

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

192P

LEUCOSES NA INFÂNCIA:

ESTUDO DE 36 CASOS

AUTORES:

CARLA DE SOUZA MARQUES DA SILVA
DENISE RAQUEL NEMES SCHWAB
EDVALDO FORTKAMP

DOUTORANDOS - 11a. FASE DO CURSO DE MEDICINA DA UFSC.

FLORIANÓPOLIS, 06 DE JUNHO DE 1983.

Í N D I C E

	Pág.
- RESUMO	1
- INTRODUÇÃO	2
- CASUÍSTICA	3
- RESULTADOS	4
- DISCUSSÃO	10
- CONCLUSÕES	16
- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17

R E S U M O

Os autores realizaram um levantamento retrospectivo de 36 casos de crianças portadoras de leucemia internadas no Hospital Infantil Joana de Gusmão de Florianópolis, no período compreendido entre setembro de 1979 e fevereiro de 1983. No estudo foram encontradas leucoses linfóide e mielóide, tendo sido estas analisadas em relação a idade, sexo, raça, sinais e sintomas mais frequentes, intercorrências clínicas, tratamento instituído e condições de alta hospitalar.

Concluem que houve uma discreta predominância da incidência nos meninos (1,12:1), que a faixa etária mais acometida foi a de 2 a 10 anos para a leucose linfóide e de 0 (zero) a 2 anos para a mielóide, e que a leucose linfóide predominou sobre a mielóide (3,6:1). Os sintomas mais comuns foram: palidez cutâneo-mucosa, febre, adenomegalia, esplenomegalia, hepatomegalia, anorexia, emagrecimento, astenia, equimoses e petéquias. A complicação mais frequente foi a broncopneumonia. O tratamento empregado foi a quimioterapia, acrescida de tratamento de suporte. O maior número de óbitos deu-se proporcionalmente na leucemia mielóide.

I N T R O D U Ç Ã O

As leucemias são as neoplasias malignas mais frequentes na infância, sendo por esta razão objeto de extensos estudos para estabelecer um diagnóstico precoce e uma terapêutica eficaz.

Por ser doença sistêmica com múltiplas manifestações, a leucemia, em alguns casos, pode suscitar dúvida diagnóstica, retardando o início do tratamento. Em alguns casos, mesmo de posse do diagnóstico correto, não se dispõe de terapêutica efetiva.

O diagnóstico diferencial das leucoses compreende: febre reumática, artrite reumatóide, osteomielite aguda, endocardite bacteriana subaguda, tuberculose, linfomas com envolvimento medular, anemias aplásticas, síndrome de mononucleose infecciosa e púrpuras (9, 12, 15).

O presente trabalho tem como objetivo estudar as leucoses na infância quanto ao sexo, idade e cor, os sinais e sintomas mais comuns, as intercorrências clínicas mais frequentes, bem como a terapêutica instituída e as condições de alta hospitalar. Visa também despertar o interesse dos profissionais de saúde quanto ao diagnóstico precoce e instituição da terapêutica apropriada.

C A S U Í S T I C A

Foram levantados 36 casos de leucose em crianças do Hospital Infantil Joana de Gusmão no período de setembro de 1979 a fevereiro de 1983.

Os prontuários foram analisados quanto à incidência por sexo, cor, idade, sintomatologia apresentada, intercorrências clínicas, tempo entre o aparecimento dos sintomas e a primeira consulta, classificação citológica, frequência de internações, condições de alta hospitalar e procedimento em cada caso.

O critério utilizado como diagnóstico definitivo do tipo de leucose foi o resultado do exame citológico de medula óssea. Os casos de leucose em que este resultado não constava nos prontuários foram considerados como não-especificados. Para facilitar a análise de casos, adotou-se o critério de Murahovschi, classificando-se as leucoses em linfóide e mielóide⁽¹²⁾. Desta forma, foram encontrados 22 casos de leucose linfóide, 6 casos de leucose mielóide e 8 casos de leucose não-especificada.

Não foram analisados procedimentos diagnósticos e esquemas quimioterápicos empregados, sendo considerada apenas a utilização ou não de citostáticos.

As manifestações e intercorrências clínicas foram obtidas da análise da evolução registrada nos prontuários, nas diversas internações.

As condições de alta hospitalar foram obtidas do registro da última internação e classificadas como alta melhorada, alta inalterada e óbito. Não foi realizada a análise do acompanhamento ambulatorial dos pacientes.

R E S U L T A D O S

No estudo realizado foram encontrados 22 casos de leucemia linfóide, 6 casos de leucose mielóide, dos quais 2 casos eram leucose promielocítica, 2 casos leucose mieloblástica aguda e 2 casos mielóide crônica. Em 8 casos não foi mencionada a classificação citológica da leucemia (Gráf. 1).

O número de pacientes do sexo feminino e do sexo masculino foi idêntico para a leucemia linfóide. Na leucose mielóide, houve predomínio do sexo masculino (5:1). Em relação aos casos não-especificados, foram encontrados 3 pacientes do sexo masculino e cinco de sexo feminino (Gráf. 2).

Quanto à cor, foram encontrados apenas 2 casos em que os pacientes eram de raça negra, um dos quais no grupo da leucemia linfóide e outro no grupo da leucose mielóide. Todos os demais pacientes eram da raça branca (Gráf. 3).

Observando-se a faixa etária, o maior número de pacientes encontrava-se entre as faixas de 2 a 4 anos e de 6 a 8 anos na leucemia linfóide. (Tab. 1)

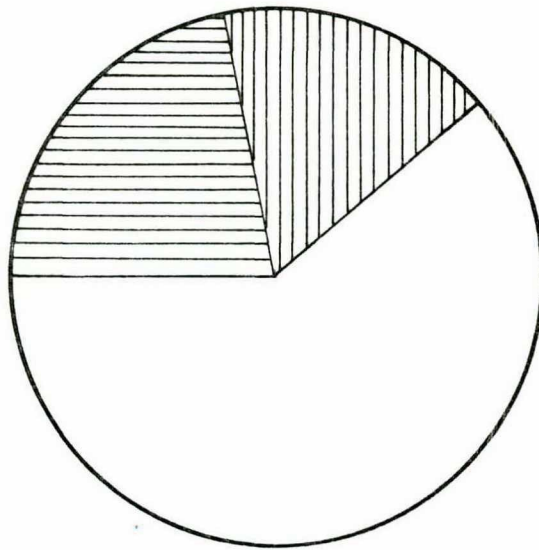
TAB. 1 : Incidência das leucemias por faixa etária.

(HIJG - setembro de 1979 a fevereiro de 1983)

idade em anos	TIPOS DE LEUCEMIA		
	linfóides	mielóides	não-especificadas
0 -> 2	-	4	1
2 -> 4	6	1	2
4 -> 6	2	1	3
6 -> 8	6	-	-
8 -> 10	5	-	1
10 -> 12	2	-	-
12 -> 14	1	-	1
TOTAL	22	6	8

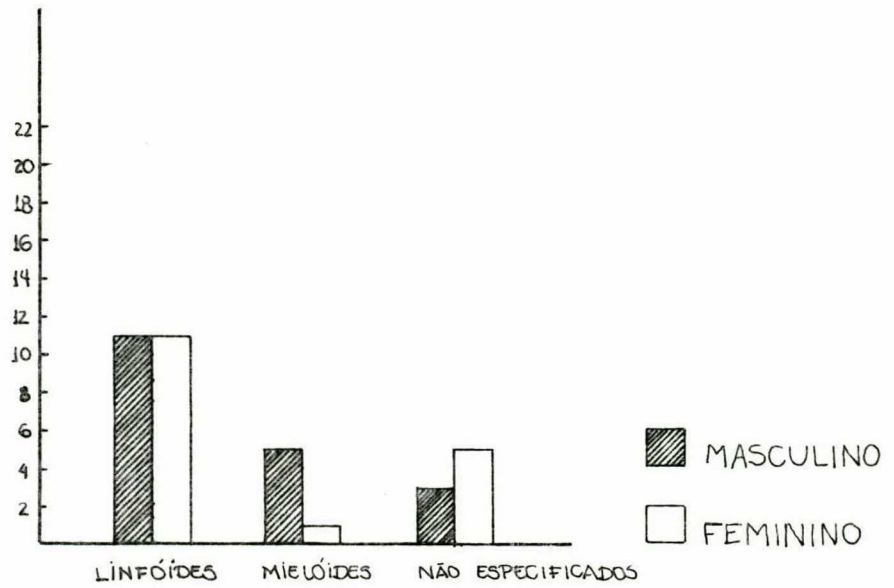
O tempo decorrido entre o aparecimento dos sinais e sintomas e a primeira consulta foi variável (de uma semana a 60 meses). Na leucemia linfóide, a maioria das crianças

GRÁFICO 1 - INCIDÊNCIA DAS LEUCEMIAS QUANTO AO GRUPO CITOLÓGICO.
(HIJG - SET/79 A FEV/83)

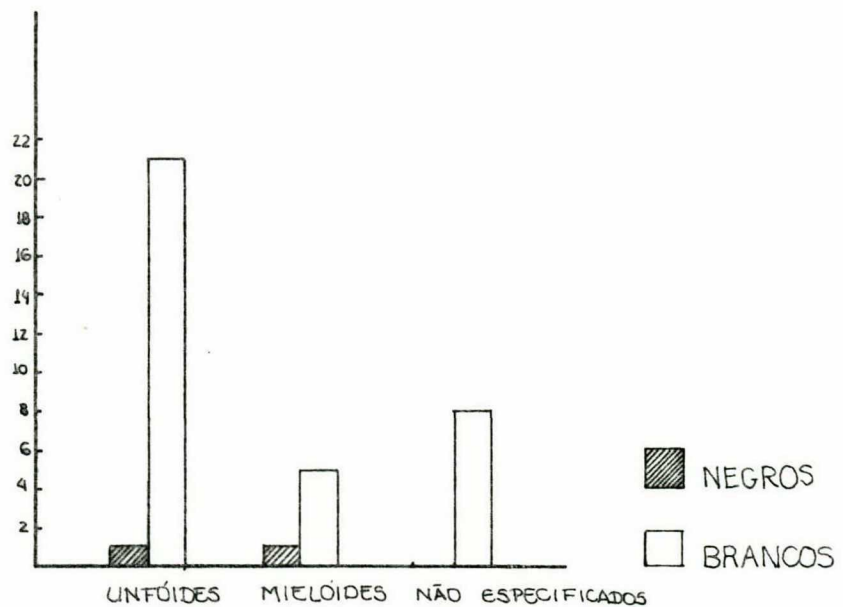


□	LINFÓIDES	22
▨	MIELÓIDES	6
▧	NÃO - ESPECIFICADOS	8

Graf. 2 - Incidência das leucemias na infância quanto ao sexo dos pacientes (HIJG set. 1979 a fev. 1983).



Gráf. 3 - Incidência das leucemias na infância quanto à cor dos pacientes (HIJG set. 1979 a fev. 1983).



foi levada à consulta nos primeiros 4 meses de início dos sintomas. Em relação à leucose mielóide, 5 pacientes procuraram o Hospital Infantil 2 meses após o início do quadro. Na amostragem que compreende a leucose não-especificada, a maioria dos pacientes foi levada à consulta até o primeiro mês da vigência dos sinais e sintomas (6 pacientes). (Tab. 2)

TAB. 2 : Leucoses na infância: tempo decorrido entre o aparecimento dos sintomas e a primeira consulta médica. (HIJG - set. 1979 a fev. de 1983)

Tempo em meses	TIPOS DE LEUCEMIA		
	linfóides	mielóides	não-especificadas
0 -> 1	7	1	6
1 -> 2	4	5	1
2 -> 3	1	-	-
3 -> 4	4	-	1
4 -> 5	-	-	-
5 -> 6	1	-	-
6 -> 12	2	-	-
12 -> 60	2	-	-
não mencionado	1	-	-
Total	22	6	8

No que concerne ao número de internações, 20 pacientes tiveram apenas uma internação, sendo que do total apenas 2 pacientes foram internados por 4 vezes. (Tab. 3)

TAB. 3 : Leucemias na infância: Número de internações. (HIJG - setembro de 1979 a fevereiro de 1983)

nº de internações	TIPOS DE LEUCEMIA			
	linfóide	mielóide	não-especificadas	total
1	8	5	6	20
2	7	-	-	7
3	4	1	2	7
4	2	-	-	2
acima de 4	-	-	-	-

No que diz respeito à sintomatologia inicial, notou-se que os sintomas mais comuns, aparecendo nos diversos tipos de leucose foram: palidez cutâneo-mucosa (25 casos), febre (22 casos), adenomegalia (21 casos), esplenomegalia (19 casos), hepatomegalia (16 casos), anorexia (12 casos), emagrecimento (12 casos), astenia (9 casos) e equimoses e petéquias (8 casos). Outros sintomas foram: apatia, dor abdominal, dor em membros inferiores, gengivorragia, irritabilidade, artralgia, aumento de volume abdominal, vômitos, cefaléia, icterícia, hematoma, edema em membros, aumento de volume testicular, dores generalizadas pelo organismo, espistaxe, lesões em mucosa oral, sudorese, colúria, melena, monilíase oral, exoftalmia, hemorragia retiniana, hipertensão ocular e papiledema. (Tab.4)

Tab. 4 : Sinais e sintomas mais frequentes nas leucemias na infância (HIJG - set. de 1979 a fev. de 1983).

Sinais e Sintomas	tipos de leucemia			total
	linfóides	mielóides	não-especificadas	
palidez cutâneo-mucosa	12	6	7	25
febre	12	4	6	22
adenomegalia	15	3	3	21
esplenomegalia	10	5	4	19
hepatomegalia	9	4	3	16
anorexia	8	3	1	12
emagrecimento	8	2	2	12
astenia	7	-	2	9
equimose	7	-	1	8
petéquias	8	-	-	8

As principais intercorrências clínicas observadas durante os períodos de internação foram: broncopneumonia (10 casos), verminose (4 casos) e septicemia (3 casos). Outras menos frequentes constaram de: infecção de vias aéreas superiores, otite média aguda, varicela, síndrome diarreico agudo, monilíase oral, estomatite herpértiforme, faringite, escabiose, meningite, piodermite, celulite, abscesso, traqueobronquite, infecção urinária, amigdalite, glomerulonefrite difusa aguda, derrame pleural, hematêmese, melena, hemorragia intra-craniana, coagulação intravascular disseminada, insuficiência respiratória aguda, insuficiência cardíaca con

gestiva, convulsões e hipertensão endocraniana. (Tab. 5)

Tab. 5 : Intercorrências clínicas mais comuns nas leucemias da infância. (HIJG - set. de 1979 a fev. de 1983).

intercorrências	tipos de leucemia			total
	linfóides	mielóides	não-especificada	
Broncopneumonia	9	1	1	11
Verminose	4	-	-	4
Septicemia	2	1	-	3
outras	23	10	8	41
não intercorreram	2	-	4	6

O tratamento para a maioria dos pacientes foi a quimioterapia (22 pacientes com leucose linfóide, 5 com leucose mielóide e 5 com leucose não especificada). A radioterapia foi utilizada em apenas 3 casos (2 pacientes com leucose linfóide e um paciente com leucose não-especificada). As terapêuticas de suporte utilizadas foram antibioticoterapia, hemoterapia, hidratação e sintomáticos. (Tab. 6)

Tab. 6 : Conduta terapêutica empregada nas leucemias da infância (HIJG - set. 1979 a fev. 1983).

conduta	tipos de leucemia			total
	linfóide	mielóide	não-especificada	
QT	22	5	5	32
RT	2	-	1	3
outras	21	5	4	30

Quanto às condições de alta hospitalar, 17 pacientes deixaram o hospital melhorados, um paciente teve seu quadro inalterado e em relação a 2 pacientes não há registro da condição de alta hospitalar. Foram registrados 16 casos de óbito. (Tab. 7)

Tab. 7 : Leucoses na infância: condições de alta hospitalar
(HIJG - set. de 1979 a fev. de 1983).

tipos de leucose	condições de alta			
	óbitos	melhorados	inalterados	desconhecidos
linfóides	7	13	1	1
mielóides	4	2	-	-
não-especificadas	5	2	-	1
total	16	17	1	2

D I S C U S S Ã O

As leucemias constituem um grupo de manifestações neoplásicas do tecido hematopoiético, de etiologia desconhecida. Caracterizam-se por proliferação, maturação e liberação descontroladas e desorganizadas dos leucócitos e seus precursores, com tendências invasivas. A contagem leucocitária costuma estar alterada no sangue periférico, mas tal situação não é obrigatória (1,7,9,15).

Representam o grupo de doenças malignas mais frequentes na infância, com incidência aproximada de 4 novos casos por 100.000 hab./ano (12).

No estudo realizado, observou-se um discreto predomínio da incidência em meninos (1,12:1), o que se aproxima dos dados de incidência da literatura (1,2:1) (4,9).

Em relação à cor dos pacientes, as crianças brancas foram mais acometidas que as negras, verificando-se uma proporção de 17:1, incidência um pouco maior que os dados de bibliografia (6,10,20,21).

Quanto à incidência por faixa etária, o maior número de casos ocorre entre 2 e 6 anos, confirmando estatísticas de outros serviços, que citam esta faixa como pico de ocorrência (6,9,10,19,20). Especificamente, a maior incidência da doença entre 2 e 4 anos deve-se ao predomínio da leucose linfóide nesta idade (9,15). A leucemia mielóide mostrou, neste estudo, predomínio na faixa de 0 (zero) a 2 anos, divergindo das estatísticas encontradas por outros autores, muito variáveis (6,15,21).

Houve nítido predomínio da incidência de leucose linfóide sobre a mielóide (3,6:1), corroborando estas estatísticas já existentes^(1,6,9,12,15), que referem uma incidência de 75 a 85% daquela leucose na infância^(1,6,10,12).

Ao mencionar leucose linfóide na criança, subentende-se leucose linfóide aguda, visto que a forma crônica não é registrada em crianças⁽¹⁾. É denominada leucose aguda pelo alto grau de indiferenciação celular, não havendo relação com o tempo de evolução da doença⁽¹²⁾.

Murahovschi refere que "leucemia linfocitária aguda é qualquer leucemia não caracterizada por bastões de Auer e/ou diferenciação mielocítica, monocítica ou histiocítica definida".

O diagnóstico de certeza para qualquer tipo de leucose faz-se pelo mielograma e citoquímica^(1,12,15). Na criança, o melhor local para punção biópsia é a crista ilíaca posterior. Outras alternativas incluem a crista ilíaca ântero-superior, processo espinhoso, manúbrio esternal e a crista tibial anterior em lactentes⁽¹²⁾.

A classificação citológica tem sua importância definida, visto que a resposta ao tratamento e a duração esperada da sobrevida da criança com leucose aguda varia consideravelmente com os diferentes tipos de células. Deste modo, a leucose linfóide aguda (incluindo leucemia aguda por células indiferenciadas) difere consideravelmente em sua resposta à quimioterapia e na duração da sobrevida em relação a outros tipos⁽¹⁵⁾.

As leucemias mielóides respondem por uma proporção de 15 a 25% das leucoses da infância^(1,6,10,12).

A resposta à quimioterapia apresentada por este tipo de leucose não é tão satisfatória quanto a apresentada pela leucose linfóide^(1,6,9,15), e o tempo de sobrevida é muito mais curto^(1,6,15). Muitos pacientes portadores de leucose mielóide morrem durante o curso da doença, enquanto são submetidos à indução quimioterápica ou mesmo antes do início da terapia específica. Isto pode ocorrer devido ao efeitos de uma alta contagem de células leucocitárias, hiperuricemia, disfunção tubular renal e coagulação intravascular disseminada, devido à lise de células tumorais, infecção e hemorragia pela pancitopenia ou até mesmo pela toxicidade da quimioterapia. Daí a importância da compreensão da história natural da doença para antecipar as complicações e atuar o mais precocemente possível, tentando diminuir os riscos⁽⁶⁾.

A etiologia da leucemia linfóide é desconhecida, mas a leucemia mielóide tem sido relacionada com fatores tais como exposição à radiação, benzeno, etiologia viral (?), bem como a relação estreita com defeitos citogenéticos, tais como síndromes de Down e Bloom, anemia de Fanconi e trissomia D^(1,4,6,12,15,17).

O exame do sangue periférico fornece os primeiros dados para o diagnóstico de suspeita, que será confirmado pela punção da medula óssea, a qual revelará infiltração por blastos e, na maioria das vezes, hipoplasia da série eritrocítica (exceto na eritroleucemia). O achado de bastões de Auer caracteriza a leucose mielóide, mas estes nem sempre estão presentes.

Os sinais e sintomas da leucemia na infância, no início do quadro, são em geral característicos^(1,2,3,6,7,9,10,15,18,20,21). Segundo Hayhoe, a forma clássica compreende cefaléia, febre, palidez, fraqueza, dispnéia aos esforços, púrpura, dores ósseas, gengivite, às vezes hepato e esplenomegalia.

Podem ocorrer manifestações atípicas, como:

- início agudo, tipo infeccioso (em alguns casos, doença infecciosa da qual a criança não pareceu recuperar-se por completo);
- início com predominância de lesões orais;
- início com sintomas osteo-articulares;
- início com adenopatia;
- início com quadro dermatológico;
- início com acometimento de outros sistemas (SNC, olhos, ouvidos, digestivo e gênito-urinário)⁽¹²⁾.

O início da doença é normalmente insidioso e os sintomas locais podem mascarar um quadro sistêmico^(4,12,15).

Os pais mostram-se preocupados em alguns casos com a excessiva palidez e diminuição da atividade física do paciente⁽¹⁵⁾. Esses sintomas constituem manifestação da anemia, que pode se traduzir também por cefaléia, zumbidos, dispnéia, edema, insuficiência cardíaca congestiva^(1,15). São relativamente frequentes manifestações hemorrágicas do tipo gengivorragia, epistaxe, equimoses, melena, excessivo sangramento após extração dentária e hematúria. Manifestações menos usuais são hemorragias intracranianas ou intraoculares.

A febre é um sintoma frequente na leucose e em grande parte das vezes é manifestação de processo infeccioso localizado (pneumonia, otite média aguda, faringite, celulite, infecções dentárias, cutâneas, de vias urinárias ou mesmo gastroenterite) ou disseminado (sepsis). É necessário uma investigação adequada para não rotular qualquer manifestação febril como "febre leucêmica"^(1,15). A leucemia pode se manifestar inicialmente, ainda, como febre de origem obscura.

Outra manifestação muito frequente é a adenomegalia, que pode aparecer em 75% dos pacientes portadores de enfermidade leucêmica, de forma localizada ou generalizada, sendo às vezes o único sintoma no início do quadro^(1,12,15).

A hepato e esplenomegalia constituem ocorrência comum nas leucemias linfóide e mielóide, sendo mais frequente na primeira⁽¹²⁾. O grau de aumento dessas vísceras é variável.

Outro sintoma proeminente é a dor óssea, que se deve à infiltração leucêmica do periosteio e/ou da medula, podendo simular quadros reumatológicos tais como febre reumática, artrite reumatóide ou quadro de osteomielite aguda, havendo ou não lesões perceptíveis ao exame radiológico.

Na análise dos prontuários pesquisados, os achados sintomatológicos concordam com a bibliografia consultada e na maioria dos casos o quadro inicial correspondia à descrição clássica. Há referência de vários outros sintomas e sinais, também mencionados na literatura, de aparecimento infrequente, mas que devem ser valorizados, tais como dor em membros inferiores, aumento de volume testicular e exoftalmia, entre outros.

O tempo decorrido entre o aparecimento dos sinais e sintomas e a procura do médico varia, segundo alguns autores, de uma semana até vários meses^(6,15), e está relacionado com o tipo e a gravidade dos sinais e sintomas e o grau de preocupação dos pais do paciente. A duração média é de 6 semanas⁽¹⁵⁾. A Tab. 2 demonstra o tempo médio de procura de assistência médica nos casos levantados.

As complicações que cursam num quadro de leucoses devem-se à plaquetopenia, alteração nas séries leucocitária e eritrocitária e à toxicidade da quimioterapia^(6,12,15). As complicações mais frequentes mencionadas na literatura são: a leucostase, a trombocitopenia, hiperuricemia, insu-

ficiência renal, insuficiência cardíaca, infiltração testicular, infiltração de pele, visceral, infiltração do SNC com conseqüente hemorragia e até o aparecimento de outras neoplasias. Segundo alguns, a hemorragia intracraniana é complicação das mais frequentes. Outros autores dão ênfase às infecções, em especial às pulmonares^(5,6,8,10,11,13,15,16,20,21).

Neste estudo, a broncopneumonia e as infecções de vias aéreas superiores foram as complicações mais frequentes, seguidas da septicemia. A hemorragia intracraniana apareceu em 2 casos apenas, discordando de estudos já realizados^(6,7,15,22). Nos casos examinados, excluindo as complicações já mencionadas, não se percebeu predominância de mais de uma complicação, porém a ocorrência de várias manifestações (hematêmese, otite média aguda, monilíase oral, insuficiência respiratória, varicela, p.ex.) em um ou 2 casos. Não houve um padrão típico na apresentação das complicações, quando comparado com o apresentado por outros autores.

A terapêutica das leucoses compreende o tratamento de sustentação e a terapia específica. Esta última é composta pela quimioterapia complementada ou não pela radioterapia. A radioterapia é utilizada para prevenção ou tratamento de complicações ou como tratamento paliativo da dor e/ou melhora funcional, no caso de lesões ósseas e insuficiência renal secundária à infiltração leucêmica^(7,9,12,14,15).

Neste estudo, a quimioterapia não foi empregada em 3 casos, porque os pacientes foram a óbito antes do início do tratamento (2 por septicemia e um por hemorragia). A radioterapia foi realizada em 3 casos, devido à infiltração do SNC. A terapia de suporte foi utilizada para corrigir os efeitos deletérios da quimioterapia e tratar as intercorrências clínicas.

Quanto ao número de internações, observou-se uma predominância de retorno ao serviço por parte dos pacientes com diagnóstico de leucemia linfóide, o que se pode dever ao menor número de óbitos ou aos melhores resultados da terapêutica. Quanto aos portadores de leucemia mielóide, a maior parte teve apenas uma internação, ocorrência compreensível devido ao elevado número de óbitos por estes apresentados. Isto está de acordo com a bibliografia clássica sobre o assunto, que aponta uma maior sobrevida para a leucemia linfóide, dando assim condições para que o paciente retorne ao hospital por complicações ou para completar ciclos de quimioterapia. Tal situação é corroborada pelo presente estudo, que revelou

um número elevado de casos melhorados na leucemia linfóide, tendo ocorrido proporcionalmente nesta leucose um menor número de óbitos quando confrontada com óbitos devidos à leucemia mielóide. Porém, se forem considerados todos os tipos de leucemia, percebe-se que a proporção entre óbitos e melhoras é quase a mesma, com discreta predominância das melhoras, o que se faz às custas do número elevado de óbitos da leucemia mielóide e leucose não-especificada, presentes neste estudo.

C O N C L U S Õ E S

1 - Houve neste estudo uma incidência discretamente maior nos meninos (1,12:1).

2 - A leucose mielóide predominou em lactentes, enquanto que a leucose linfóide predominou em pré-escolares e escolares, não tendo acometido lactentes.

3 - Os sinais e sintomas mais comuns de apresentação da doença foram: palidez cutâneo-mucosa, febre, adenomegalia, esplenomegalia, hepatomegalia, anorexia, emagrecimento, astenia, equimose e petéquias.

4 - A complicação mais frequente foi a bronco pneumonia.

5 - O maior número de óbitos ocorreu, proporcionalmente, na leucose mielóide.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BEESON, P.B.; MCDERMOTT, W. Tratado de Medicina Interna, 14a. ed., Rio de Janeiro, Vol. 2: 1864 -1873, Ed. Interamericana, 1975.
- 2 - DAMESHEK, N.; GUNZ, F. Leukemia, 2nd. ed., New York, Ed. Grune & Stratton, 1964.
- 3 - DONALDSON, S.S.; WESLEY, M.N.; DEWYS, W.D. A study of the nutritional status of pediatric cancer patients, Am. J. Dis. Child. Vol. 135 nº 12: 1107 - 1112, Dec. 1981.
- 4 - ESTEVEZ, R.A.; GOES, J.S.; ÁLVAREZ, C.A. Manual para el Control del Cáncer en América Latina, Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1978.
- 5 - HAROUSSEAU, J.L.; TOBELEM, G.; SHAISSON, G.; et al. High Risk Acute Lymphocytic Leukemia: A Study of 141 Cases with Initial White Blood Cell Counts over 100.000/cu mm, Cancer, Vol. 46, nº 9: 1996-2003, Nov. 1980.
- 6 - KOBRINSKY, N.L.; ROBISON, LL.; NESBIT, M.E., Jr. Acute Nonlymphocytic Leukemia, Pediatric Clinics of North America, Vol. 27, nº 2, May 1980.
- 7 - LEAVELL, B.S.; THORUP, O.A., Jr. Hematologia Clínica, 4a. ed., Rio de Janeiro, Ed. Interamericana, 1979.
- 8 - MADOFF, L.; DAVEY, F.R.; GORDON, G.B.; et al. The Development of Acute Myelomonocytic Leukemia in a Patient with Acute Lymphocytic Leukemia, Cancer, Vol. 48 nº 5: 1157 - 1163, Sep. 1981.

- 9 - MARCONDES, E.; ALCÂNTARA, P. *Pediatria Básica*, 6a. ed., São Paulo, Vol. 3: 1635-1640, Ed. Sarvier, 1978.
- 10 - NILLER, D.R. *Acute Lymphoblastic Leukemia*, *Pediatric Clinics of North America*, Vol. 27, nº 2: 269 - 289, May 1980.
- 11 - MOSIJCZUK, A.D.; RUYMANN, F.B. *Second Malignancy in Acute Lymphoblastic Leukemia: Review of 33 cases*, *Am.J. Dis. Child.* Vol. 135, nº 4: 313-316, Apr. 1981.
- 12 - MURAHOVSKI, J. *Pediatria: Diagnóstico + Tratamento*. 2a. ed., São Paulo, Ed. Sarvier, 1981.
- 13 - NACHMAN, J.B.; HONIG, G.R. *Fever and Neutropenia in Children with Neoplastic Disease*, *Cancer*, Vol. 45 nº 2: 407-412, Jan. 1980.
- 14 - PINKEL, D. *Tratamento da Leucemia Aguda*. In *Clínicas Pediátricas da América do Norte*, Rio de Janeiro, Ed. Interamericana, pags. 117-129, 1976.
- 15 - POCHEDLY, C. *Leucemia en el Niño*, Barcelona, Editorial Pediátrica, 1974.
- 16 - RAAB, S.O.; HOEPRICH, P.D.; WINTROBE, M.M.; CARTWRIGHT, G.E. *The Clinical Significance of Fever in Acute Leukemia*, *Blood*, Vol. 16 nº 5: 1609-1628, Nov. 1960.
- 17 - ROSNER, F.; GRÜNWARD, H. *Cytotoxic Drugs and Leukaemogenesis*. *Clinics in Haematology*, Vol. 9, nº 3: 663-667, Octob. 1980.
- 18 - SALLAN, S.E.; WEINSTEIN, H.J.; NATHAN, D.G. *The Childhood Leukemias*. *The Journal of Pediatrics*, Vol. 99 nº 1: 676-688, Nov. 1981.

- 19 - STILLER, C.A.; DRAPER, G.J. Trends in Childhood Leukemia in Britain. Br. J. Cancer, Vol. 45 n° 4:543-551, Apr. 1982.
- 20 - SUTOW, W.W.; VIETTI, T.J.; FERNBACH, D.J. Oncología Clínica Pediátrica, Barcelona, Editorial Labor S.A., pags. 193-241, 1977.
- 21 - WILLIAMS, C.K.O.; FOLAMI, A.O.; LADITAN, A.A.O.; UNKAE-JIOFO, E.O. Childhood Acute Leukemia in a Tropical Population. Br. J. Cancer, Vol. 46 n° 1: 89-94, Jul. 1982.

TCC
UFSC
PE
0192

N.Cham. TCC UFSC PE 0192
Autor: Silva, Carla de So
Título: Leucoses na infância : estudo d



972808240

Ac. 253832

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM