foi relatada uma maior incidência de LLA no sexo masculino, assim como outros estudos e a faixa etária de 0 a 10 anos foi apontada significativamente, corroborando com outros estudos que o descrevem como o padrão epidemiológico mais comum. As pesquisas científicas devem continuar a explorar essas complexas interações de fatores genéticos, imunológicos e ambientais para entender melhor essa associação. **Considerações finais:** Este estudo representa uma atualização do panorama epidemiológico por meio de uma pesquisa ativa de dados, proporcionando uma visão mais abrangente das informações sobre pacientes com leucemia aguda na região do Amazonas.

Palavras-chave: Leucemia Aguda de Células B; Leucemia Aguda de Células T; Fatores de risco; recidiva

ABSTRACT

Introduction: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is characterized by a rapid increase in immature cells, which can be detected through clinical examinations. To describe the clinical-epidemiological profile of patients diagnosed with ALL in the Amazon region, this study evaluated the spatial distribution of the disease, municipalities with the highest number of cases, epidemiological and clinical patterns and risk factors for ALL. **Material and Methods:** This study was carried out with a longitudinal and retrospective approach, using data from patients diagnosed with ALL at the Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), obtained by spontaneous demand from January 2016 to December 2021. Pretreatment characteristics of patients were summarized using descriptive statistics. Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analyzes were performed to identify risk factors for death and infectious and non-infectious comorbidities. **Results:** Between 2016 and 2021, 393 new cases of ALL were identified in the state of Amazonas. The profile identified was a predominance of the disease in male patients, mixed race and aged <10 years. We identified that 183 (48.54%) patients died during the course of treatment. There was a significant presence of patients from different municipalities in the state of Amazonas, emphasizing the regional relevance of this study, with a higher incidence in the city of Manaus, followed by Manacapuru. The age group of 41 to 50 years has a 7 times higher risk of death and patients with positive Measurable Residual Disease (MRD) have a 5 times higher risk of dying from ALL. **Discussion:** A higher incidence of ALL in males was reported, as in other studies and the age range of 0 to 10 years was significantly identified, corroborating other studies that describe it as the most common epidemiological pattern. Scientific research must continue to explore these complex interactions of genetic, immunological, and environmental factors to better understand this association. **Final considerations:** This study represents an update of the epidemiological panorama through active data research, providing a more comprehensive view of information about patients with acute leukemia in the Amazonas region.

Keywords: B-cell acute lymphoblastic leukemia; T-cell lymphoblastic acute leukemia; risk factors; Recurrence

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Diferença da produção de linfócitos normais e imaturos.	14
Figura 2. Processo de diferenciação celular dos linfócitos.....	15
Figura 3. Manifestações clínicas em pacientes diagnosticados com LLA.	19
Figura 4. Fluxograma de acesso as informações para coleta de dados.....	31
Figura 5. Fluxograma de coleta de dados.	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação franco-americana-britânica para leucemia linfoblástica aguda.	21
Tabela 2. Marcadores usados para classificação de linhagem de leucemia linfoblástica aguda.	21
Tabela 3. Critérios EGIL para Leucemia bifenotípica.	22
Tabela 4. Critérios da OMS para blastos de fenótipo misto.	22
Tabela 5. Critérios de estratificação de risco no diagnóstico GBTLI-09.	25

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação de risco conforme regime de tratamento do BFM.	26
Quadro 2. Estratificação de risco I: de acordo com os fatores de risco.	27
Quadro 3. Estratificação de risco II: de acordo com a DRM.	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AR	Alto Risco
BR	Baixo Risco
BFM	Grupo alemão Berlim-Frankfurt-Munique
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID	Código Internacional de Doenças
D0	Dia do Diagnóstico
D8	Dia 8 da terapia de indução a remissão
D15	Dia 15 da terapia de indução a remissão
D35	Dia 35 da terapia de indução a remissão
DRM	Doença Residual Mensurável
EGIL	Grupo Europeu de Caracterização Imunológica da Leucemia Aguda
FAB	Grupo Francês-Americano-Britânico
GBTLI	Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Infantil
GCO	Global Cancer Observatory
GMALL	Grupo Alemão de Estudos Multicêntricos para Leucemia Linfoblástica Aguda de Adultos
HEMOAM	Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas
HTLV	Vírus Linfotrópico de células T Humanas
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IGF 1/2	Fator de crescimento insulina-símile 1 e 2
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LLA-B	Leucemia Linfoblástica Aguda de células B
LMC	Leucemia Mielóide Crônica
MTX	Metotrexato
NK	Células Natural Killer
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio (Razões de chance)
Ph ⁺	Cromossomo Philadelphia positivo
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
SAME	Setor de Atendimento Médico e Estatístico
SNC	Sistema Nervoso Central
SP	Sangue Periférico
SPP	Serviço de Prontuário do Paciente

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REFERÊNCIAL TEÓRICO	14
2.1	Etiologia da Leucemia	14
2.2	Epidemiologia	17
2.3	Manifestações clínicas	18
2.4	Diagnóstico	20
2.5	Tratamento	23
2.5.1	Protocolo GBTLI.....	24
2.5.2	Protocolo BFM.....	26
2.5.3	Protocolo GMALL.....	27
3	OBJETIVOS	29
3.1	Geral.....	29
3.2	Específicos	29
4	MATERIAL E METÓDOS	29
4.1	Aspectos éticos.....	29
4.2	Modelo e área de estudo.....	29
4.3	População e período de estudo.....	30
4.4	Coleta de dados.....	30
4.5	Análise dos dados.....	31
4.6	Limitações do estudo	34
5	RESULTADOS.....	34
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55
7	REFERÊNCIAS.....	56
8	ANEXOS	63

1 INTRODUÇÃO

As leucemias correspondem a um grupo distinto de neoplasias hematológicas, com diferentes conceitos biológicos, apresentação clínica, prognóstico e resposta ao tratamento. São caracterizadas pela presença de uma população anormal de células que suprimem a produção normal de componentes celulares do sistema hematopoiético (FUJITA et al., 2021). As leucemias possuem um amplo espectro mundial cujo desenvolvimento pode estar associado a fatores de risco genéticos e ambientais, como: exposição a agentes químicos, fármacos, exposição à radiação ionizante, radioterapia e quimioterapia (HOFFBRAND; MOSS; PETIT, 2007).

A Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer da Organização Mundial da Saúde (IARC) produz estimativas globais para todos os cânceres contidos no banco de dados do Global Cancer Observatory (GCO), usando principalmente dados de registros de câncer de base populacional de alta qualidade em todo o mundo. De acordo com o GCO, a leucemia foi o 13º câncer mais comumente diagnosticado e a 10º principal causa de mortalidade por câncer em todo o mundo em 2020, correspondendo a 474.519 casos de câncer incidentes e 311.594 mortes por câncer (IARC, 2020).

A incidência de leucemia no Brasil atualmente representa o 10º câncer mais comum. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o número de casos novos de leucemia esperados, para cada ano do triênio 2020-2022, foi de 5.920 casos em homens e de 4.890 em mulheres, correspondendo a um risco estimado de 5,67 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 para cada 100 mil mulheres. Entre as regiões do Brasil, a região Norte foi classificada com o segundo maior número casos de leucemia, permanecendo neste cenário de acordo com dados atuais do relatório do INCA de estimativas de incidência de câncer no Brasil (INCA, 2019).

O Amazonas possui a maior extensão territorial de todas as unidades federais e sua capital, Manaus, foi identificada em 2020 como a capital com a maior taxa estimada de novos casos de leucemia por cidades da região (SILVA et al., 2019). Esse perfil epidemiológico pode ser atribuído principalmente à disponibilidade de recursos diagnósticos, sendo este o elemento mais importante para detecção precoce e tomada de medidas que resultem no melhor manejo da doença por meio da avaliação dos fatores de risco, tratamento e cuidado do paciente (ŚLIFIRCZYK et al., 2018).

O tratamento da leucemia representa um desafio substancial devido ao seu alto custo e à complexidade de sua cura, impondo consideráveis obstáculos tanto para os pacientes como

para seus familiares(LIN et al., 2023). A leucemia é um problema vinculado ao terceiro dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas, cuja meta é reduzir em 33% a taxa de mortalidade precoce por doenças não transmissíveis até o ano de 2030 (CAO et al., 2018).

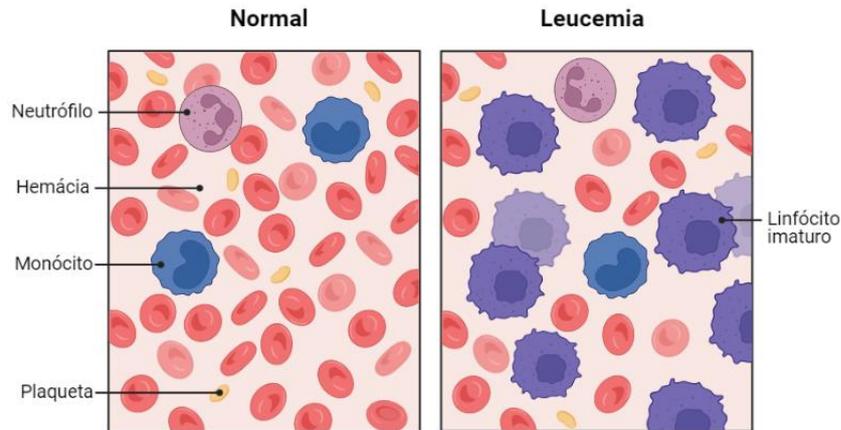
Acompanhar as mudanças do perfil da leucemia poderia fornecer dados relevantes para um melhor desenvolvimento de políticas públicas. Considerando os relativamente poucos estudos sobre incidência de leucemia, mortalidade da doença na população brasileira. Nosso estudo mostra uma atualização na análise de pacientes com leucemia aguda e é o segundo a descrever o padrão epidemiológico no Amazonas, concentrando-se nas características da LLA, na distribuição geográfica e em fatores que predizem comorbidade e óbito, a fim de produzir dados básicos importantes para o controle da leucemia no estado, visando fornecer base científica para a prevenção, tratamento da leucemia e contribuir na construção de pesquisas científicas sobre a LLA no Brasil. Com essas informações, a equipe multiprofissional do cuidado ao paciente, bem como as instituições terciárias de saúde podem aperfeiçoar estratégias de manejo clínico em pacientes com LLA.

2 REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 Etiologia da Leucemia

A hematopoiese é um processo altamente regulado pelo qual as células-tronco presentes no compartimento medular se diferenciam e amadurecem em eritrócitos, megacariócitos e células imunes de linhagem mieloide, linfoblástica ou monocítica (FUJITA et al., 2021). Erros genéticos, como translocações ou deleções cromossômicas, mutações pontuais e alterações epigenéticas, podem interromper a maturação das células-tronco progenitoras em diferentes estágios da hematopoiese, favorecendo o acúmulo de células imaturas não funcionais que se proliferam de maneira descontrolada e comprometem a produção das demais células sanguíneas, conforme demonstrado na figura 1 (BAEKER BISPO; PINHEIRO; KOBETZ, 2020).

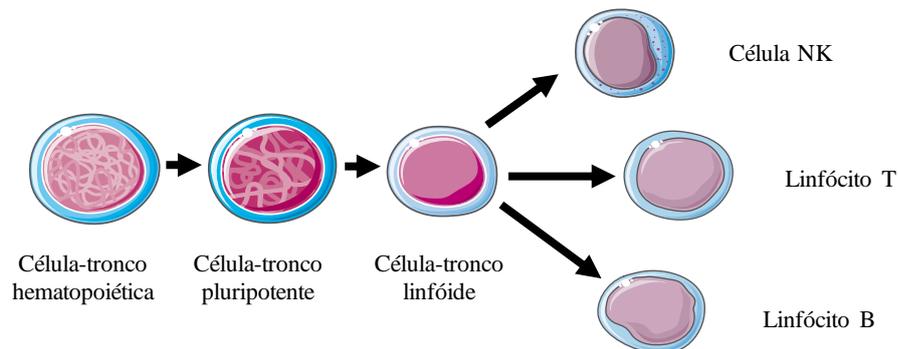
Figura 1. Diferença da produção de linfócitos normais e imaturos.



Fonte: Adaptado de biorender.com

Nesse contexto, a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) representa um tipo de neoplasia hematológica caracterizada pela superprodução de linfócitos imaturos na medula óssea (MO), com liberação no sangue periférico (SP), podendo ocorrer ampla infiltração das células imaturas no fígado, baço, linfonodos e outros órgãos (FUJITA et al., 2021). A LLA pode acometer os precursores das linhagens de células B, T e NK, apresentando maior incidência na faixa pediátrica, onde a distribuição de todas as categorias é de células B (85%), T (10-15%) e NK (<1%) (BAEKER BISPO; PINHEIRO; KOBETZ, 2020; FUJITA et al., 2021).

Figura 2. Processo de diferenciação celular dos linfócitos.



Fonte: Adaptado de biorender.com

A classificação da LLA foi proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1997, na tentativa de reunir dados da morfologia e do perfil citogenético dos blastos leucêmicos,

os classificando em três tipos de LLA: leucemia linfoblástica de células B (LLA-B), leucemia linfoblástica de células T (LLA-T) e leucemia de células de Burkitt. Em 2008, foi realizada uma atualização na classificação da LLA, onde a leucemia de células de Burkitt passou ser denominada como linfoma de Burkitt e a LLA-B foi novamente dividida em dois subtipos: LLA-B com anormalidades genéticas recorrentes e LLA-B sem maiores especificações (FUJITA et al., 2021).

A literatura evidencia que as principais mutações genéticas relacionadas ao seu surgimento não são de cunho hereditário, na verdade trata-se de mutações randômicas e espontâneas que podem ocorrer durante o desenvolvimento natural dos linfócitos (VASSOLER; TEODORO, 2020). A alteração mais comum é a formação do cromossomo Filadélfia (Ph), resultante de uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, além disso, as translocações $t(4;11)$ e $t(8;14)$, bem como das demais alterações cromossômicas (deleções e inversões) observadas, porém são menos comuns (VASSOLER; TEODORO, 2020). Na LLA infantil, estão presentes, em média, 11 variações estruturais somaticamente adquiridas (HOFFBRAND; MOSS; PETIT, 2007).

A etiologia de tais acontecimentos genômicos permanece desconhecida, sendo um desafio identificar elementos de exposição e variantes genéticas relevantes, assim como decifrar de que forma e quando esses fatores contribuem para a história natural dos vários estágios da LLA desde o início até a manifestação da doença (FUJITA et al., 2021; VASSOLER; TEODORO, 2020).

De acordo com a *American Cancer Society*, entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento de LLA estão: exposição ocupacional materna a produtos químicos como benzeno e diversos produtos de limpeza; infecções virais causadas pelo vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV-1) ou vírus Epstein-Barr (EBV); portadores de anomalias cromossômicas como Síndrome de Down, Anemia de Falconi, Síndrome de Bloom e Ataxia Telangiectasia (VASSOLER; TEODORO, 2020). Além disso, estudos demonstram que a função imune desregulada ao nascimento devido a expressão constitutivamente menor da citocina Interleucina-10, também está relacionado a um maior risco de desenvolvimento da LLA durante a primeira infância (CHANG et al., 2009).

Estudo de coorte nacional realizado na Suécia apontou que o histórico de LLA em familiar de primeiro grau foi associado a um risco 7 vezes maior para o desenvolvimento da Leucemia. Além disso, o alto crescimento fetal foi associado a um risco aumentado de LLA na

infância até a idade adulta jovem, independentemente da idade gestacional ao nascimento e independentemente da idade no momento do início da LLA. Os mecanismos subjacentes não estão bem estabelecidos, mas podem envolver fatores de crescimento, incluindo os fatores de crescimento insulina-símile (IGF-1/IGF-2), que estão correlacionados com o peso ao nascer e demonstraram inibir a apoptose celular, promovendo o crescimento tumoral (CRUMP et al., 2015).

Em estudo realizado no Egito, o risco de LLA infantil demonstrou estar associado à idade materna mais avançada (OR adj = 1,8, IC 95% = 1,1 – 2,8, para mães \geq 30 anos) e a certos fatores reprodutivos maternos, como o uso de medicamentos para indução da ovulação (OR adj = 2,5, IC 95% = 1,2 – 5,1) e a realização de parto por cirurgia cesariana (OR adj = 2,01, IC 95% = 1,24–2,81) (EZZAT et al., 2016).

2.2 Epidemiologia

As neoplasias são a principal causa de morte nos países desenvolvidos e a segunda nos países em desenvolvimento. Um estudo realizado nos anos de 2005 a 2009 revela índice de sobrevivência de LLA acima de 90% em países como Alemanha, Áustria, Bélgica, Canadá e Noruega. Por outro lado, em países como Indonésia e Mongólia esse número cai para um índice abaixo de 50% (CAVALCANTE; ROSA; TORRES, 2017). É importante salientar que a otimização nos protocolos terapêuticos é um fator importante para o aumento de sobrevivência dos pacientes (CAVALCANTE; ROSA; TORRES, 2017).

Globalmente, a incidência da leucemia é maior entre os homens do que entre as mulheres. Em 2020, a taxa de incidência de LLA padronizada por idade para homens foi de 6,3 por 100.000 em comparação com 4,5 por 100.000 para mulheres (BRAY et al., 2018). A expectativa global de cura na infância é de 90%, enquanto a taxa de cura em adultos diminui significativamente com a idade, chegando a $< 5\%$ após os 70 anos (HOFFBRAND; MOSS; PETIT, 2007).

No Brasil, de acordo com dados do INCA, a maior prevalência de casos de LLA está relacionada ao sexo masculino e à idade do paciente, sendo mais comum em crianças de 2 a 5 anos (25% dos casos) (VASSOLER; TEODORO, 2020). A Leucemia foi o 10º tipo de câncer estimado com maior incidência nos próximos anos, totalizando 11.540 novos casos. Os dados ainda demonstram que incidência nacional de LLA em crianças pode ser maior do que o

registrado até o momento devido à deficiência dos registros de câncer de base populacional, o que tem implicações no estudo da patogênese da LLA, visto que as hipóteses levam em consideração a menor incidência da doença em países em desenvolvimento (AZEVEDO SILVA, 2009).

Na Região Norte, a estimativa de novos casos para o ano de 2023 é de 790 casos de Leucemia, a cada 100 mil habitantes, sendo mais prevalente no sexo masculino (INCA, 2022). O número de novos casos de Leucemia esperados no Amazonas é de 200 casos a cada 100 mil habitantes (INCA, 2022). Em 2020, o estado registrou um total de 90 óbitos por Leucemia. Dentre as faixas etárias, destaca-se um maior índice de mortalidade entre 0-4 anos e 30-39 anos (INCA, 2020). Em um estudo realizado na cidade de Manaus durante o período de 2005 a 2015, foram identificadas um total de 843 incidências de Leucemia Aguda. Essas ocorrências foram notadas no âmbito do centro de referência regional, especificamente na instituição denominada Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM). A predominância dos casos envolveu pacientes com diagnóstico de LLA, representando 68,45% do total (SILVA et al., 2019). No período de 2019 a 2020, Manaus registrou uma taxa bruta de mortalidade por Leucemia de 3,23, resultando em 142 óbitos. De acordo com projeções do INCA para o triênio 2023-2025, estima-se que a cidade de Manaus terá uma incidência de 140 casos de leucemia a cada 100 mil habitantes por ano, destacando a relevância desses números para a saúde pública na região (INCA, 2020; INCA, 2022).

2.3 Manifestações clínicas

Aproximadamente 80% das crianças com câncer sofrem pelo menos um sintoma durante o tratamento, com fadiga, náusea, dor, distúrbios do sono e depressão (HOCKENBERRY et al., 2017). Um estudo recente que avaliou a trajetória dos sintomas em crianças com LLA, confirmou que o distúrbio do sono e a náusea persistem durante o tratamento quimioterápico pós-indução, enquanto a fadiga, a dor e a depressão diminuíram, mas nunca foram completamente resolvidas durante esse período (HOCKENBERRY et al., 2017).

As principais manifestações clínicas da LLA decorrem da superprodução de blastos leucêmicos na medula óssea, com subsequente infiltração em locais extramedulares, impedindo a produção e liberação das células funcionais (TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017). Por

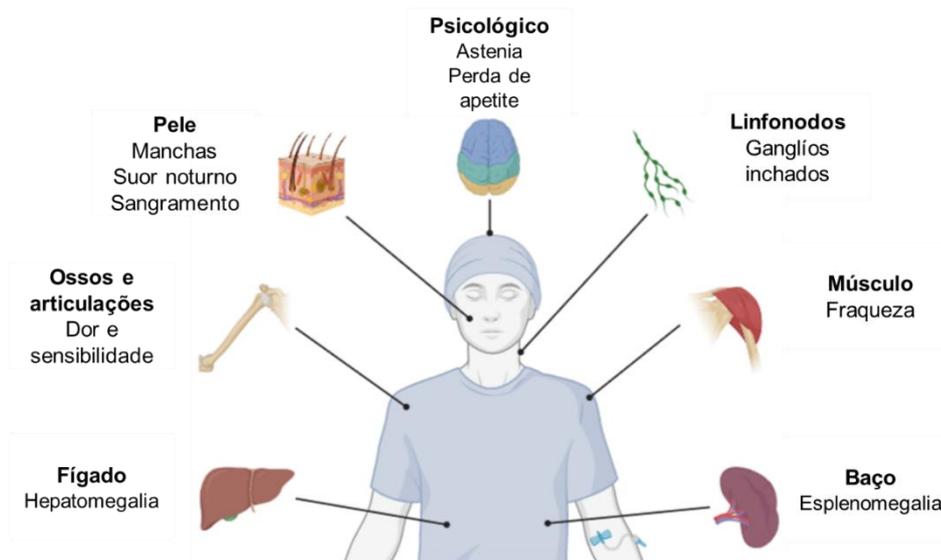
conta disso, ocorre a tríade da leucemia, caracterizada pela diminuição das hemácias, refletindo em anemia; redução da contagem de plaquetas que, pode ocasionar em sangramentos ou hematomas; além da diminuição dos leucócitos maduros, que propicia o surgimento de infecções (HOFFBRAND; MOSS; PETIT, 2007).

Nesse contexto, como uma das manifestações clínicas mais comuns temos a neutropenia, que pode ocorrer em pacientes com LLA como resultado da doença ou como efeito adverso da terapia. Devido à função de combate aos agentes infecciosos, quando um indivíduo desenvolve neutropenia, há uma elevada chance do surgimento de infecções oportunistas. Dessa forma, a neutropenia febril é uma emergência médica que pode evoluir rapidamente para sepse, bem como eventos adversos e óbito (XIAOLI LUO; YALING ZHANG; QIURONG CHEN, 2022).

Antimicrobianos profiláticos são administrados quando são previstos episódios de neutropenia, dependendo da infecção, duração estimada da neutropenia e fatores de risco (RODGERS et al., 2019; XIAOLI LUO; YALING ZHANG; QIURONG CHEN, 2022). A ocorrência de febre apresenta-se como um sinal primário de infecção durante as fases de neutropenia, demonstrando que a capacidade do corpo de produzir uma resposta inflamatória normal é prejudicada em indivíduos com neutropenia, embora sintomas adicionais de infecção estejam normalmente ausentes (KAR; ÖZDEMİR; BÖR, 2017).

Além disso, a infiltração em órgãos também pode resultar em manifestações clínicas como dor óssea, linfonodopatia, esplenomegalia moderada, hepatomegalia, síndrome meníngea (cefaleia, náuseas e vômitos, visão turva e diplopia). O exame do fundo de olho pode mostrar edema de pupila e, algumas vezes, hemorragia. Manifestações menos comuns incluem tumefação testicular ou sinais de compressão do mediastino, sendo mais observado na LLA-T (HOCKENBERRY et al., 2017; HOFFBRAND; MOSS; PETIT, 2007). Digno de nota, em estudo realizado no estado do Amazonas, mais de 60% dos pacientes com LLA apresentavam comorbidades ao diagnóstico, onde muitos estudos destacam o impacto de diferentes patógenos, como influenza, infecções respiratórias, vírus da hepatite C e vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) 1, com pior prognóstico (SILVA et al., 2019).

Figura 3. Manifestações clínicas em pacientes diagnosticados com LLA.



Fonte: A autoria própria, adaptado de biorender.com.

2.4 Diagnóstico

A rápida proliferação de células leucêmicas pode causar a redução de células sanguíneas maduras e funcionais, refletindo nos sinais clínicos e aumentando as chances de morte nos pacientes. Portanto, a detecção precoce e precisa da LLA pode ajudar com uma melhor terapia e uma maior probabilidade de sobrevivência nos casos de leucemia (ABIR et al., 2022)

É significativo ponderar que a leucemia não tem sintoma característico, portanto, muitos pacientes são diagnosticados de forma equivocada antes de concluir o diagnóstico de LLA, influenciando no início adequado do tratamento e elevando a taxa de mortalidade. A primeira classificação da LLA foi baseada nos critérios morfológicos da classificação Franco-Americana-Britânica (FAB), que inclui a relação núcleo/citoplasma, nucléolos, tamanho da célula, vacúolos e, a contagem de blastos leucêmicos na medula óssea, que deve ser $\geq 20\%$, conforme descrição da Tabela 1 (CHIARETTI; ZINI; BASSAN, 2014).

O diagnóstico manual da LLA é complexo, pois é demorado e exige altos custos, com resultados subjetivos e propensos a erros, portanto, detectar células normais e malignas de forma confiável e precisa é crucial (ABIR et al., 2022). Com a introdução da citometria de fluxo (CF) no diagnóstico laboratorial, marcadores celulares permitiram identificar a linhagem acometida, o estágio de maturação, além de detectar antígenos anormais expressos por blastos leucêmicos (CUÉLLAR-MENDOZA et al., 2020).

Tabela 1. Classificação franco-americana-britânica para leucemia linfoblástica aguda.

Modelo	Morfologia	Imunofenótipo
L1	Blastos homogêneos, núcleo regular, cromatina homogênea, nucléolos pequenos ou inexistentes, basofilia leve	Célula B: CD19, CD22, CD79a, CD10, CD20, Ig citoplasmática ou célula T superficial: CD3, CD7, CD5, CD2 ou CD4
L2	Núcleo irregular, cromatina heterogênea e nucléolos grandes	Célula B: CD19, CD22, CD79a, CD10, CD20, Ig citoplasmática ou célula T superficial: CD3, CD7, CD5, CD2 ou CD4
L3	Grandes blastos, nucléolos proeminentes, citoplasma abundante, vacuolização cobrindo o núcleo	Célula B: CD19, CD22, CD79a, CD10, CD20, Ig citoplasmática ou célula T superficial: CD3, CD7, CD5, CD2 ou CD4

Ig: imunoglobulina. Adaptado de Cuéllar-Mendonça et al. 2020.

As leucemias são classificadas em subtipos de células B ou T e dependendo do subtipo, expressam marcadores celulares específicos que são detectados a partir da imunofenotipagem por CF. Os marcadores celulares mais frequentes para a classificação das leucemias de células B são as imunoglobulinas (Ig) CD19 ou CD22, enquanto o CD3 e o receptor de células T (TCR) são usados para classificação das leucemias de células T, como demonstrado na Tabela 2 (CUÉLLAR-MENDOZA et al., 2020). Tais marcadores estão presentes nas células não neoplásicas e representam moléculas bem caracterizadas e típicas dessas linhagens.

Tabela 2. Marcadores usados para classificação de linhagem de leucemia linfoblástica aguda.

Linhagem	Marcadores
Células B	Imunoglobulinas de superfície, cadeias leves citoplasmáticas, CD19, CD22, CD79
Células T	CD3 (citoplasmático ou membrana), CD2, CD5, CD8, receptor de células T

Adaptado de Cuéllar-Mendonça et al. 2020.

Na proposta do Grupo Europeu de Caracterização Imunológica da Leucemia Aguda (EGIL), foi identificado que alguns dos subtipos de LLA expressam antígenos mieloides, que não estão presentes em suas células de contraparte normais, caracterizando a leucemia bifenotípica e bilinear (BENE et al., 1995; CUÉLLAR-MENDOZA et al., 2020). A EGIL

define leucemia bifenotípica como um grupo em que os blastos expressam simultaneamente antígenos mielóide e linfóide, com pontuação ≥ 2 pontos presentes em duas linhagens diferentes, de acordo com a Tabela 3. Para o diagnóstico de leucemia bifenotípica, a mieloperoxidase (um antígeno mielóide principal) e outro antígeno principal de origem de células B ou T devem estar presentes (CUÉLLAR-MENDOZA et al., 2020).

Tabela 3. Critérios EGIL para Leucemia bifenotípica.

Pontos	Linhagem de células B	Linhagem de células T	Linhagem mielóide
2	CD7, CD22, IgM	CD3, TCR	MPO
1	CD19, CD20, CD10	CD2, CD5, CD8, CD10	CD117, CD13, CD33
0,5	TdT e CD24	TdT, CD7, CD1a	CD14, CD15, CD64

EGIL: Grupo Europeu de Caracterização Imunológica da Leucemia Aguda; MPO: mieloperoxidase; TCR: receptor de células T; TdT: transferase desoxinucleotidil terminal. Adaptado de Cuéllar-Mendonça et al. 2020.

Quanto a leucemia bilinear, esta é definida como um grupo heterogêneo de neoplasias hematopoiéticas, com blastos que não podem ser classificados como mielóides ou linfóides, ou blastos de ambas as linhagens (CERNAN; SZOTKOWSKI; PIKALOVA, 2017; CUÉLLAR-MENDOZA et al., 2020) A OMS propôs critérios para classificar blastos de fenótipo misto na atualização da Classificação de Tumores de Tecidos Hematopoiéticos e Linfóides de 2016, conforme descrito na Tabela 4 (ARBER et al., 2016; CERNAN; SZOTKOWSKI; PIKALOVA, 2017; CHARLES; BOYER, 2017). Esta classificação inclui a leucemia bilinear e bifenotípica nesta entidade e inclui 2-5% de todos os diagnósticos de leucemia, no entanto, nenhum nível limiar de expressão do antígeno é definido para o diagnóstico (CUÉLLAR-MENDOZA et al., 2020; KHAN; SIDDIQI; NAQVI, 2018).

Tabela 4. Critérios da OMS para blastos de fenótipo misto.

Linhagem	Marcadores
Mielóide	Mieloperoxidase ou dois dos seguintes: CD11c, esterase não específica, CD14, CD64, lisozima
Linhagem T	CD3 citoplasmático ou de superfície

Linhagem B	CD19 forte mais pelo menos um dos seguintes: CD79a, CD22 citoplasmático ou CD10; ou CD19 fraco e dois dos seguintes: CD79a, CD22 citoplasmático ou CD10
-------------------	---

Adaptado de Cuéllar-Mendonça et al. 2020.

Nas últimas décadas, um esforço considerável tem sido realizado no desenvolvimento de métodos para detectar células leucêmicas residuais em pacientes que alcançaram remissão clínica. Esse processo é definido como doença residual mensurável (DRM), que indica a presença / detecção de pelo menos 0,01% de blastos leucêmicos por células mononucleares ou nucleadas totais (AMRA et al., 2016). Atualmente, os métodos para detecção de DRM podem ser moleculares, através de reação em cadeia da polimerase com transcritos de genes de fusão ou rearranjos de genes Ig/TCR, ou através de CF, investigando os marcadores celulares de blastos leucêmicos (CUÉLLAR-MENDOZA et al., 2020).

2.5 Tratamento

O tratamento convencional da LLA ocorre através da quimioterapia, onde são realizadas combinações de drogas citotóxicas visando a eliminação de células leucêmicas no sangue periférico e medula óssea, com posterior reestabelecimento da hematopoiese aos parâmetros celulares adequados. A terapia ajustada ao grupo de risco tem sido o foco principal do tratamento da LLA, aumentando a taxa de sobrevivência em 5 anos superior a 90% em países desenvolvidos quando o protocolo é realizado com sucesso (PUI et al., 2018).

Os fatores que estratificam os pacientes em grupos de risco ao diagnóstico incluem principalmente a idade, contagem de leucócitos e citogenética. Nesse contexto, a avaliação da resposta inicial ao tratamento é importante, pois a eliminação lenta dos blastos do sangue e da medula após uma ou duas semanas de tratamento de indução, ou persistência de DRM, associam-se a risco relativamente alto de recidiva (DA COSTA SALINA et al., 2016).

O cenário favorável para o tratamento da LLA pode ser atribuído ao diagnóstico preciso e terapia otimizada orientada para os grupos de risco a serem tratados. Os avanços realizados no tratamento da LLA são um sucesso para a medicina moderna, fortalecidos através de estudos colaborativos internacionais que visam melhorias potenciais na taxa de cura global e na qualidade de vida dos pacientes, traduzindo os ganhos terapêuticos de países de alta renda para que sejam alcançados também em países de baixa e média renda (PUI et al., 2018).

A utilização do tratamento a população com LLA é baseada no critério de avaliação clínica, as instituições brasileiras que seguem o regime terapêutico proposto pelos estudos de grupos colaborativos e optam por seguir essa linha de tratamento, por serem grupos reconhecidos internacionalmente, com publicações atualizadas, resultados favoráveis e por terem protocolos de tratamento adaptados a países em desenvolvimento. No Brasil, a maioria das instituições utilizam esquemas de tratamento baseados nos protocolos dos grupos Berlim-Frankfurt-Munique (BFM) ou Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda na Infância (GBTLI) para terapia inicial da LLA pediátrica (DE SOUSA SILVA, 2018)

Os protocolos de quimioterapia utilizados com maior frequência na Fundação HEMOAM são os protocolos GBTLI e BFM, seguidos do protocolo do Grupo Alemão de Estudos Multicêntricos para Leucemia Linfoblástica Aguda de Adultos (GMALL). Além disso, existem outros utilizados de forma específica, como o Protocolo Internacional de Tratamento Colaborativo para Crianças Menores de Um Ano com Leucemia Linfoblástica ou Bifenotípica Aguda (INTERFANT) (PIETERS et al., 2019).

2.5.1 Protocolo GBTLI

No Brasil, o Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda na Infância (GBTLI) iniciou os ensaios de atividades clínicas em 1980, com sua primeira publicação de resultados em 1993. Desde então, foram adequados à prática clínica os protocolos GBTLI-80 (1980-1982), GBTLI-82 (1982-1985), GBTLI-85 (1985-1988), GBTLI-99 (1989-1999) e GBTLI-09 (1999-2009) (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009).

Estes protocolos adotaram como critérios de estratificação de risco no momento do diagnóstico, assim como outros protocolos de tratamento de estudos colaborativos mundiais, fatores como: idade, contagem de leucócitos, imunofenótipo, presença de linfoblastos no sistema nervoso central e análise molecular de anormalidades cromossômicas. Deve-se levar em consideração também a resposta precoce à quimioterapia, como um fator de prognóstico crítico, adaptando a intensidade da quimioterapia aos diferentes grupos de risco (DA COSTA SALINA et al., 2016).

Procurando balancear os riscos e benefícios, a terapia menos agressiva é recomendada para aqueles com menor risco de recaída. A recomendação para esse grupo é que não haja o

repovoamento ou resistência de células leucêmicas após o processo de quimioterapia, que ao diagnóstico possuem idade ≥ 1 e < 9 anos, número de leucócitos < 50.000 células/mm³, sem achados citogenéticos de mau prognóstico e sem envolvimento do sistema nervoso central, como descrito na Tabela 5. Por outro lado, a terapia mais agressiva é permitida para os pacientes que estão em maior risco de recaída, podendo ser considerado apenas o critério idade ou leucometria como definidores (DA COSTA SALINA et al., 2016).

Tabela 5. Critérios de estratificação de risco no diagnóstico GBTLI-09.

Parâmetro de risco	Baixo risco (BR)	Alto risco (AR)
Idade em anos	≥ 1 e < 9	< 1 ou ≥ 9
Contagem de glóbulos brancos	< 50.000 células/mm ³	≥ 50.000 células/mm ³
Linfoblastos no SNC	Ausente	Presente
Citogenética	Ausência de achados citogenéticos de alto risco	Presença de achados citogenéticos de alto risco: t(9;22), BCR/ABL ou t(4;11), KMT2a-AFF1

Fonte: Adaptado de Costa-Salina et al, 2016.

Os grupos de risco uniformizados no protocolo GBTLI-09 caracterizaram pacientes com LLA sendo de Baixo Risco (BR) ou Alto Risco (AR). Além disso, o grupo BR é subdividido em Verdadeiro (BR-V) e Intermediário (BR-I), enquanto o grupo AR é subdividido em Responder Rápido (AR-RR) e Responder Lento (AR-RL). Dados do GBTLI-09 revelam que, em sete anos de seguimento, a taxa de sobrevivida livre de eventos de crianças tratadas pelo protocolo foi de aproximadamente 76,3% para o grupo BR e 59,8% para o grupo AR (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009).

O protocolo GBTLI-09 é distribuído em 6 fases, sendo elas: Terapia de Pré-fase (1 semana); Terapia de Indução da Remissão (4 semanas); Terapia de Consolidação da Remissão (4 semanas para Baixo Risco e 8 semanas para Alto Risco); Fase de Intensificação (8 semanas); Fase da Consolidação Tardia (8 semanas) e Fase de Manutenção (72 semanas) (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009).

Atualmente pelo protocolo GBTLI-09 a resposta terapêutica deve ser avaliada ao final da terapia de Pré-fase ou 8º dia de tratamento (D8), com a contagem morfológica de blastos no

SP. Posteriormente, deve ser avaliada durante e ao final da Terapia de Indução da Remissão, ou seja, no 15º e 35º dia (D15 e D35) através da contagem de blastos por CF no sangue periférico e na medula óssea, para avaliação de pacientes em remissão morfológica com quantidades indetectáveis de células leucêmicas residuais, caracterizando a DRM. Essa avaliação é considerada para que sejam realizados ajustes na terapêutica adotada, reestratificação de grupo risco ou mudança do protocolo de tratamento (DA COSTA SALINA et al., 2016).

2.5.2 Protocolo BFM

Um dos protocolos de maior notoriedade internacional é o desenvolvido pelo grupo alemão Berlim-Frankfurt-Munique (BFM). Esse protocolo utiliza a estratificação dos pacientes conforme grupos de risco para ocorrência de recidiva (LAKS et al., 2003). O BFM-95 introduziu uma nova combinação de drogas divididas em dois blocos diferentes de quimioterapia, baseados principalmente em metotrexato (MTX). Devido a sua eficácia, baixo tempo de tratamento e aumento da sobrevida, este protocolo é utilizado com frequência, principalmente nos pacientes de alto risco (PEÑA et al., 2014).

O protocolo é utilizado na Fundação HEMOAM em suas versões IC-BFM-02 e IC-BFM-09. Quanto aos critérios de estratificação (Tabela 6), utiliza para a estratificação de risco: o acometimento do sistema nervoso central (SNC); a imunologia de células T; a presença da t(9;22) ou de recombinação BCR-ABL; o número de blastos por microlitro no sangue periférico no 8º dia de tratamento (D8); além do estado de remissão no 33º dia de tratamento (D33) (Tabela x) (LAKS et al., 2003). O tratamento inclui quatro fases: Indução (Protocolo I), Consolidação (Protocolo M), Reindução (Protocolo II), Consolidação Intensiva (Bloco HR1, Bloco HR2 e Bloco HR3), Manutenção e Profilaxia do SNC (LAKS et al., 2003).

Quadro 1. Classificação de risco conforme regime de tratamento do BFM.

Grupos de Risco	Baixo Risco	Risco Intermediário	Alto Risco
-----------------	-------------	---------------------	------------

IC-BFM 2002	<ul style="list-style-type: none"> - SP no dia 8 (D8) da indução < 1.000 blastos/μL; - E idade ao diagnóstico maior ou igual a 1 ano e menor do que 6 anos; - Leucócitos ao diagnóstico < 20.000/μL; - E MO no dia 15 (D15) da indução M1 ou M2; - E MO no dia 33 (D33) da indução M1. 	<ul style="list-style-type: none"> - SP no D8 da indução < 1.000 blastos/μL; - E idade ao diagnóstico < 1 ano ou \geq 6 anos e/ou leucócitos ao diagnóstico \geq 20.000/μL; - MO no D15 = M1 ou M2; - E MO no D33= M1 ou critérios risco "Standard", mas MO no D15 = M3; - MO no D33 = M1. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pelo menos um dos seguintes critérios: - RI e MO no D15= M3 (não risco standard e M3 no D15); - Blastos no SP no D8 \geq 1.000 blastos/μL; - MO no D33 = M2 ou M3; - Presença da t(9;22) ou t(4;11)[KMT2a-AFF1].
IC-BFM 2009	<ul style="list-style-type: none"> - SP no D8: <1.000 blastos/μL; - E idade \square 1 ano e < 6 anos; - E contagem inicial de leucócitos < 20.000/μL; - E se houver disponibilidade: DRM-CF < 0,1% ou MO M1/M2 no D15; - E M1 na MO do D33. - Todos os critérios devem ser preenchidos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Todos os pacientes que não forem estratificados como BR ou AR. 	<ul style="list-style-type: none"> - RI e, se houver disponibilidade: DRM- CF >10% ou M3 na MO do D15; - BR e, se houver disponibilidade: DRM- CF > 10%; - SP no D8 > 1.000 blastos/μL; - M2 ou M3 na MO do D33; - Translocação t(9;22) [BCR/ABL] ou t(4;11) [KMT2a-AFF1]; - Hipodiploidia \leq 44. - Somente um destes critérios já classifica como AR.

BFM = grupo *Berlim-Frankfurt-Münster*; IC = Intercontinental; BR = baixo risco; RI = risco intermediário; AR = alto risco; MO = medula óssea; SP = sangue periférico; M1 = < 5% blastos na MO; M2 = 5% a menos de 25% blastos na MO; M3 = \geq 25% de blastos na MO; DRM = doença residual mínima; D8 = dia 8 da indução; D15 = dia 15 da indução. Fonte: Adaptado de Smith *et al.*, 1996; Moricke *et al.*, 2008; Schrappe *et al.*, 2002; Schrappe *et al.*, 2009 e Souza Silva, 2018 (35).

2.5.3 Protocolo GMALL

No início da década de 1980, a LLA do adulto era uma doença raramente curável, com sobrevida global <10%. Após adaptação de combinações empregadas por grupos pediátricos, o resultado melhorou para 30-40%. O protocolo do Grupo Alemão de Estudos Multicêntricos para Leucemia Linfooblástica Aguda de Adultos (GMALL) é uma opção utilizada para tratamento da LLA, sendo os pacientes alocados em grupos de risco com base em fatores prognósticos convencionais no momento do diagnóstico, como demonstrados na Tabela 7 (DUGAS *et al.*, 2003; GÖKBUGET; HOELZER, 2006).

Quadro 2. Estratificação de risco I: de acordo com os fatores de risco.

	<ul style="list-style-type: none"> • Resposta completa no dia 26 (após a indução I)
--	--

Risco Padrão (Normal Risk)	<ul style="list-style-type: none"> • Leucócito <30.000 células/μL para LLA-B precursor • Sem LLA- pró B • Sem t (9;22) / BCR-ABL • Sem t (4;11) / KMT2a-AFF1
Alto Risco (High Risk)	<ul style="list-style-type: none"> • Resposta completa atingida pela primeira vez no 46º dia de tratamento (após a indução II) • Leucócito >30.000 células/μL • LLA- pró B • T (4;11) / KMT2a-AFF1 • LLA-T precoce ou maduro
Alto Risco aumentado (Very High Risk)	<ul style="list-style-type: none"> • T (9;22) / BCR-ABL

Fonte: Adaptado de Gökbuget N et al., 2003.

No final do primeiro ano é realizada a estratificação II de acordo com os resultados para DRM conforme a Tabela 8. O tratamento é distribuído em fases, sendo elas: Terapia de Pré-fase; Terapia de Indução da Remissão I; Terapia de Indução da Remissão II; Terapia de Consolidação I; Terapia de manutenção (DUGAS et al., 2003; GÖKBUGET; HOELZER, 2006).

Quadro 3. Estratificação de risco II: de acordo com a DRM.

DRM baixo risco	O tratamento será interrompido e os controles de DRM serão continuados
DRM risco intermediário	A manutenção intensificada é programada
DRM alto risco	O tratamento será intensificado (transplante de células-tronco, manutenção intensificada ou abordagens experimentais)

Fonte: Adaptado de Gökbuget N et al., 2003.

A abordagem do tratamento também depende de fatores não relacionados à biologia da doença, como a disponibilidade de um doador de células-tronco, comorbidades, resposta ao tratamento, probabilidade de desfechos de recaída ou óbito e disponibilidade de medicamentos direcionados. Os fatores prognósticos e as características do paciente, portanto, não servem mais apenas para a identificação de candidatos a terapia de células-tronco na primeira avaliação da taxa de resposta completa, mas para definir abordagens de tratamento individualizadas (GÖKBUGET; HOELZER, 2006).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

- Descrever o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos em uma unidade terciária de saúde no Amazonas.

3.2 Específicos

- Realizar levantamento clínico-epidemiológico dos casos de Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos em uma unidade terciária de saúde no Amazonas;
- Descrever fatores de risco associados a presença de recaída e comorbidades com os casos de Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos em uma unidade terciária de saúde no Amazonas;
- Descrever os fatores de risco associado à óbito com os casos de Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos em uma unidade terciária de saúde no Amazonas.

4 MATERIAL E METÓDOS

4.1 Aspectos éticos

Este projeto faz parte de um projeto maior intitulado “*Biomarcadores celulares e moleculares envolvidos na resposta imunológica de pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda: Novas abordagens aplicadas ao diagnóstico, prognóstico e terapêutica*”, coordenado pelo Dr. Allyson Guimarães da Costa, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM) sob o seguinte número de CAE: 51257921.2.0000.0009 e número de Parecer: 4.982.395.

4.2 Modelo e área de estudo

Foi realizado um estudo descritivo, longitudinal e retrospectivo na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM). Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o Amazonas tem uma distribuição geográfica de 1.559.146.876 km², divididos em 62 municípios. Manaus, a capital do Estado, está localizada no leste do estado, com uma área territorial de 11.401.092 km². O HEMOAM está localizado em Manaus

e é o centro de referência estadual para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com doenças hematológicas, principalmente leucemias, anemias, hemoglobinopatias, hemofilias e talassemias. Trata todos os casos no território amazônico e municípios vizinhos pertencentes a outros estados federais (SILVA et al., 2019).

4.3 População e período de estudo

A população de estudo foi composta por pacientes atendidos no serviço de hematologia da Fundação HEMOAM, com diagnóstico de LLA no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2021. A população foi obtida por demanda espontânea, onde foram identificados os casos de leucemia de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, 10ª Revisão (CID-10, C91) e a partir da confirmação diagnóstica pelo exame laboratorial de imunofenotipagem realizado na fundação HEMOAM. Para seleção das variáveis, foram adotados os seguintes critérios:

Critérios de inclusão

- Pacientes diagnosticados com LLA, com tratamento e acompanhamento realizados no período de 2016 a 2021, na Fundação HEMOAM.

Critério de não inclusão

- Pacientes com diagnóstico inconclusivo entre os registros de dados
- Pacientes com outras neoplasias, como Leucemia Mielóide Crônica (LMC)

Critérios de exclusão

- Pacientes que não tiveram o prontuário físico encontrado
- Pacientes que tinham nome repetido no banco de resultados de imunofenotipagem

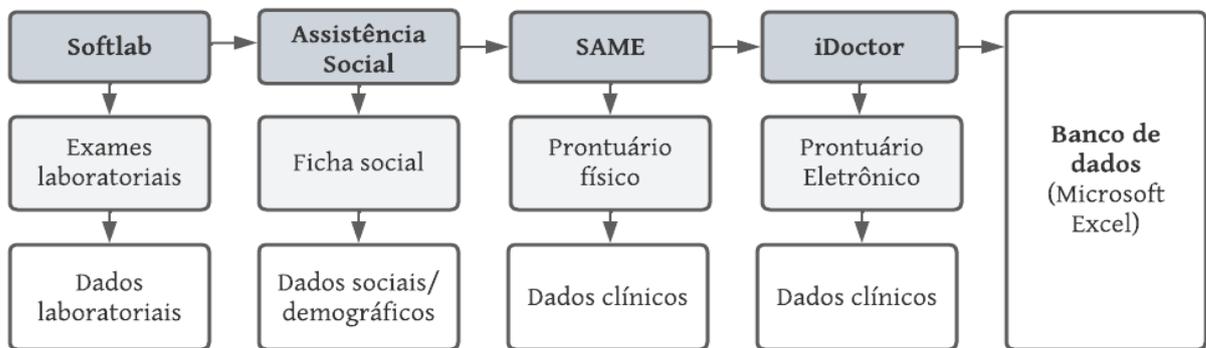
4.4 Coleta de dados

Os dados dos pacientes foram obtidos a partir de prontuários do Setor de Atendimento Médico e Estatístico (SAME), onde foram coletadas informações de prontuários físicos localizados no Serviço de Prontuários do Paciente (SSP) e prontuários eletrônicos através do

Software iDoctor, vale ressaltar que a Fundação HEMOAM conta com a utilização de ambos para uso e atualizações de informações do paciente.

Foram utilizados como fontes de informação adicionais para minimizar as perdas, as fichas sociais do Setor de Assistência social, juntamente com os registros laboratoriais do Software SoftLab, para buscar informações que não constavam no prontuário dos pacientes, assim como descrito na figura 4.

Figura 4. Fluxograma de acesso as informações para coleta de dados.



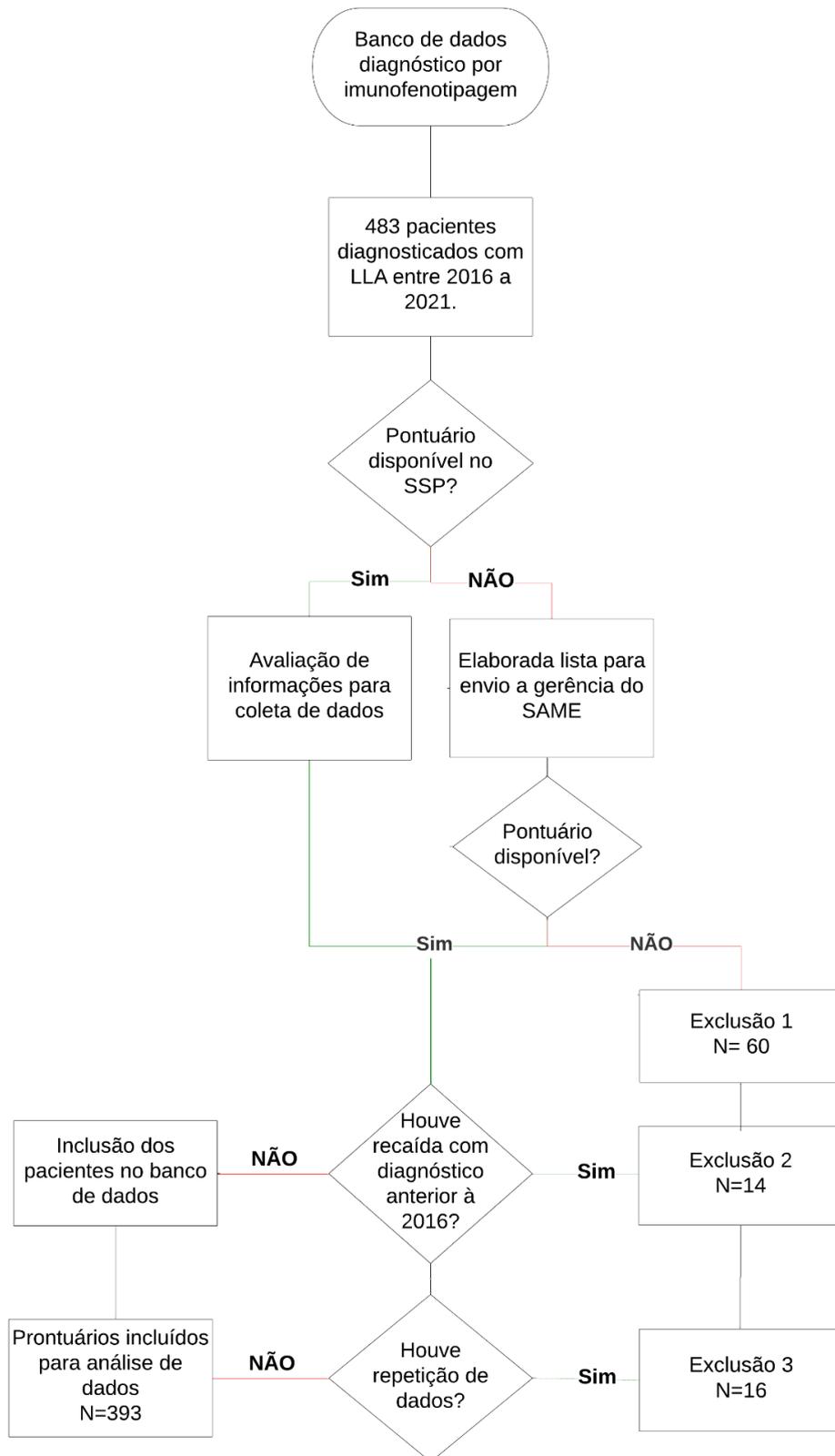
Foram coletadas informações de dados sociodemográficos (idade, sexo, raça, naturalidade, procedência, escolaridade, profissão e renda per capita), clínicos (histórico familiar de câncer, protocolo de tratamento, grupo de risco, fase do tratamento, transfusões, infiltração em órgãos, comorbidades infecciosas e não infecciosas, recaída pós-indução através do exame de DRM, registro de óbito através do Cadastro Nacional de Falecidos e também do registro no sistema de levantamento de óbito da Fundação HEMOAM e tempo de óbito a partir do diagnóstico) e laboratoriais do momento do diagnóstico (hemograma, imunofenótipo, avaliação do líquido e citogenética).

4.5 Análise dos dados

As características pré-tratamento dos pacientes foram resumidas por meio de estatística descritiva. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste qui-quadrado. Para avaliar o resultado por idade no momento do diagnóstico, os pacientes foram agrupados por idades de 0 a 10, 11 a 20, 21 a 30, 31 a 40, 41 a 50, 51 a 60 e >60 anos. Os pontos de corte da faixa etária

foram selecionados por relevância clínica, incluindo pacientes pediátricos, adolescentes, adultos jovens, meia-idade, pacientes mais velhos, para avaliação do paciente em suas diferentes fases da vida. Resumimos a procedência de pacientes de outros estados do Brasil e demais países como outros. Para avaliar o resultado pela renda familiar média, os pacientes foram agrupados por níveis de renda familiar anual <1 salário mínimo, 1 salário mínimo e >1 salário mínimo, além de levar em consideração aqueles que sinalizaram não ter renda mensal e receberem auxílio governamental. Para avaliar o óbito, foi realizada a identificação da causa de morte através das declarações de óbito encontradas e da descrição da causa na evolução do prontuário do paciente. Análises de regressão proporcional univariada e multivariada de Cox foram realizadas para identificar fatores de risco para óbito e para comorbidades infecciosas e não infecciosas. Nos modelos univariados e multivariados, as covariáveis incluíram idade no momento do diagnóstico, sexo, renda familiar, raça, escolaridade, histórico familiar de câncer e resultado positivo de recaída. O modelo final considerou todas as variáveis estatisticamente significativas ($p < 0,05$). Foram utilizados para análise de dados o software STATA v.13 (StataCorp, 2013, College Station, Texas, EUA). A distribuição espacial dos casos LLA foi realizada usando o software QGIS v.2.18.4 (QGIS Development Team, QGIS Geographic Information System e Open Source Geospatial Foundation Project).

Figura 5. Fluxograma de coleta de dados.



4.6 Limitações do estudo

Nosso estudo apresenta como principal limitação à indisponibilidade dos prontuários físicos e baixa completude dos dados, muitas vezes ausentes para certos parâmetros. Apesar desses achados, foi possível realizar buscas ativas dos prontuários físicos no departamento anexo que constam prontuários de pacientes que foram à óbito, inativos, alta ou excessos. Também foi possível a coleta de informações através de outras fontes complementares para alcançarmos o objetivo do estudo, como software Softlab e fichas sociais do Setor de assistência social.

5 RESULTADOS

Os resultados foram apresentados através da elaboração de manuscrito de acordo com as normas do periódico *BMC Public Health*, para posterior submissão em periódico científico após defesa pública da dissertação.

Manuscrito 1

Perfil clínico-epidemiológico da Leucemia Linfoblástica Aguda em uma população da Amazônia Brasileira

Introdução: A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é caracterizada por um rápido aumento de células imaturas, que pode ser detectada através de exames clínicos. Para descrever o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes diagnosticados com LLA na região amazônica, este estudo avaliou a distribuição espacial da doença, municípios com maior número de casos, padrões epidemiológicos e clínicos e fatores de risco para LLA. **Material e Métodos:** Este estudo foi realizado com abordagem transversal retrospectiva, através de dados de pacientes diagnosticados com LLA na Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), obtidos por demanda espontânea no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2021. As características pré-tratamento dos pacientes foram resumidas por meio de estatística descritiva. Análises de regressão proporcional univariada e multivariada de Cox foram realizadas para identificar fatores de risco para óbito e para comorbidades infecciosas e não infecciosas. **Resultados:** Entre os anos de 2016 a 2021, foram identificados 393 novos casos de LLA no estado do Amazonas. O perfil identificado foi de predominância da LLA em pacientes do sexo masculino, pardos e com idade <10 anos. Identificamos que 183 (48,54%) pacientes faleceram durante o curso do

tratamento. Houve uma presença significativa de pacientes provenientes de diversos municípios do estado do Amazonas, enfatizando a relevância regional desse estudo, com maior incidência na cidade de Manaus, seguida de Manacapuru. A faixa etária de 41 a 50 anos têm um risco de morte 7 vezes maior e pacientes com diagnóstico de DRM positivo possuem um risco 5 vezes maior de ir à óbito por LLA. **Discussão:** Foi relatada uma maior incidência de LLA no sexo masculino, assim como outros estudos e a faixa etária de 0 a 10 anos foi apontada significativamente, corroborando com outros estudos que o descrevem como o padrão epidemiológico mais comum. As pesquisas científicas devem continuar a explorar essas complexas interações de fatores genéticos, imunológicos e ambientais para entender melhor essa associação. **Considerações finais:** Este estudo representa uma atualização do panorama epidemiológico por meio de uma pesquisa ativa de dados, proporcionando uma visão mais abrangente das informações sobre pacientes com leucemia aguda na região do Amazonas.

Descritores: Leucemia linfoblástica aguda; células residuais; prognóstico; citometria de fluxo; Pediátrico.

1. Introdução

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é a forma mais comum de leucemia em crianças, representando 80% dos casos pediátricos e 20% em adultos, ocorrendo geralmente entre 2 e 5 anos de idade (ABREU; DE SOUSA; GOMES, 2021). A etiologia da leucemia é desconhecida, mas envolve possíveis fatores desencadeantes como radiação, substâncias medicamentosas, influências genéticas, imunológicas e virais. A LLA é caracterizada por um rápido aumento de células imaturas, que pode ser detectada através de exames clínicos (BASSO DIAS et al., 2019; QUIROZ et al., 2019).

A Leucemia ocupou a 13ª posição entre os cânceres mais comuns em todo o mundo e foi definida como o 10º câncer com maior taxa de mortalidade (SUNG et al., 2021). Com base nas estatísticas globais de câncer de 2020, a incidência da leucemia é maior entre os homens do que entre as mulheres. A taxa de incidência de LLA padronizada por idade para homens foi de 6,3 por 100.000 em comparação com 4,5 por 100.000 para mulheres (BRAY et al., 2018). A expectativa global de cura na infância é de 90%, enquanto a taxa de cura em adultos diminui significativamente com a idade, chegando a < 5% após os 70 anos (HOFFBRAND; MOSS; PETIT, 2007).

Em 2020, foram registrados aproximadamente 474.519 mil (2,5%) novos casos e 466.003 mil (4,7%) óbitos devido à Leucemia. Projeções indicam um aumento de mais de 8,9% nos novos casos de câncer até 2025, com cerca de 516.840 mil novos casos de Leucemia estimados. No Brasil, conforme estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), a Leucemia é prevista como o 10º tipo de câncer mais incidente, com um total de 11.540 novos casos (INCA, 2022).

Na Região Norte do Brasil, a projeção de novos casos de Leucemia para o ano de 2023 é de 790 casos por 100 mil habitantes, com uma maior incidência no sexo masculino. Segundo dados do INCA, o estado do Amazonas espera registrar cerca de 200 novos casos de Leucemia por 100 mil habitantes. Em 2020, o Amazonas documentou um total de 90 óbitos relacionados à Leucemia. No que diz respeito à distribuição por faixa etária, destaca-se uma taxa de mortalidade mais elevada nas faixas etárias de 0 a 4 anos e de 30 a 39 anos (INCA, 2020; INCA 2022).

Em um estudo de realizado no Amazonas, nos anos entre 2005 a 2015 foram identificados 843 casos de Leucemia Aguda, diagnosticados na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), com LLA representando 68,45% dos casos. Entre 2019 e 2020, Manaus registrou uma alta taxa de mortalidade por Leucemia, com 142 óbitos e uma taxa bruta de mortalidade de 3,23. Projeções do INCA para 2023-2025 indicam que Manaus terá uma incidência de 140 casos de leucemia a cada 100 mil habitantes por ano, destacando a importância desses dados para a saúde pública na região (INCA, 2020, 2022; SILVA et al., 2019).

O estado do Amazonas enfrenta desafios importantes na vigilância epidemiológica e no acesso ao diagnóstico, devido à sua vasta extensão territorial em comparação com outros estados brasileiros (SILVA et al., 2019). Para descrever o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes diagnosticados com LLA na região amazônica, este estudo avaliou a distribuição espacial da doença, municípios com maior número de casos, padrões epidemiológicos e clínicos e fatores de risco para LLA. Nosso estudo mostra uma atualização na análise de pacientes com leucemia aguda e é o segundo a descrever o padrão epidemiológico no Amazonas, concentrando-se nas características da LLA, na distribuição geográfica e em fatores que predizem comorbidade e óbito. A continuação deste estudo visa contribuir para uma compreensão mais abrangente das afecções onco-hematológicas no contexto amazônico.

2. Material e métodos

Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (CEP-HEMOAM), sob o seguinte número de CAE: 51257921.2.0000.0009 e número de Parecer: 4.982.395. Estudo envolveu dados secundários e a confidencialidade das identidades dos pacientes foi protegida.

Desenho, período de estudo e área da pesquisa

Este estudo foi realizado com abordagem transversal retrospectiva, realizado na Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM). A população do estudo foi composta por pacientes atendidos no serviço de hematologia da Fundação HEMOAM, com diagnóstico de LLA e obtida por demanda espontânea no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2021.

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o Amazonas tem uma distribuição geográfica de 1.559.146.876 km², divididos em 62 municípios. Manaus, a capital do Estado, está localizada no leste do estado. Com uma área territorial de 11.401.092 km², Manaus possui a maior densidade demográfica (158,06hab/km²), e o maior IDH municipal do estado [34]. O HEMOAM está localizado em Manaus e é o centro de referência estadual para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com doenças hematológicas, principalmente leucemias, anemias, hemoglobinopatias, hemofilias e talassemias. Trata todos os casos no território amazônico e municípios vizinhos pertencentes a outros estados federais.

População, amostra e amostragem

A população de estudo foi composta por pacientes atendidos no serviço de hematologia da Fundação HEMOAM, com diagnóstico de LLA no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2021. A população foi obtida por demanda espontânea, os casos de leucemia foram identificados de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, 10^a Revisão (CID-10, C91) e também a partir da confirmação diagnóstica pelo exame laboratorial de imunofenotipagem realizado na Fundação HEMOAM. Para seleção das variáveis como critério de inclusão foram considerados pacientes diagnosticados com LLA, com tratamento e acompanhamento realizados no período de 2016 a 2021, na Fundação HEMOAM. Os critérios para não inclusão foram pacientes com diagnóstico inconclusivo entre os registros de dados e pacientes com outras neoplasias, como Leucemia Mielóide Crônica (LMC). Os critérios de exclusão da amostra foram

em relação a pacientes que não tiveram o prontuário físico encontrado, pacientes que possuíam diagnóstico inicial anterior ao ano de 2016 e que tinham nome repetido no banco de resultados imunofenotipagem.

Coleta de Dados

Os dados dos pacientes foram obtidos a partir de prontuários do Setor de Atendimento Médico e Estatístico (SAME), onde foram coletadas informações de prontuários físicos localizados no Serviço de Prontuários do Paciente (SSP) e prontuários eletrônicos através do Software iDoctor, vale ressaltar que a Fundação HEMOAM conta com a utilização de ambos para uso e atualizações de informações do paciente. Foram utilizados como fontes de informação adicionais para minimizar as perdas, as fichas sociais do Setor de Assistência social, juntamente com os registros laboratoriais do Software SoftLab, para buscar informações que não constavam no prontuário dos pacientes.

Foram coletadas informações de dados sociodemográficos (idade, sexo, raça, naturalidade, procedência, escolaridade, profissão e renda per capita), clínicos (histórico familiar de câncer, protocolo de tratamento, grupo de risco, fase do tratamento, transfusões, infiltração em órgãos, comorbidades infecciosas e não infecciosas, recaída pós-indução através do exame de DRM, registro de óbito através do Cadastro Nacional de Falecidos e também do registro no sistema de levantamento de óbito da Fundação HEMOAM e tempo de óbito a partir do diagnóstico) e laboratoriais do momento do diagnóstico (hemograma, imunofenótipo, avaliação do líquido e citogenética).

Análise estatística

A distribuição espacial dos casos LLA foi realizada usando o software QGIS v.2.18.4 (QGIS Development Team, QGIS Geographic Information System e Open Source Geospatial Foundation Project). Os dados e sua completude estão apresentados nas tabelas. Regressões logísticas univariadas e multivariadas foram realizadas para investigar associações entre as comorbidades e óbito na LLA. Para ambas as análises de regressão, as variáveis idade, sexo, etnia, estado civil, escolaridade, renda, procedência e histórico familiar foram incluídas como confundidoras. Variáveis na regressão univariada foram selecionadas para a análise do modelo ajustado. O modelo final considerou todas as variáveis estatisticamente significativas ($p < 0,05$). A análise estatística foi realizada por meio do pacote STATA v.13 (StataCorp, 2013, College Station, Texas, EUA).

3. Resultados

Entre os anos de 2016 a 2021, foram identificados 393 novos casos de LLA no estado do Amazonas. As características da população diagnosticada, incluindo aspectos sociodemográficos, clínicos e taxa bruta de mortalidade, estão descritas na Tabela 1. Do total dos indivíduos, 58,27% eram do sexo masculino, com uma média de idade na faixa etária de 0 a 10 anos (52,67%). Em relação à raça, 279 pacientes tiveram seus dados registrados, onde consistia em indivíduos que se autodeclararam como pardos (81%).

No que diz respeito à situação conjugal, apenas 258 pacientes possuíam informações a esse respeito, destacando-se que 218 (84,5%) deles eram solteiros. Em relação à escolaridade, apenas 86 pacientes da amostra possuíam essa informação, sendo que 59,30% deles constavam não ter concluído o ensino fundamental ou estarem atualmente matriculados nesse nível educacional. Quanto a renda familiar a partir da ficha social, apenas 67 pacientes forneceram informações a esse respeito, dos quais 50 (74,63%) afirmaram possuir uma renda inferior a um salário-mínimo.

No período do estudo, foi registrado que apenas 33 (8,4%) tinham antecedentes familiares de câncer. Um aspecto relevante a destacar envolve as comorbidades presentes entre os indivíduos diagnosticados com LLA, sendo que 389 pacientes tiveram esses dados registrados. Dentro desse contexto, 97 (24,94%) pacientes apresentavam comorbidades não infecciosas, como Diabetes Mellitus, Síndrome de Down, doenças hepáticas crônicas e doenças cardiovasculares, com hipertensão arterial sistêmica (HAS) sendo a mais frequente, enquanto 181 (46,53%) pacientes apresentavam comorbidades infecciosas, como infecções bacterianas, virais, fúngicas e parasitárias, sendo a Varicela a mais comum. Vale ressaltar que o grupo de risco do tratamento predominante, de acordo com os protocolos BFM, GBTLI-2009 e GMALL, foi o alto risco para recaída. A classificação imunofenotípica mais frequente foi a LLA-B.

Quanto ao número de óbitos durante o tratamento, apenas 377 pacientes da amostra tinham informações disponíveis, e desses, 183 (48,54%) pacientes faleceram durante o curso do tratamento, dentre as causas descritas nos prontuários estão choque séptico, choque cardiogênico, falência múltipla dos órgãos, Acidente Vascular Encefálico (AVE), Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), distúrbios renais e metabólicos, Parada Cardíaca e Respiratória (PCR), hemorragia intracraniana e instabilidade hemodinâmica causada pela LLA. Essas informações são cruciais para compreender o contexto clínico e epidemiológico dos pacientes com LLA durante o período em análise.

Tabela 1. Características epidemiológicas de pacientes diagnosticados com LLA no estado do Amazonas.

Características	n (%)
Idade em anos	
0–10	207/393 (52.67)
11–20	84/393 (21.37)
21–30	35/393 (8.91)
31–40	22/393 (5.60)
41–50	21/393 (5.34)
51–60	12/393 (3.05)
>60	12/393 (3.05)
Sexo	
Masculino	229/393 (58.27)
Feminino	164/393 (41.73)
Raça	
Branco	24/279 (8.60)
Pardo	226/279 (81.00)
Preto	4/279 (1.43)
Indígena	19/279 (6.81)
Amarelo	6/279 (2.15)
Estado civil	
Solteiro	218/258 (84.50)
Casado	30/258 (11.63)
Divorciado	2/258 (0.78)
Viúvo	2/258 (0.78)
União estável	6/258 (2.33)
Escolaridade	
Sem escolaridade	3/86 (3.49)
1–4 anos	51/86 (59.30)
5–8 anos	4/86 (4.65)
>8 anos	28/86 (32.56)
Renda	
<1 salário mínimo	50/67 (74.63)
1 salário mínimo	10/67 (14.93)
>1 salário mínimo	7/67 (10.45)
Procedência	
Manaus	196/360 (54.44)
Interior do Amazonas	148/360 (41.11)
Outros	16/360 (4.44)
Histórico Familiar	33/393 (8.40)
Comorbidade não infecciosa	97/389 (24.94)
Comorbidade infecciosa	181/389 (46.53)
Óbito	183/377 (48.54)

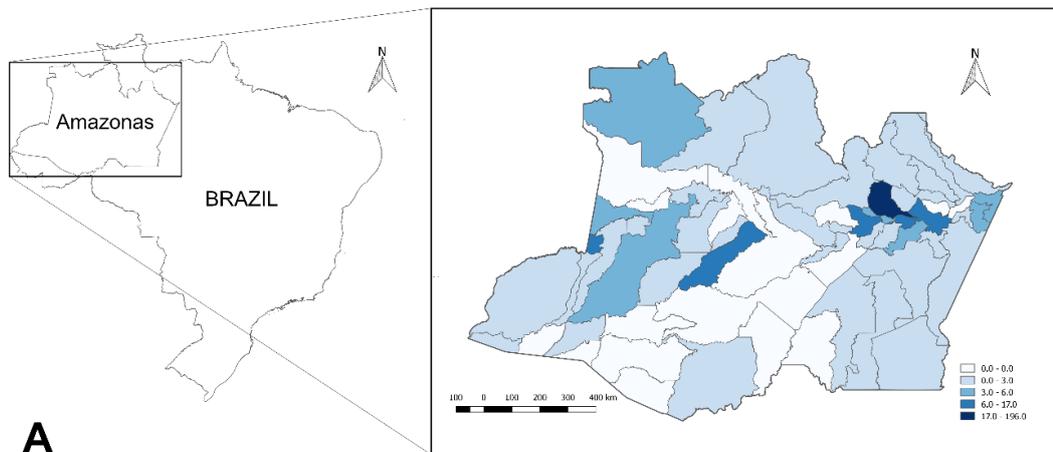
Fonte: De autoria própria.

Dos pacientes com LLA entre 2016 a 2021, 360 tinham o local de residência registrado no banco de dados. Houve um percentual significativo de 54,4% de pacientes provenientes da cidade de Manaus. Além disso, houve uma presença significativa de pacientes provenientes de diversos municípios do estado do Amazonas, enfatizando a relevância regional desse estudo. Os municípios do interior com maior frequência de LLA foi Manacapuru (17 casos), seguido de Tefé e Careiro da Várzea (12 casos em ambas) enquanto os demais municípios tiveram menos de 8 casos cada.

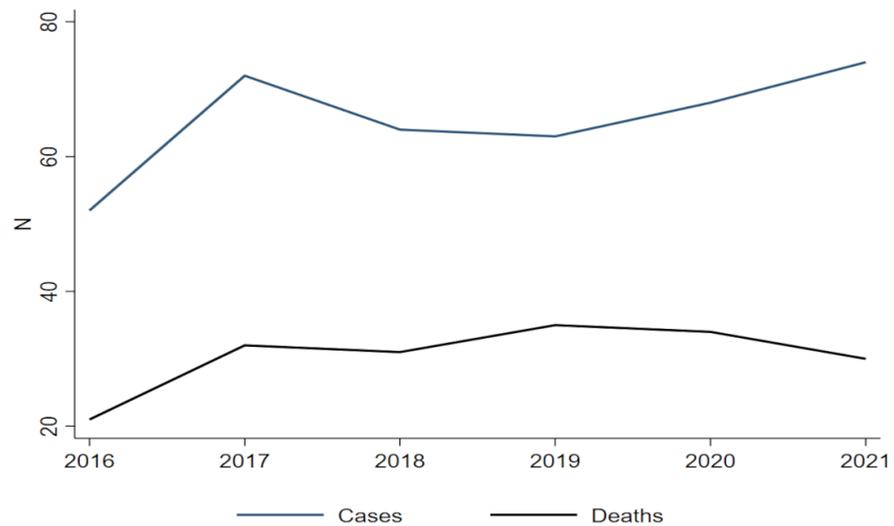
Além disso, menos de 5% dos pacientes diagnosticados com LLA declararam residência em outros estados. Vale ressaltar que a abrangência geográfica desses pacientes ultrapassou os limites do Amazonas, abarcando outros estados do Brasil, principalmente os estados da região Norte do país e também foi possível identificar a procedência de dois pacientes estrangeiros, um vindo da Colômbia e um da Venezuela.

O maior número de casos foi registrado no ano de 2021 com 74 casos diagnosticados. A taxa de novos casos de LLA teve aumento ao longo dos anos, tendo picos nos anos de 2017 e 2019 e a taxa de mortalidade diminuiu entre 2017 com um leve aumento em 2019, ano da pandemia da COVID-19, seguida de diminuição contínua até o ano de 2021 (Figura 1a).

Figura 1. Distribuição espacial por município no Amazonas e número de casos e mortes por ano de pacientes com LLA diagnosticados entre 2016 e 2021. a) Distribuição dos pacientes. b) Número de casos e mortes de pacientes por ano de estudo.



A



B

Não houve associação entre o desenvolvimento de comorbidades infecciosas e quaisquer faixas etárias, sexo, raça, estado civil, escolaridade, renda e recaída no tratamento de pacientes com LLA com significância estatística para análises ajustadas (Tabela 2). Apesar desse achado, pacientes com idade entre 51 e 60 anos apresentaram risco 6 vezes maior de desenvolver comorbidades não infecciosas (OR= 6.397; $p=0,011$).

Tabela 2. Regressão logística com análise univariada e multivariada de comorbidades infecciosas e não infecciosas e características epidemiológicas em pacientes com LLA. Foram consideradas as variáveis estatisticamente significativas ($p<0,05$).

Comorbidades	Comorbidade infecciosa				Comorbidade não infecciosa			
	Modelo bruto		Modelo ajustado		Modelo bruto		Modelo ajustado	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
Idade em anos								
0–10	1.000	-	-	-				
11–20	1.637 (0.982-2.730)	0.059	-	-	0.696 (0.359-1.347)	0.282	-	-
21–30	1.719 (0.833-3.544)	0.143			1.070 (0.454-2.523)	0.877	-	-
31–40	0.793 (0.315-1.996)	0.623			1.739 (0.663-4.564)	0.261	-	-
41–50	1.719 (0.694-4.257)	0.242	-	-	2.140 (0.836-5.478)	0.112	0.811 (0.138-4.775)	0.817
51–60	0.117 (0.015-0.924)	0.042	-	-	4.870 (1.476-16.064)	0.009	6.397 (1.543-26.517)	0.011
>60	0.552 (0.139-2.196)	0.399	-	-	6.087 (1.707-21.707)	0.005	1	-
Sexo								
Masculino	1.000	-	-	-	1	-	-	-
Feminino	1.071 (0.715-1.605)	0.738	-	-	1.174 (0.738-1.867)	0.497	-	-
Raça								
Branco	1.000	-	-	-	1	-	-	-
Pardo	1.130 (0.485-2.630)	0.777	-	-	0.447 (0.188-1.065)	0.069	0.528 (0.276-1.011)	0.054
Preto	0.394 (0.036-4.348)	0.447	-	-	0.467 (0.042-5.166)	0.534	-	-
Indígena	1.064 (0.318-3.555)	0.920	-	-	0.817 (0.237-2.811)	0.748	-	-
Amarelo	1.182 (0.197-7.082)	0.855	-	-	0.350 (0.034-3.622)	0.379	-	-
Estado civil								
Solteiro	1.000	-	-	-	1	-	-	-
Casado	1.665 (0.757-3.664)	0.205	-	-	2.757 (1.263-6.021)	0.011	1.557 (0.587-4.130)	0.374
União estável	0.482 (0.086-2.686)	0.405	-	-	1.575 (0.281-8.845)	0.606		
Escolaridade								
Sem escolaridade	1.000	-	-	-	1	-	-	-
1–4 anos	4.375 (0.369-51.840)	0.242	-	-	0.488 (0.040-5.931)	-	-	-
5–8 anos	2.000 (0.090-44.350)	0.661	-	-	2.000 (0.090-44.35)	-	-	-
>8 anos	2.667 (0.216-32.959)	0.445	-	-	0.455 (0.034-6.055)	-	-	-
Recaída (DRM +)	-	-	-	-	1.009 (1.002-1.016)	0.011	1.007 (0.999-1.016)	0.095

Fonte: De autoria própria.

Por fim, observamos que pacientes com LLA e na faixa etária de 41 a 50 anos têm um risco de morte 7 vezes maior (OR = 7,952; p = 0,016), enquanto aqueles no grupo de 21-30 têm um risco de morte três vezes maior (OR = 3,146; p = 0,022) e os indivíduos do grupo de 11 a 20 anos apresentam um risco duas vezes maior (OR = 2,712; p = 0,008), como mostra a Tabela 3. Pacientes com LLA e que possuem estado civil casado têm um risco de ir à óbito 3 vezes maior (OR= 3,811; p=0,023). Pacientes com LLA e que durante ao tratamento possuem diagnóstico de DRM positivo possuem um risco de morte 5 vezes maior (OR=5,562; p=<0,001). Para a variável comorbidade infecciosa, os pacientes com LLA tiveram esta variável como fator de proteção com OR=0,426 e p=0,006. Todos os outros parâmetros de LLA não apresentaram significância estatística para análises ajustadas.

Tabela 3. Regressão logística com análise univariada e multivariada de óbito e características epidemiológicas em pacientes com LLA. Foram consideradas as variáveis estatisticamente significativas (p<0,05).

Óbito	Modelo bruto		Modelo ajustado	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
Idade em anos				
0-10	1	-	1	-
11-20	2.913 (1.708-4.968)	<0.001	2.712 (1.305-5.634)	0.008
21-30	5.455 (2.401-12.393)	<0.001	3.146 (1.178-8.400)	0.022
31-40	2.727 (1.094-6.796)	0.031	1.998 (0.413-9.660)	0.389
41-50	6.136 (2.139-17.607)	0.001	1	-
51-60	18.409 (2.284-148.368)	0.006	7.952 (1.465-43.175)	0.016
>60	10.227 (2.178-48.015)	0.003	0.939 (0.050-17.685)	0.967
Sexo				
Masculino	1	-	-	-
Feminino	0.869 (0.577-1.310)	0.502	-	-
Raça				
Branco	1	-	-	-
Pardo	1.375 (0.585-3.228)	0.465	-	-
Preto	4.200 (0.379-46.495)	0.242	-	-
Indígena	1.120 (0.326-3.847)	0.857	-	-
Amarelo	2.100 (0.294-14.978)	0.459	-	-
Estado civil				
Solteiro	1	-	-	-

Casado	6.150 (2.253-16.787)	<0.001	3.811 (1.205-12.051)	0.023
União estável	0.891 (0.146-5.443)	0.901	-	-
Escolaridade				
Sem escolaridade	1	-	-	-
1–4 anos	0.273 (0.023-3.219)	0.302	-	-
5–8 anos	1.500 (0.055-40.633)	0.810	-	-
>8 anos	0.429 (0.034-5.333)	0.510	-	-
Histórico familiar de câncer	1.490 (0.724-3.066)	0.279	-	-
Recaída (DRM +)	5.714 (3.001-10.879)	<0.001	5.562 (2.522-12.263)	<0.001
Comorbidade não infecciosa	1.614 (1.007-2.586)	0.047	1.327 (0.660-2.668)	0.428
Comorbidade infecciosa	0.645 (0.428-0.971)	0.036	0.426 (0.233-0.779)	0.006

Fonte: De autoria própria.

4. Discussão

Neste estudo, identificamos 393 casos de LLA que foram diagnosticados na Fundação HEMOAM durante o período de 6 anos (2016-2021), com média de 65 casos novos casos por ano. É relevante observar que a identificação de novos casos de leucemia não é realizada por profissionais nos demais municípios do Amazonas, cabe a esses profissionais encaminhar os casos suspeitos por meio de exames microscópicos a Fundação HEMOAM para diagnóstico e tratamento (SILVA et al., 2019). A documentação da incidência de novos casos é escassa devido aos desafios financeiros e limitações de infraestrutura nos centros de diagnóstico, assim como as dificuldades enfrentadas pelos pacientes para acessar os centros de referência. Esse cenário é agravado pelo longo período de tempo entre o início dos sintomas e a correta confirmação diagnóstica, o que impacta a eficácia do tratamento subsequente (SILVA et al., 2019; XABREGAS et al., 2022)

Em relação a este cenário a partir do ano de 2017 foi implementado o Programa de Ampliação do Diagnóstico Precoce das Leucemias para o interior do Amazonas, iniciativa da Fundação HEMOAM para auxiliar na problemática citada, que visou capacitar profissionais para diagnosticar precocemente o câncer no sangue. O resultado dessa iniciativa pode ser responsável pelo aumento do número de diagnóstico de casos a partir de 2017, ano de sua implementação. O programa teve ampliação no ano de 2019, aumentando novamente o número de casos diagnosticados precocemente, podendo estar diretamente relacionado a diminuição do

número de casos de óbitos durante o tratamento desse ano em diante, o que permite concluir também que a melhoria dos protocolos terapêuticos, como métodos de diagnóstico, tem efeitos valiosos no desfecho de cura para pacientes tratados no Amazonas (SILVA et al., 2019)

Verificou-se a predominância de pacientes do sexo masculino. Esse achado é semelhante a um estudo sobre a caracterização imunofenotípica das leucemias agudas na Bahia (MELO DOS SANTOS et al., 2023), onde também foi relatada uma maior incidência de LLA no sexo masculino, assim como outros estudos (LUÍSA et al., 2019; MEJÍA-ARANGURÉ, 2016; NASCIMENTO et al., 2020; SAYGIN et al., 2022; XABREGAS et al., 2022) que descrevem o sexo masculino como achado epidemiológico recorrente em pacientes com LLA. Embora haja uma predominância da LLA em meninos, é crucial reconhecer que também pode afetar meninas, embora em menor proporção. As pesquisas científicas devem continuar a explorar essas complexas interações de fatores genéticos, imunológicos e ambientais para entender melhor por que a LLA é mais comum em meninos e desenvolver estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes.

A faixa etária de 0 a 10 anos foi apontada significativamente, totalizando 207 (52,67%) da população diagnosticada, corroborando com outros estudos que o descrevem como o padrão epidemiológico mais comum (BAEKER BISPO; PINHEIRO; KOBETZ, 2020; NASCIMENTO et al., 2020; SILVA et al., 2019; TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017; XABREGAS et al., 2022). No contexto brasileiro, apesar de o câncer pediátrico possuir uma menor incidência em comparação com o câncer em adultos, é notável que o câncer se posiciona como principal causa de morte dentro da faixa etária de 1 a 19 anos entre crianças e adolescentes (BRAY et al., 2018). Diversas hipóteses são discutidas sobre a susceptibilidade dessa população, onde são descritos como principais a exposição ambiental e um período de vulnerabilidade imunológica (MEJÍA-ARANGURÉ, 2016).

Outro aspecto epidemiológico da LLA é a variação entre grupos étnicos. Na LLA a população latina tem uma taxa de incidência mais alta em comparação com brancos e negros não latinos e também carrega um prognóstico mais sombrio, estudos apontam a hipótese que isso poderia ser resultado de uma disposição genética em latinos com ascendência indígena (QUIROZ et al., 2019). No que diz respeito à questão racial, a região Amazônica é notadamente descrita pela presença de populações indígenas e pela ocorrência de miscigenação (XABREGAS et al., 2022). Considerando a ancestralidade dessa região, é importante observar que a maioria dos pacientes se autodeclarou como pertencente ao grupo racial “pardo”, representando 81% da amostra, similarmente ao relatado ao estudo realizado em uma cidade da região Norte, entre os pacientes pediátricos, 70% das crianças e adolescentes eram de cor parda

e 30% eram da cor branca (NASCIMENTO et al., 2020). A presença significativa de indivíduos pardos na região Amazônica pode ser atribuída também à autodeclaração da maioria da população brasileira como pertencente à cor parda (SILVA; LEÃO, 2012). A causa subjacente destas observações é desconhecida, embora tenham sido postuladas várias hipóteses, incluindo disparidades no estatuto socioeconômico, riscos ambientais, mutações genéticas herdadas ou uma combinação de fatores (QUIROZ et al., 2019).

No que diz respeito à renda, foi notável que (74,63%) das famílias apresentou um rendimento mensal inferior a um salário mínimo, o que difere de estudo realizado sobre crianças e adolescentes atendidos em uma unidade de referência no estado do Acre, foi constatado que a maioria das famílias (60% dos pacientes) possuía uma renda mensal equivalente a um salário mínimo (NASCIMENTO et al., 2020). No entanto, quando se contextualiza esses resultados com a realidade do povo amazonense, verifica-se que a renda não apresenta diferenças substanciais em relação a um estudo realizado no Amazonas no ano de 2019 (SILVA et al., 2019), no qual a maioria dos pacientes diagnosticados com leucemia aguda recebia um valor igual ou inferior a um salário mínimo por mês, provavelmente porque o trabalho rural é a atividade econômica predominante nos municípios do interior, deve-se levar em consideração que os riscos ocupacional e ambiental estão associados à exposição a substâncias químicas podendo favorecer o aumento da incidência e da mortalidade por LLA (pesticidas, benzeno), radiação ionizante e radiação ultravioleta (SILVA et al., 2019; VICENTE et al., 2020; WILD CP, 2020)

Manaus, anteriormente identificada como a capital brasileira com o maior registro de casos de leucemia (ABBOUD; GHANEM; MUWAKKIT, 2014; XABREGAS et al., 2022), apresenta uma concentração significativa de pacientes diagnosticados com LLA. Isso sugere que a disponibilidade de recursos financeiros substanciais na cidade pode facilitar diagnósticos mais precisos e um registro mais abrangente em comparação com os municípios do Amazonas (SILVA et al., 2019; XABREGAS et al., 2022). A industrialização, a exposição ao tabaco, a poluição ambiental e outros fatores de risco associados ao câncer também desempenham um papel na elevada incidência na capital (MEJÍA-ARANGURÉ, 2016; VICENTE et al., 2020; WILD CP, 2020).

Além disso, nos municípios do interior, Manacapuru, Tefé e Careiro da Várzea tinham o maior número de casos de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), com 17 e 12 casos cada, respectivamente, enquanto os demais municípios tinham menos de 10 casos cada. A falta de notificação ainda é mais prevalente nos municípios do interior, devido à carência de profissionais de saúde especializados, apesar das mudanças significativas no decorrer dos anos

e à grande distância entre esses municípios e centros de diagnóstico eficazes (SILVA et al., 2019; XABREGAS et al., 123DC). A validade dessa última hipótese se sustenta no fato de que a maioria dos casos ocorre em municípios próximos a Manaus, fazendo-se importante enfatizar que a Fundação HEMOAM é a unidade de referência para doenças relacionadas ao sangue no estado do Amazonas (SILVA et al., 2019).

Declararam um histórico familiar anterior de câncer 33 pacientes, esse total é substancialmente inferior em comparação com o estudo anterior conduzido na mesma instituição, no qual 85 pacientes com LLA relataram a presença de casos de câncer entre seus familiares. Dado que a causa subjacente desta neoplasia ainda permanece desconhecida, propomos a realização de estudos adicionais que examinem os registros médicos de famílias e o potencial papel genético na suscetibilidade à LLA. Tal análise é necessária para estabelecer se existe alguma influência no desenvolvimento da leucemia (SILVA et al., 2019).

No contexto das comorbidades, a análise da amostra revelou uma proporção menor de pacientes com condições não infecciosas, exemplificada pela presença de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) em 97 indivíduos, em contraste com os 181 pacientes que relataram comorbidades de natureza infecciosa, como o caso da Varicela. É relevante salientar que esta constatação demonstra um índice significativamente mais baixo quando comparado ao estudo realizado por Silva et al. (2019), no qual, dentre um grupo de 577 pacientes diagnosticados com LLA, 348 apresentavam alguma forma de comorbidade no momento do diagnóstico. Entre essas comorbidades, as mais prevalentes eram as doenças infecciosas prévias, totalizando 175 casos (38,55%), seguidas pela Hipertensão Arterial Sistêmica, com 15 casos (3,30%) (SILVA et al., 2019)

Mais de 70% dos pacientes com LLA apresentavam comorbidades no diagnóstico ou durante o tratamento, destes, 46,53% apresentaram comorbidades infecciosas. Conseguimos destacar a presença dessas comorbidades como coadjuvantes durante o tratamento, onde muitos estudos retratam o impacto de diferentes patógenos, como influenza, infecções respiratórias, vírus da hepatite C e vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) 1, com pior prognóstico (SILVA et al., 2019)

Nossa análise mostrou que pessoas com LLA na faixa etária de 41 e 50 anos têm um risco de morte 7 vezes maior. Esse fato esteve associado à instabilidade imunológica e aos fatores de risco, sugerindo uma causa para o elevado número de óbitos nessa faixa etária (SILVA et al., 2019). A taxa de cura na LLA é de aproximadamente 80-90%, no entanto, ainda podem ocorrer recaídas (10-20%) (SAYGIN et al., 2022) De acordo com nossos dados, pacientes que tiveram diagnóstico de recaída possuem um risco de morte 5 vezes maior, onde a

recaída da LLA está relacionada à resistência aos medicamentos quimioterápicos utilizados, onde os blastos leucêmicos aumentam a capacidade proliferativa e adquirem resistência a apoptose, promovendo um agravamento na doença (KRUSE et al., 2020).

Em estudo anterior realizado na Fundação HEMOAM no período de 10 anos (2005-2015) com pacientes diagnosticados com LLA, 262/577 (45,41%) destes pacientes vieram à óbito decorrente de complicações relacionadas à LLA. Neste estudo foi considerado um período de 6 anos (2016-2021) onde identificaram-se 183/377 (48,54%) óbitos decorrentes de complicações relacionadas à LLA no estado do Amazonas, quando comparado a estudo anterior realizado no podemos visualizar através dos resultados um aumento ponderal no número de casos de óbitos por ano, onde o percentual de óbitos neste estudo de 6 anos ultrapassou o total de óbitos quando comparados aos 10 anos do estudo anterior (SILVA et al., 2019). Este aumento pode estar associado a criação do Programa de Ampliação do Diagnóstico Precoce das Leucemias que teve seu início após a realização da pesquisa anterior, onde podemos considerar que a ampliação do diagnóstico proporcionou também o aumento na identificação da relação de óbitos com a doença.

5. Considerações finais

Este estudo representa uma atualização do panorama epidemiológico por meio de uma pesquisa ativa de dados, proporcionando uma visão mais abrangente das informações sobre pacientes com leucemia aguda na região do Amazonas. A leucemia continua a ser um desafio significativo em termos de saúde pública, demandando atenção contínua. Portanto, recomendamos a realização de novas investigações epidemiológicas e moleculares tanto na capital quanto nos municípios do interior do Amazonas, com objetivo de identificar casos não previamente registrados, aprimorar o registro de dados sociodemográficos e clínicos, e estabelecer diretrizes clínicas mais precisas. É crucial ressaltar o avanço realizado através do Programa de Ampliação do Diagnóstico Precoce das Leucemias para o interior do Amazonas e a importância de um diagnóstico aprimorado, no entanto ainda há necessidade de uma vigilância sanguínea mais eficaz no Amazonas, com um foco especial nas áreas periféricas, onde os recursos financeiros são limitados e as pessoas estão mais expostas a doenças infecciosas e agentes cancerígenos.

6. Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer aos nossos colaboradores da Fundação HEMOAM, especialmente ao Grupo de Pesquisa InterScience e Imunologia da Leucemia da Amazônia; aos

pesquisadores do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem (UEPA/UFAM), do Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada (UFAM) e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Hematologia (UEA) pelas discussões críticas e esclarecedoras e ideias encorajadoras. Ao apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Universidade Federal do Amazonas (UFAM) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Amazonas (FAPEAM).

7. Conflito de interesses

Os autores declaram que a pesquisa foi realizada na ausência de quaisquer relações comerciais ou financeiras que pudessem ser interpretadas como potencial conflito de interesses.

8. Referências

ABBOUD, M. R.; GHANEM, K.; MUWAKKIT, S. Acute lymphoblastic leukemia in low and middleincome countries: Disease characteristics and treatment results. **Current Opinion in Oncology**, v. 26, n. 6, p. 650–655, 2014.

ABIR, W. H. et al. Explainable AI in Diagnosing and Anticipating Leukemia Using Transfer Learning Method. **Computational Intelligence and Neuroscience**, v. 2022, 2022.

ABREU, G. M.; DE SOUSA, S. C.; GOMES, E. V. Leucemia Linfoide e Mieloide: Uma breve revisão narrativa / Lymphoid and Myeloid Leukemia: A brief narrative review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 8, p. 80666–80681, 13 ago. 2021.

AMRA, N. K. et al. Minimal residual disease program for acute lymphoblastic leukemia at Dhahran Health Center. **Journal of Applied Hematology**, v. 7, n. 1, p. 17, 2016.

ARBER, D. A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**, v. 127, n. 20, p. 2391–2405, 19 maio 2016.

AZEVEDO SILVA, F. Avaliação epidemiológica das leucemias linfoblásticas em crianças brasileiras e implicação de infecções na sua patogênese. [s.d.].

BAEKER BISPO, J. A.; PINHEIRO, P. S.; KOBETZ, E. K. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 10, n. 6, 1 jun. 2020a.

BAEKER BISPO, J. A.; PINHEIRO, P. S.; KOBETZ, E. K. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 10, n. 6, 1 jun. 2020b.

BASSODIAS, P. et al. Apresentação Atípica de Leucemia Linfóide Aguda em Criança: Relato de Caso. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 65, n. 4, 16 dez. 2019.

BENE, M. C. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). **Leukemia**, v. 9, n. 10, p. 1783–1786, 1 out. 1995.

BRANDALISE, S.; PINHEIRO, V.; LEE, M. **Protocolo de Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda da Criança e do Adolescente GBTLI LLA -2009**. [s.l: s.n.].

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, nov. 2018.

CAO, B. et al. Articles Effect on longevity of one-third reduction in premature mortality from non-communicable diseases by 2030: a global analysis of the Sustainable Development Goal health target. **The Lancet Global Health**, v. 6, p. e1288–e1296, 2018.

CAVALCANTE, M. S.; ROSA, I. S. S.; TORRES, F. Leucemia linfóide aguda e seus principais conceitos. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 8, n. 2, p. 151–164, 15 dez. 2017.

CERNAN, M.; SZOTKOWSKI, T.; PIKALOVA, Z. Mixed-phenotype acute leukemia: state-of-the-art of the diagnosis, classification and treatment. <http://biomed.papers.upol.cz/doi/10.5507/bp.2017.013.html>, v. 161, n. 3, p. 234–241, 1 set. 2017.

CHANG, J. S. et al. Profound Deficit of IL10 at Birth in Children Who Develop Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. [s.d.].

CHARLES, N. J.; BOYER, D. F. Mixed-Phenotype Acute Leukemia: Diagnostic Criteria and Pitfalls. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 141, n. 11, p. 1462–1468, 1 nov. 2017.

CHIARETTI, S.; ZINI, G.; BASSAN, R. Diagnosis and Subclassification of Acute Lymphoblastic Leukemia. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 6, n. 1, p. 2014073, 2014.

CRUMP, C. et al. Perinatal and familial risk factors for acute lymphoblastic leukemia in a Swedish national cohort. **Cancer**, v. 121, n. 7, p. 1040–1047, 1 abr. 2015.

CUÉLLAR-MENDOZA, M. E. et al. Aberrant immunophenotypes in acute lymphoblastic leukemia. **Boletín Medico del Hospital Infantil de Mexico**, v. 77, n. 6, p. 287–292, 1 nov. 2020.

DA COSTA SALINA, T. D. et al. Role of peripheral blood minimum residual disease at day 8 of induction therapy in high-risk pediatric patients with acute lymphocytic leukemia. **Scientific Reports**, v. 6, 16 ago. 2016.

DE SOUSA SILVA, K. A. Impacto da variação de fatores de estratificação de risco entre os protocolos de tratamento de leucemias linfoides agudas da infância. 2018.

DUGAS, M. et al. German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL): recruitment in comparison to ALL incidence and its impact on study results. **Annals of Hematology**, v. 82, n. 2, p. 83–87, 2003.

EZZAT, S. et al. Environmental, maternal, and reproductive risk factors for childhood acute lymphoblastic leukemia in Egypt: A case-control study. **BMC Cancer**, v. 16, n. 1, p. 1–7, 20 ago. 2016.

FUJITA, T. C. et al. Acute lymphoid leukemia etiopathogenesis. **Molecular biology reports**, v. 48, n. 1, p. 817–822, 1 jan. 2021.

GÖKBUGET, N.; HOELZER, D. Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. **Hematology**, v. 2006, n. 1, p. 133–141, 1 jan. 2006.

HOCKENBERRY, M. J. et al. Symptom Trajectories in Children Receiving Treatment for Leukemia: A Latent Class Growth Analysis With Multitrajectory Modeling. **Journal of pain and symptom management**, v. 54, n. 1, p. 1–8, 1 jul. 2017a.

HOCKENBERRY, M. J. et al. Symptom Trajectories in Children Receiving Treatment for Leukemia: A Latent Class Growth Analysis with Multitrajectory Modeling. **Journal of pain and symptom management**, v. 54, n. 1, p. 1, 1 jul. 2017b.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H.; PETIT, J. E. Fundamentos em hematologia. p. 401, 2007.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. **Atlas On-line de Mortalidade: Taxas de mortalidade por LEUCEMIA, brutas e ajustadas por idade, pelas populações mundial e brasileira de 2010, por 100.000 homens e mulheres, Amazonas e Manaus, no ano de 2020.** Disponível em:

<<https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml#panelResultado>>. Acesso em: 7 fev. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: [s.n.].

JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil** . [s.l: s.n.].

JULIO ALEJANDRO PEÑA et al. Complicações associadas e análise de sobrevivência de crianças com leucemias agudas tratadas com o protocolo BFM-95. **Univ. Salud**, v. 16, n. 1, jan. 2014.

KAR, Y. D.; ÖZDEMİR, Z. C.; BÖR, Ö. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. **Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi**, v. 52, n. 4, p. 213, 1 dez. 2017.

KHAN, M.; SIDDIQI, R.; NAQVI, K. An update on classification, genetics, and clinical approach to mixed phenotype acute leukemia (MPAL). **Annals of Hematology** 2018 **97:6**, v. 97, n. 6, p. 945–953, 15 mar. 2018.

KRUSE, A. et al. Minimal Residual Disease Detection in Acute Lymphoblastic Leukemia. **International Journal of Molecular Sciences** 2020, **Vol. 21, Page 1054**, v. 21, n. 3, p. 1054, 5 fev. 2020.

LAKS, D. et al. Avaliação da sobrevida de crianças com leucemia linfocítica aguda tratadas com o protocolo Berlim-Frankfurt-Munique. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 2, p. 149–158, 2003.

LIN, K. et al. Epidemiological characteristics of leukemia in China, 2005–2017: a log-linear regression and age-period-cohort analysis. **BMC Public Health**, v. 23, n. 1, p. 1–12, 1 dez. 2023.

LUÍSA, C.: et al. Perfil clínico-epidemiológico de crianças e adolescentes em tratamento oncológico. **Ciência & Saúde**, v. 12, n. 1, p. e31421, 1 mar. 2019.

MEJÍA-ARANGURÉ, J. M. Molecular epidemiology of acute leukemia in children: causal model, interaction of three factors-susceptibility, environmental exposure and vulnerability period. **Boletín medico del Hospital Infantil de Mexico**, v. 73, n. 1, p. 55–63, 1 jan. 2016.

MELO DOS SANTOS, M. et al. Official Publication of the Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein ■ Authors. [s.d.].

NASCIMENTO, A. S. M. et al. Câncer infantojuvenil: perfil dos pacientes atendidos na unidade de alta complexidade em oncologia (Unacon) em Rio Branco - Acre, Brasil, no ano de 2017. **Arq. ciências saúde UNIPAR**, v. 24, n. 1, p. 35–39, 5 maio 2020.

PIETERS, R. et al. Outcome of Infants Younger Than 1 Year With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With the Interfant-06 Protocol: Results From an International Phase III Randomized Study. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 37, n. 25, p. 2246–2256, 1 set. 2019.

PUI, C. H. et al. **Global efforts toward the cure of childhood acute lymphoblastic leukaemia. The Lancet Child and Adolescent Health** Elsevier B.V., 1 jun. 2018.

QUIROZ, E. et al. The emerging story of acute lymphoblastic leukemia among the Latin American population – biological and clinical implications. **Blood Reviews**, v. 33, p. 98–105, 2019.

Região Norte - estimativa dos casos novos — Instituto Nacional de Câncer - INCA. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/regiao/norte>>. Acesso em: 7 fev. 2023.

RODGERS, C. C. et al. Childhood Cancer Symptom Cluster: Leukemia and Health-Related Quality of Life. **Oncology nursing forum**, v. 46, n. 2, p. 228, 3 mar. 2019.

SAYGIN, C. et al. Measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia: methods and clinical context in adult patients. **Haematologica**, v. 107, n. 12, p. 2783–2793, 1 dez. 2022.

SILVA, A. L. et al. Acute lymphoid and myeloid leukemia in a Brazilian Amazon population: Epidemiology and predictors of comorbidity and deaths. **PLoS ONE**, v. 14, n. 8, 1 ago. 2019.

SILVA, G. M.; LEÃO, L. T. DE S. O paradoxo da mistura: identidades, desigualdades e percepção de discriminação entre brasileiros pardos. **Revista Brasileira de Ciências Sociais**, v. 27, n. 80, p. 117–133, 2012.

ŚLIFIRCZYK, A. et al. Nursing care of a child with acute lymphoblastic leukemia. **Progress in Health Sciences**, v. 8(2), n. 2, p. 168–173, 31 dez. 2018.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

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

VASSOLER, B.; TEODORO, L. PRINCIPAIS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 42, p. 176, 1 nov. 2020.

VICENTE, J. et al. Exposição a agrotóxicos e a leucemia linfocítica aguda em criança: uma revisão de escopo. **Ciênc. cuid. saúde**, v. 19, p. e50017–e50017, 10 dez. 2020.

WILD CP, W. E. **World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention**. [s.l.] IARC, 2020. v. 199

WORLD HEALTH ORGANIZATION INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention**. [s.l.] IARC, 2020. v. 199

XABREGAS, L. A. et al. Association of Toll-like receptors polymorphisms with the risk of acute lymphoblastic leukemia in the Brazilian Amazon. 123DC.

XIAOLILUO; YALINGZHANG; QIURONGCHEN. Alternative Therapies In Health And Medicine - A Peer-Reviewed Journal. **Altern Ther Health Med.**, p. 80–85, 28 jan. 2022.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo ampliou a compreensão do perfil epidemiológico dos pacientes com LLA diagnosticados na Fundação HEMOAM, oferecendo uma visão mais completa desse relevante dessa população com doenças onco-hematológicas na região Amazônica. A intenção do estudo foi promover informações detalhadas sobre os pacientes para fomentar iniciativas que visem aperfeiçoar tanto o diagnóstico quanto o tratamento, com o propósito de elevar a qualidade de vida dos indivíduos afetados por LLA, ano após ano. Portanto, recomendamos a condução de novas pesquisas epidemiológicas e clínicas tanto na capital quanto nos municípios do interior do Amazonas, com o objetivo de registrar casos não anteriormente reportados, aperfeiçoar o

registro de dados sociodemográficos e clínicos, desenvolver diretrizes clínicas mais precisas e identificar fatores de risco associados ao desenvolvimento da leucemia na região norte.

7 REFERÊNCIAS

ABBOUD, M. R.; GHANEM, K.; MUWAKKIT, S. Acute lymphoblastic leukemia in low and middleincome countries: Disease characteristics and treatment results. **Current Opinion in Oncology**, v. 26, n. 6, p. 650–655, 2014.

ABIR, W. H. et al. Explainable AI in Diagnosing and Anticipating Leukemia Using Transfer Learning Method. **Computational Intelligence and Neuroscience**, v. 2022, 2022.

ABREU, G. M.; DE SOUSA, S. C.; GOMES, E. V. Leucemia Linfóide e Mieloide: Uma breve revisão narrativa / Lymphoid and Myeloid Leukemia: A brief narrative review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 8, p. 80666–80681, 13 ago. 2021.

AMRA, N. K. et al. Minimal residual disease program for acute lymphoblastic leukemia at Dhahran Health Center. **Journal of Applied Hematology**, v. 7, n. 1, p. 17, 2016.

ARBER, D. A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**, v. 127, n. 20, p. 2391–2405, 19 maio 2016.

AZEVEDO SILVA, F. Avaliação epidemiológica das leucemias linfoblásticas em crianças brasileiras e implicação de infecções na sua patogênese. [s.d.].

BAEKER BISPO, J. A.; PINHEIRO, P. S.; KOBETZ, E. K. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 10, n. 6, 1 jun. 2020a.

BAEKER BISPO, J. A.; PINHEIRO, P. S.; KOBETZ, E. K. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 10, n. 6, 1 jun. 2020b.

BASSODIAS, P. et al. Apresentação Atípica de Leucemia Linfóide Aguda em Criança: Relato de Caso. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 65, n. 4, 16 dez. 2019.

BENE, M. C. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). **Leukemia**, v. 9, n. 10, p. 1783–1786, 1 out. 1995.

BRANDALISE, S.; PINHEIRO, V.; LEE, M. **Protocolo de Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda da Criança e do Adolescente GBTLI LLA-2009**. [s.l.: s.n.].

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, nov. 2018.

CAO, B. et al. Articles Effect on longevity of one-third reduction in premature mortality from non-communicable diseases by 2030: a global analysis of the Sustainable Development Goal health target. **The Lancet Global Health**, v. 6, p. e1288–e1296, 2018.

CAVALCANTE, M. S.; ROSA, I. S. S.; TORRES, F. Leucemia linfóide aguda e seus principais conceitos. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 8, n. 2, p. 151–164, 15 dez. 2017.

CERNAN, M.; SZOTKOWSKI, T.; PIKALOVA, Z. Mixed-phenotype acute leukemia: state-of-the-art of the diagnosis, classification and treatment. <http://biomed.papers.upol.cz/doi/10.5507/bp.2017.013.html>, v. 161, n. 3, p. 234–241, 1 set. 2017.

CHANG, J. S. et al. Profound Deficit of IL10 at Birth in Children Who Develop Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. [s.d.].

CHARLES, N. J.; BOYER, D. F. Mixed-Phenotype Acute Leukemia: Diagnostic Criteria and Pitfalls. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 141, n. 11, p. 1462–1468, 1 nov. 2017.

CHIARETTI, S.; ZINI, G.; BASSAN, R. Diagnosis and Subclassification of Acute Lymphoblastic Leukemia. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 6, n. 1, p. 2014073, 2014.

CRUMP, C. et al. Perinatal and familial risk factors for acute lymphoblastic leukemia in a Swedish national cohort. **Cancer**, v. 121, n. 7, p. 1040–1047, 1 abr. 2015.

CUÉLLAR-MENDOZA, M. E. et al. Aberrant immunophenotypes in acute lymphoblastic leukemia. **Boletín Médico del Hospital Infantil de México**, v. 77, n. 6, p. 287–292, 1 nov. 2020.

DA COSTA SALINA, T. D. et al. Role of peripheral blood minimum residual disease at day 8 of induction therapy in high-risk pediatric patients with acute lymphocytic leukemia. **Scientific Reports**, v. 6, 16 ago. 2016.

DE SOUSA SILVA, K. A. Impacto da variação de fatores de estratificação de risco entre os protocolos de tratamento de leucemias linfóides agudas da infância. 2018.

DUGAS, M. et al. German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL): recruitment in comparison to ALL incidence and its impact on study results. **Annals of Hematology**, v. 82, n. 2, p. 83–87, 2003.

EZZAT, S. et al. Environmental, maternal, and reproductive risk factors for childhood acute lymphoblastic leukemia in Egypt: A case-control study. **BMC Cancer**, v. 16, n. 1, p. 1–7, 20 ago. 2016.

FUJITA, T. C. et al. Acute lymphoid leukemia etiopathogenesis. **Molecular biology reports**, v. 48, n. 1, p. 817–822, 1 jan. 2021.

GÖKBUGET, N.; HOELZER, D. Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. **Hematology**, v. 2006, n. 1, p. 133–141, 1 jan. 2006.

HOCKENBERRY, M. J. et al. Symptom Trajectories in Children Receiving Treatment for Leukemia: A Latent Class Growth Analysis With Multitrajectory Modeling. **Journal of pain and symptom management**, v. 54, n. 1, p. 1–8, 1 jul. 2017a.

HOCKENBERRY, M. J. et al. Symptom Trajectories in Children Receiving Treatment for Leukemia: A Latent Class Growth Analysis with Multitrajectory Modeling. **Journal of pain and symptom management**, v. 54, n. 1, p. 1, 1 jul. 2017b.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H.; PETIT, J. E. Fundamentos em hematologia. p. 401, 2007.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. **Atlas On-line de Mortalidade: Taxas de mortalidade por LEUCEMIA, brutas e ajustadas por idade, pelas populações mundial e brasileira de 2010, por 100.000 homens e mulheres, Amazonas e Manaus, no ano de 2020.** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml#panelResultado>>. Acesso em: 7 fev. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: [s.n.].

JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil .** [s.l: s.n.].

JULIO ALEJANDRO PEÑA et al. Complicações associadas e análise de sobrevivência de crianças com leucemias agudas tratadas com o protocolo BFM-95. **Univ. Salud**, v. 16, n. 1, jan. 2014.

KAR, Y. D.; ÖZDEMİR, Z. C.; BÖR, Ö. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. **Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi**, v. 52, n. 4, p. 213, 1 dez. 2017.

KHAN, M.; SIDDIQI, R.; NAQVI, K. An update on classification, genetics, and clinical approach to mixed phenotype acute leukemia (MPAL). **Annals of Hematology** 2018 **97:6**, v. 97, n. 6, p. 945–953, 15 mar. 2018.

KRUSE, A. et al. Minimal Residual Disease Detection in Acute Lymphoblastic Leukemia. **International Journal of Molecular Sciences** 2020, **Vol. 21, Page 1054**, v. 21, n. 3, p. 1054, 5 fev. 2020.

LAKS, D. et al. Avaliação da sobrevida de crianças com leucemia linfocítica aguda tratadas com o protocolo Berlim-Frankfurt-Munique. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 2, p. 149–158, 2003.

LIN, K. et al. Epidemiological characteristics of leukemia in China, 2005–2017: a log-linear regression and age-period-cohort analysis. **BMC Public Health**, v. 23, n. 1, p. 1–12, 1 dez. 2023.

LUÍSA, C.: et al. Perfil clínico-epidemiológico de crianças e adolescentes em tratamento oncológico. **Ciência & Saúde**, v. 12, n. 1, p. e31421, 1 mar. 2019.

MEJÍA-ARANGURÉ, J. M. Molecular epidemiology of acute leukemia in children: causal model, interaction of three factors-susceptibility, environmental exposure and vulnerability period. **Boletín medico del Hospital Infantil de Mexico**, v. 73, n. 1, p. 55–63, 1 jan. 2016.

MELO DOS SANTOS, M. et al. Official Publication of the Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein ■ Authors. [s.d.].

NASCIMENTO, A. S. M. et al. Câncer infantojuvenil: perfil dos pacientes atendidos na unidade de alta complexidade em oncologia (Unacon) em Rio Branco - Acre, Brasil, no ano de 2017. **Arq. ciências saúde UNIPAR**, v. 24, n. 1, p. 35–39, 5 maio 2020.

PIETERS, R. et al. Outcome of Infants Younger Than 1 Year With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With the Interfant-06 Protocol: Results From an International Phase III Randomized Study. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 37, n. 25, p. 2246–2256, 1 set. 2019.

PUI, C. H. et al. **Global efforts toward the cure of childhood acute lymphoblastic leukaemia. The Lancet Child and Adolescent Health** Elsevier B.V., , 1 jun. 2018.

QUIROZ, E. et al. The emerging story of acute lymphoblastic leukemia among the Latin American population – biological and clinical implications. **Blood Reviews**, v. 33, p. 98–105, 2019.

Região Norte - estimativa dos casos novos — Instituto Nacional de Câncer - INCA. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/regiao/norte>>. Acesso em: 7 fev. 2023.

RODGERS, C. C. et al. Childhood Cancer Symptom Cluster: Leukemia and Health-Related Quality of Life. **Oncology nursing forum**, v. 46, n. 2, p. 228, 3 mar. 2019.

SAYGIN, C. et al. Measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia: methods and clinical context in adult patients. **Haematologica**, v. 107, n. 12, p. 2783–2793, 1 dez. 2022.

SILVA, A. L. et al. Acute lymphoid and myeloid leukemia in a Brazilian Amazon population: Epidemiology and predictors of comorbidity and deaths. **PLoS ONE**, v. 14, n. 8, 1 ago. 2019.

SILVA, G. M.; LEÃO, L. T. DE S. O paradoxo da mistura: identidades, desigualdades e percepção de discriminação entre brasileiros pardos. **Revista Brasileira de Ciências Sociais**, v. 27, n. 80, p. 117–133, 2012.

ŚLIFIRCZYK, A. et al. Nursing care of a child with acute lymphoblastic leukemia. **Progress in Health Sciences**, v. 8(2), n. 2, p. 168–173, 31 dez. 2018.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

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

VASSOLER, B.; TEODORO, L. PRINCIPAIS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 42, p. 176, 1 nov. 2020.

VICENTE, J. et al. Exposição a agrotóxicos e a leucemia linfocítica aguda em criança: uma revisão de escopo. **Ciênc. cuid. saúde**, v. 19, p. e50017–e50017, 10 dez. 2020.

WILD CP, W. E. **World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention**. [s.l.] IARC, 2020. v. 199

WORLD HEALTH ORGANIZATION INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention**. [s.l.] IARC, 2020. v. 199

XABREGAS, L. A. et al. Association of Toll-like receptors polymorphisms with the risk of acute lymphoblastic leukemia in the Brazilian Amazon. 123DC.

XIAOLILUO; YALINGZHANG; QIURONG CHEN. Alternative Therapies In Health And Medicine - A Peer-Reviewed Journal. **Altern Ther Health Med.**, p. 80–85, 28 jan. 2022.

8 ANEXOS

Anexo I- Carta de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação HEMOAM.

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Biomarcadores celulares e moleculares envolvidos na resposta imunológica de pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda: Novas abordagens aplicadas ao diagnóstico, prognóstico e terapêutica

Pesquisador: Allyson Guimarães da Costa

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 51257921.2.0000.0009

Instituição Proponente: Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - HEMOAM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.982.395

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional, do tipo longitudinal, retrospectivo e prospectivo para avaliação dos componentes celulares e moleculares envolvidos na resposta imunológica de pacientes com LLA, durante a terapia de indução da remissão e terapia de consolidação da remissão dos protocolos de tratamento. As amostras serão coletadas na Fundação HEMOAM, durante os procedimentos de rotina dos pacientes. As coletas ocorrerão em 4 momentos da quimioterapia de remissão, referidos como: diagnóstico (D0), dia 15 da terapia de indução da remissão (D15), final da terapia de indução da remissão (D35) e no dia 84 da terapia de consolidação da remissão (D84) dos protocolos de tratamento, sendo coletados 2 mL de MO e 3mL de SP em tubos com sistema a vácuo, contendo anticoagulante EDTA (Ethylenediaminetetraacetic) pela Equipe Médica da Fundação HEMOAM. Serão incluídas no estudo 158 amostras de DNA e plasma de pacientes com LLA criopreservadas e 203 amostras de DNA e plasma de doadores de sangue. A identificação de biomarcadores imunológicos como instrumento preditivo de prognóstico e resposta terapêutica fornecerá meios para identificar os pacientes que apresentarão uma boa resposta à quimioterapia ou a ausência dela, indicando neste último caso, a necessidade de intervenções terapêuticas alternativas ou mais assertivas de maneira antecipada, diminuindo a duração da exposição a terapias ineficazes e potencialmente tóxicas, o que proporcionará melhores resultados e maior qualidade de vida aos pacientes.

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)
Bairro: Chapada **CEP:** 69.050-002
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cep@hemoam.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 4.982.395

Instituição e Infraestrutura	utura_coparticipante_FIOCRUZ_Minas.pdf	09:05:04	da Costa	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	30/08/2021 08:57:08	Allyson Guimarães da Costa	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	30/08/2021 08:56:55	Allyson Guimarães da Costa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MANAUS, 17 de Setembro de 2021

Assinado por:

SONIA REJANE DE SENNA FRANTZ
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)
Bairro: Chapada **CEP:** 69.050-002
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cep@hemoam.am.gov.br

Anexo II- Equipe de projeto

Nome	Instituição	Formação Acadêmica	Função no projeto
Isabelle Vasconcelos de Sousa	UFAM/HEMOAM	Enfermeira	Mestranda
Allyson Guimarães da Costa	UFAM/HEMOAM	Enfermeiro	Orientador
Beatriz Silva Oliveira	UFAM	Bolsista PIBIC	Colaboradora
Estela Yasmin Coelho de Oliveira	HEMOAM	Bolsista IC	Colaboradora
Fábio Magalhães da Gama	FIOCRUZ Minas / HEMOAM	Biomédico	Colaborador
Joey Ramone Ferreira Fonseca	HEMOAM	Bolsista IC	Colaborador
Julia Goes de Souza Guedini	HEMOAM	Bolsista IC	Colaboradora
Julia dos Santos Moraes	HEMOAM	Biomédica	Colaboradora
Juniel Assis Crespo Neto	HEMOAM	Bolsista IC	Colaborador
Mateus de Souza Barros	UFAM/HEMOAM	Biomédico	Colaborador
Vitória Giovanna Rodrigues dos Santos	HEMOAM	Bolsista IC	Colaboradora

ANEXO III- Ata da Sessão de Defesa de Dissertação de Mestrado em Enfermagem



Ministério da Educação
Universidade Federal do Amazonas
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem

ATA DA SESSÃO DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM ENFERMAGEM

Às quatorze horas do dia três do mês de novembro do ano de dois mil e vinte e três, foi realizada a sessão pública de defesa de dissertação de mestrado, na sala virtual Google Meet, sendo instalada a banca de defesa de Dissertação de Mestrado em Enfermagem para Julgamento do estudo desenvolvido pela discente **Isabelle Vasconcelos de Sousa**, regularmente matriculada no Programa de Pós-Graduação em Enfermagem (PPGENF) da Universidade do Estado do Pará (UEPA) em Associação Ampla com a Universidade Federal do Amazonas (UFAM), em nível de Mestrado Acadêmico, sob o número de matrícula 2210532. Iniciando as atividades o Prof. Dr. Allyson Guimarães da Costa - (UFAM), orientador e presidente da banca julgadora, abriu a sessão apresentando os demais examinadores: Prof. Dr. Daniel Barros de Castro - (FVS); Prof. Dr. Zilmar Augusto de Souza Filho - (UFAM). Após arguição e avaliação do material apresentado, relativo ao estudo intitulado: ***“Fatores de risco associados a comorbidades, recaída e óbito de pacientes com leucemia Linfoblástica aguda: Implicações para os cuidados de Enfermagem”***, durante a sessão os examinadores exararam seu parecer, a seguir:

Prof. Dr. Allyson Guimarães da Costa – Universidade Federal do Amazonas (UFAM) – Orientador/Presidente.

Parecer: **APROVADA**

Prof. Dr. Daniel Barros de Castro - Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas (FVS) – Membro titular externo.

Parecer: **APROVADA**

Prof. Dr. Zilmar Augusto de Souza Filho - Universidade Federal do Amazonas (UFAM) – Membro titular interno.

Parecer: **APROVADA**

Parecer Final: APROVADA

A discente fica ciente que a concessão do referido título está condicionada as prerrogativas do artigo 75 do Regimento Interno do PPGENF UEPA/UFAM, em destaque a) Ter integralização dos créditos curriculares; b) Estar em dia com suas obrigações na unidade acadêmica; Bem como, a entrega da versão final da dissertação em conformidade com as normas exigidas estabelecidas pelo PPGENF UEPA/UFAM e PROPESP/UFAM; c) atender ao requisito de publicação de manuscrito estabelecido pelo programa; d) atender as recomendações/sugestões desta banca examinadora além da entrega da documentação necessária para elaboração do Diploma.



Documento assinado eletronicamente por **Zilmar Augusto de Souza Filho, Professor do Magistério Superior**, em 03/11/2023, às 16:33, conforme horário oficial de Manaus, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Barros de Castro, Usuário Externo**, em 03/11/2023, às 16:35, conforme horário oficial de Manaus, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Allyson Guimarães da Costa, Professor do Magistério Superior**, em 03/11/2023, às 16:42, conforme horário oficial de Manaus, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Isabelle Vasconcelos de Sousa, Usuário Externo**, em 08/11/2023, às 11:47, conforme horário oficial de Manaus, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufam.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1752421** e o código CRC **0BC2E34E**.

Rua Terezina - Bairro Adrianópolis nº 495 - Telefone: (92) 3305-1181 / Ramal 2050
CEP 69057-070, Manaus/AM, ppgenf@ufam.edu.br

Referência: Processo nº 23105.025168/2020-15

SEI nº 1752421

ANEXO IV- Evaluation of immunophenotypic markers using flow cytometry for classification of Acute Lymphoblastic Leukemia subtypes in Amazonas state, Brazil



7TH INTERNATIONAL
SYMPOSIUM ON
IMMUNOLOGY AND
HEMATOLOGY

ISIH033

EVALUATION OF IMMUNOPHENOTYPIC MARKERS USING FLOW CYTOMETRY FOR CLASSIFICATION OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA SUBTYPES IN AMAZONAS STATE, BRAZIL

Isabelle Vasconcelos de Sousa^{1,2,3}; Claudio Lucas dos Santos Catão^{1,4*}; Julia Goes de Souza Guedini¹; Júlia dos Santos Moares¹; Estela Yasmin Coelho de Oliveira¹; Samuel Jorge Amorim Oliveira da Silva¹; Vitória Giovanna Rodrigues dos Santos¹; Beatriz Silva Oliveira^{1,3}; Fábio Magalhães-Gama^{1,6} & Allyson Guimarães da Costa^{1,2,3,4,5}

¹ Diretoria de Ensino e Pesquisa, Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brazil.

² Programa de Pós-Graduação em Enfermagem em ampla associação Universidade do Estado do Pará (UEPA) / Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brazil.

³ Escola de Enfermagem de Manaus, UFAM, Manaus, AM, Brazil.

⁴ Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brazil.

⁵ Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, UFAM, Manaus, AM, Brazil.

⁶ Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Instituto René Rachou - Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) Minas, Belo Horizonte, MG, Brazil.

Background: The classification of leukemias is of great importance in therapy, and the classification of the subtype directly influences the clinical and therapeutic management. Flow cytometry allows the immunological identification of surface, cytoplasmic and nuclear antigens, thus enabling the detection of the affected lineage, the stage of maturation and the abnormal antigens expressed by the leukemic cells. As such, the objective of this study was to analyze the subtypes of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and the markers detected through flow cytometry performed on samples from patients treated at Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM). **Methods:** A cross-sectional study was carried out from 2016 to 2021. The population consisted of patients treated at HEMOAM with a diagnosis of ALL. Data were obtained from medical records of the Medical and Statistical Care Sector, tabulated and analyzed using Microsoft Excel. **Results:** We identified 484 cases of ALL diagnosed in the years studied. The most common subtype observed through immunophenotypic markers was lineage B, with 89.90% (436) of the cases. From its subdivision, 412 (84.95%) of the cases corresponded to intermediate/common B-ALL, followed by 11 (2.27%) cases of Pro-B-ALL, 7 (1.44%) of Pre-B-ALL, 3 (0.62%) of Mature B-ALL and 3 (0.62%) cases of common B-ALL Philadelphia⁺. Lineage T had the lowest occurrence among the data found, with only 43 (8.87%). When subdivided, we observed 26 (5.36%) T-ALL cases for which subdivision data were not found, 8 (1.65%) cortical T-ALL cases, 6 (1.24%) cases of Early T ALL and 3 (0.62%) cases of Medullary T-ALL. No cases of Pro-T and Pre-T ALL were observed. However, 5 (1.03%) cases of acute biphenotypic leukemia were detected. **Conclusion:** The identification of ALL subtypes, such as common B-ALL Philadelphia⁺ and Early T-ALL, proved to be important for initial stratification and for defining the clinical management to be used because these subtypes have a worse prognosis, with greater chances of having positive measurable residual disease at the end of remission chemotherapy.

Keywords: B-ALL; T-ALL; acute biphenotypic leukemia; immunophenotyping; flow cytometry.

Financial Support: CNPQ, CAPES and FAPEAM.