

Perfil Infanto-juvenil e Sobrevida de Pacientes com Leucemia Linfóide Aguda do Semiárido Brasileiro

Infanto-youth profile and survival of patients with acute lymphoid leukemia of brazilian semi-arid

DOI:10.34117/bjdv7n3-286

Recebimento dos originais: 08/02/2021

Aceitação para publicação: 12/03/2021

Dálete de Souza Coelho Silva

Especialista em Saúde da Família
Universidade de Pernambuco-UPE

Endereço: Avenida Agamenon Magalhães, S/N - Santo Amaro - 50100-010 Recife – PE

E-mail: dalete.coelho@yahoo.com.br

Iris Edná Pereira da Silva

Residente em Saúde Coletiva
Universidade de Pernambuco-UPE

Endereço: Avenida Agamenon Magalhães, S/N - Santo Amaro - 50100-010 Recife – PE

E-mail: yris_silva@live.com

Faraildes Maria Cavalcanti Almeida

Especialista em Saúde Pública
Faculdade Joaquim Nabuco-UNINABUCO

Avenida Guararapes, R. Padre Euclídes Jardim, 233 - Santo Antônio, Recife - PE, 50010-460

E-mail: faraalmeida@hotmail.com

Virgínia Ione Araújo de Souza

Residente em Saúde Coletiva
Instituto Aggeu Magalhães-FIOCRUZ-PE

Endereço: Campus da UFPE - Av. Prof. Moraes Rego, s/n - Cidade Universitária, Recife - PE, 50670-420

E-mail: virginiaione.enf@gmail.com

Paulo Loivo do Nascimento

Enfermeiro
Hospital Dom Tomás - APAMI

Endereço: Av das Nações, 599-Gercino Coelho, Petrolina-PE, 56306-260

E-mail: pauloloivo@uol.com.br

Lidiane Régia Pereira Braga de Britto

Doutora em Biotecnologia-RENORBIO
Endereço: Universidade de Pernambuco, Campus Petrolina.

Laboratório de Pesquisa em Biologia Molecular-BIOMOL

BR 203 Km 2 S/N, 56328-900 - Petrolina, PE

E-mail: lidiane.regia@upe.br

RESUMO

A Leucemia Linfóide aguda (LLA) é o tipo de câncer infantil mais encontrado, principalmente, entre dois a cinco anos de idade. Este artigo buscou identificar o perfil clínico e curva de sobrevida global em crianças portadoras LLA. Trata-se de uma pesquisa clínico-epidemiológica e quantitativa. Foram analisados 40 pacientes portadores de LLA, ambos os sexos, com faixa etária de 0 a 18 anos, atendidos em um centro de oncologia do sertão pernambucano. Verificou-se que 82,5% possuía idade ao diagnóstico até 10 anos, sendo o sexo feminino prevalente com prevalência de 65% do subtipo LLA-B. O Protocolo do Grupo *Brasileiro* de Tratamento de Leucemia na Infância (GBTLI-99) foi o mais empregado no tratamento dos pacientes diagnosticados. Entre os fatores de risco, estão o histórico familiar com câncer e o contato das mães com o agrotóxico durante a gravidez. Do total, 32,5 % dos pacientes foram a óbitos, sendo na sua maioria do sexo feminino. Em relação à sobrevida global, o follow-up foi de 43% e a média de sobrevida 34%. Observou-se que mesmo na presença de alterações cromossômicas que são correspondentes ao mal prognóstico, os pacientes tiveram uma resposta favorável à conduta realizada a partir do protocolo GBTLI-99.

Palavras-Chave: Doenças Hematológicas, Fatores de Risco, Neoplasia, Oncologia.

ABSTRACT

Acute lymphoid leukemia (ALL) is the most common type of childhood cancer, mainly between two and five years of age. This article sought to identify the clinical profile and overall survival curve in children with ALL. It is a clinical-epidemiological and quantitative research. Forty patients with ALL, both sexes, aged 0 to 18 years, attended at an oncology center in the backlands of Pernambuco, were analyzed. It was found that 82.5% were aged up to 10 years at diagnosis, with the female gender being prevalent with a prevalence of 65% of the LLA-B subtype. The Brazilian Childhood Leukemia Treatment Group Protocol (GBTLI-99) was the most used in the treatment of diagnosed patients. Among the risk factors are the family history with cancer and the mothers' contact with the pesticide during pregnancy. Of the total, 32.5% of the patients died, the majority of whom were female. Regarding overall survival, the follow-up was 43% and the average survival was 34%. It was observed that even in the presence of chromosomal alterations that correspond to the poor prognosis, patients had a favorable response to the conduct performed using the GBTLI-99 protocol.

Keywords: Hematological diseases, Risk factors, Neoplasia, Oncology.

1 INTRODUÇÃO

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica heterogênea, caracterizada pela produção e liberação pela medula óssea, de células linfóides indiferenciadas de caráter maligno, é muito frequente na medula óssea, timo e nos gânglios linfáticos. A LLA é o câncer infantil mais comum, onde seu pico de incidência é entre dois a cinco anos de idade, sendo prevalente sexo masculino. No Brasil, a leucemia aguda corresponde a 95 a 98% dos casos de doenças malignas de três a sete anos de idade e que 70 a 80% das mesmas sejam leucemias linfóides (VIANA et al., 2015).

Ainda que a etiologia da LLA seja desconhecida, sua origem está associada a vários fatores como: susceptibilidade à doença, danos cromossômicos secundários a exposição de agentes físicos ou químicos, fatores genéticos, imunológico, viral, alto peso ao nascimento, aborto prévio e comportamento materno (consumo de álcool, drogas alucinógenas, radiação, exposição a inseticidas e agrotóxicos) (IBAGY et al., 2013; VIANA et al., 2015).

Técnicas citogenéticas tem favorecido para o entendimento da biologia molecular e os tratamentos das leucemias linfóides agudas. Anormalidades cromossômicas, quando associadas aos marcadores da imunofenotipagem é um parâmetro de grande importância para a classificação das leucemias e juntamente com outros fatores clínicos e laboratoriais determina também os grupos de risco sendo fundamental para o prognóstico e estabelecimento adequado do tratamento (FARIAS; CASTRO, 2004).

A presença da translocação t(9,22), conhecida também como cromossomo Filadélfia (Ph), com fusão gênica *BCR-ABL* é uma proteína quimérica com atividade da enzima tirosina quinase muito elevada, resultando em proliferação celular e leucogênese, quando presente nas LLA infantil, representa um mau prognóstico (DANTAS et al., 2015).

O declínio da mortalidade por leucemias na infância pode ser ocasionado pelos avanços introduzidos na padronização dos protocolos terapêuticos e o uso de esquema combinados de drogas, podendo elevar assim a sobrevida dessas crianças (COUTO et al., 2010; MAIA et al., 2015). Em um estudo realizado em Recife (PE), a sobrevida global de cinco anos das leucemias na infância aumentou de 32% (1980 a 1989) para 63% (1997 a 2002), além do aumento da sobrevida, observou-se também uma redução de 50% nas taxas de mortalidade, entre os anos de 1975 a 1995 (COUTO et al., 2010).

No Brasil, estudo epidemiológicos mostraram a relação entre subtipos de LLA com a sazonalidade e condições socioeconômicas, além de evidenciar variações da incidência dessa doença em diferentes estados brasileiros (PAES et al., 2015). Diante do exposto, o presente estudo pretende identificar o perfil a partir do levantamento de dados clínicos e realizar o estudo da curva de sobrevida global em crianças portadoras de LLA atendidas no CEONCO/APAMI.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa quantitativa e clínico-epidemiológica. Foram analisados 40 pacientes diagnosticados com LLA em ambos os sexos, com faixa etária de 0 a 18

anos, atendidos no CEONCO/APAMI no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015 através de questionário individual e coleta de dados de prontuário. As variáveis dos dados coletados foram: sexo, idade, procedência, fatores de risco, sintomatologia, protocolo de tratamento, classificação do risco quanto ao tratamento, classificação do subtipo de LLA, biologia molecular, citogenética, imunofenotipagem. Os resultados da biologia molecular, citogenética e imunofenotipagem são de material da medula óssea coletado no CEONCO/APAMI.

Todos os dados coletados e do questionário foram tabulados em planilha do Excel e posteriormente realizado o gráfico. Na tabela 1 os dados apresentados são percentuais e de frequência absoluta.

Para a análise da curva de sobrevida global foi utilizado o Programa GraPh Prism (versão 6.0), de acordo com a curva de Kaplan Meyer, com nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da UPE, de acordo com a Resolução nº466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) CAAE:46226414.0.0000.5207, com o seguinte parecer: 2.172.381.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 40 pacientes analisados nesse estudo, as principais variáveis clínicas e sociodemográficas encontradas podem ser observados. Os 72,5 % abrangem cidades circunvizinhas como Casa Nova- BA, Juazeiro-BA, Santa Maria-PE, Afrânio-PE, Bodocó-PE, Senhor do Bonfim-BA, Araripina, Abaré-BA, Ouricuri- PE, Campo Alegre Lourdes –BA, Uauá- BA, Dom Inocêncio-PE, Cabrobó-PE, Curaçá-BA (**Tabela 1**).

Tabela 1 – Variáveis clínica e sociodemográficas dos 40 pacientes diagnosticados com Leucemia Linfóide Aguda.

Variável	N	%
Idade ao diagnóstico		
De 0 a 10 anos de idade	33	82,5
Acima de 10 anos	7	17,5
Sexo		
Feminino	23	57,5
Masculino	17	42,5
Procedência		
Petrolina	11	27,5
Cidade circunvizinhas	29	72,5
Subtipo		
LLA-B	26	65
LLA-T	2	5

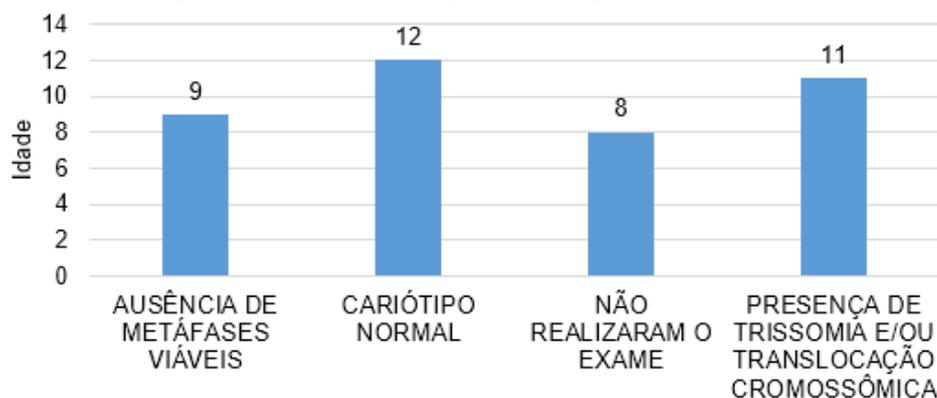
LLA CALLA	9	22,5
LLA - L1	2	5
LLA- L2	1	2,5
Óbito		
Feminino	8	20
Masculino	3	7,5
Classificação de risco		
Alto risco	11	27,5
Baixo risco	29	72,5

Fonte: SILVA et al., 2020.

As sintomatologias mais frequentes ao diagnóstico: anemia, febre, hepatoesplenomegalia, astenia, adenomegalias cervicais e neutropenia febril. Quanto aos fatores de risco associados à doença: 32,5% (13/40) relatam histórico familiar com câncer. Segundo o questionário individual que foi realizado com os responsáveis de 21 pacientes, a progenitora foi tabagista durante a gravidez em 14,5 % (3/21) e 19 % (4/21) tiveram contato com fumante em casa. Apenas 9,5% (2/21) entraram em contato com o produto agrotóxico durante a gravidez.

Foi observado citotoxicidade medular em 30% (12/40) e não houve perda de seguimento nos 40 pacientes atendidos. A presença de fusões gênicas bcr/abl foi encontrada em apenas um paciente. Os resultados da citogenética dos pacientes podem ser observados (**Gráfico 1**).

Gráfico 1 – Citogenética realizada nos 40 pacientes diagnosticados com leucemia linfóide



Fonte: SILVA et al., 2020.

Das alterações cromossômicas, 5% (2/40) apresentaram translocações dos cromossomos 8 e 13; 2,5% (1/40) translocação nos cromossomos 4 e 11 e 10% (4/40) a presença de trissomia envolvendo o cromossomo 21. Quanto à imunofenotipagem os marcadores mais frequentes encontrados estão foram: CD 34, CD 19, CD 22, CD 10, HLADR, CD45.

Em relação à sobrevida global, o follow-up foi de 43% e a média de sobrevida 34%, com média de tratamento de 9,94 meses para os 40 pacientes pediátricos atendidos no período de 2011 a 2015. De acordo com os dados encontrados no estudo, em relação à idade dos pacientes diagnosticados com LLA, confere com que é encontrado pela literatura, onde mostra sua incidência na população infantil com faixa etária entre 2 a 5 anos (VIANA et al., 2015; COUTO et al., 2010; MAIA et al., 2015).

Dos 40 pacientes pediátricos com LLA, a maioria era do sexo feminino, este dado corrobora com Ibagy A, et al. (2013), contudo, os dados relatados na maioria dos estudos epidemiológicos realizados, o sexo masculino é o mais predominante nestes pacientes (VIANA et al., 2015; COUTO et al., 2010; MAIA et al., 2015). A maioria relata ter residência em regiões próximas à cidade de Petrolina-PE, pois o CEONCO/APAMI é um centro de referência para tratamento oncológico na região.

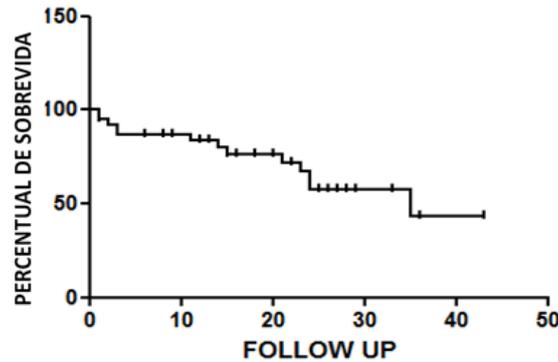
A linhagem do subtipo de LLA preponderante está correlacionado com os dados encontrados por outros estudos Farias e Castro (2004) Cazé, Bueno e Santos (2010), onde o fenótipo precursor da linhagem B predominaram. A presença de LLA-CALLA expressa pelo marcador CD 10, representa um impacto favorável ao prognóstico, como descrito em Farias e Castro (2004). O protocolo GBTLI-99 para crianças portadoras de LLA, é utilizado pelo CEONCO/APAMI. Resultados obtidos por Cazé, Bueno e Santos (2010) mostraram que com a utilização desse protocolo obtém-se taxas adequadas de remissões. Os sinais e sintomas mais frequentes encontrados ao diagnóstico nos pacientes com LLA, estão de acordo com os dados relatados pela literatura (MICHALOWSKI et al., 2012; BARBOSA et al., 2002).

Nesse estudo, algumas mães dos pacientes diagnosticados com LLA tiveram contato com produto agrotóxico durante a gravidez, segundo Kvitko et al. (2008), a exposição ocupacional materna a pesticidas durante a gravidez tem se apresentado como um fator de risco para a LLA. Substâncias que estão presentes em pesticidas, inseticidas, defensivos agrícolas, bem como a liberação de toxinas endógenas tem sido relacionado à perda da preservação da integridade celular, como a presença de eventos de citotoxicidade celular.

Apenas um paciente, com idade de 7 anos, obteve a presença do pH, representando cerca de 2,5%, a prevalência é encontrada em 3% da LLA de crianças com menos de 15 anos (SCHAFFEL e SIMÕES 2008). Os dados encontrados é um fator favorável, pois de acordo com Dantas et al. (2015), a ausência da fusão bcr/abl reflete em um bom prognóstico. Na LLA a presença da hiperdiploidia e trissomias, estão associados ao bom

prognóstico, relatando que a hiperdiploidia provoca maior sensibilidade dos blastos à quimioterapia (HAMERSCHLAK, 2008). Estudo encontrado por Leite et al. (2007), relata que a curva de sobrevida global em oito anos de seguimento foi de 62,5%, este dado encontra-se próximo aos 43% encontrados no presente (**Gráfico 2**).

Gráfico2 – Curva de sobrevida dos 40 pacientes com leucemia linfóide aguda



Fonte: SILVA et al., 2020.

No entanto, houve algumas limitações quanto a realização desta pesquisa, a entrevista não foi realizada com todos os pacientes devido a disponibilidade de tempo para o desenvolvimento e acesso aos pacientes para a realização do questionário.

4 CONCLUSÃO

Observou-se que os perfis dos pacientes atendidos na instituição do estudo são do sexo feminino, cujo o diagnóstico foi confirmado até 10 anos, com a classificação do subtipo mais predominante LLA-B. Foi observado que mesmo na presença de alterações cromossômicas, que são correspondentes ao mal prognóstico, os pacientes tiveram uma resposta favorável à conduta realizada a partir do protocolo GBTLI-99.

A partir deste estudo, observou-se que a sobrevida é semelhante aos de grandes serviços de centros de oncologia pediátrica do estado de Pernambuco, resultado de um atendimento de qualidade aos pacientes atendidos no CEONCO/APAMI em Petrolina-PE.

REFERÊNCIAS

VIANA R.C. et al. Leucemia Linfoblástica Aguda Em Criança Com Síndrome De Down: uma revisão da literatura sobre os aspectos biológicos e genéticos. **C&D-Revista Eletrônica da Fainor**, Vitória da Conquista, v.8, n.2, p.66-78, jul./dez. 2015. Disponível em: <<https://silو.tips/download/leucemia-linfoblastica-aguda-em-criancas-com-sindrome-de-down-uma-revisao-da-lite>>.

IBAGY A. et al . Acute lymphoblastic leukemia in infants: 20 years of experience. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre , v. 89, n. 1, p. 64-69, Feb. 2013 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002175572013000100010&lng=en&nrm=iso>.

FARIAS, M. G.; CASTRO, S. M. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro , v. 40, n. 2, p. 91-98, Apr. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442004000200008&lng=en&nrm=iso>.

DANTAS G.K.S. et al. Diagnóstico Diferencial Da Leucemia Linfóide Aguda Em Pacientes Infanto-Juvenis. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 13, n. 2, p. 3-18, 2015. Disponível em: <<http://periodicos.unincor.br/index.php/revistaunincor/article/view/1877>>.

COUTO A.C et al. Trends in childhood leukemia mortality over a 25-yearperiod. **J Pediatr (Rio J)**, 86(5): 405-410, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20938591/>>.

MAIA C.S et al. Relação Das Variáveis Epidemiológicas Com O Número De Óbitos Na Leucemia Infantil, Paraíba, Brasil. **Revista Saúde e Ciência Online**, 4(2): 28-38, 2015. Disponível em: <<https://rsc.revistas.ufcg.edu.br/index.php/rsc/article/view/249>>.

PAES C. A et al. Direct association of socio-economic status with T-cell acute lymphoblastic leukaemia in children. **Leuk Res**, Sep; 27(9): 789-94, 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12804636/>>.

CAZÉ M.O; BUENO D.; SANTOS M. E. F. Estudo Referencial de um Protocolo Quimioterápico para Leucemia Linfocítica Aguda Infantil. **Rev HCPA**. Porto Alegre, 30(1):5-12, 2010. Disponível em: <<https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/11651>>.

MICHALOWSKI M. B et al. Diagnóstico precoce em oncologia pediátrica: uma urgência médica. **Boletim Científico de Pediatria** - Vol. 1, n.1, 2012. Disponível em: <https://www.sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/131210152055bcped_12_01_04.pdf>.

BARBOSA C. M. P. L et al. Manifestações músculo-esqueléticas como apresentação inicial das leucemias agudas na infância. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre , v. 78, n. 6, p. 481-484, Dec. 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572002000600007&lng=en&nrm=iso>.

KVITKO K et al. Aspectos Ambientais e Genéticos no Desenvolvimento de Leucemias. **Revista Brasileira de Biociências**. Porto Alegre, v. 6, n. 4, p. 369-373, 2008. Disponível em:

<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/23210/000680988.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>.

SCHAFFEL, R.; SIMOES, B. P. Leucemia Linfoblástica Aguda Filadélfia positiva. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo , v. 30, supl. 1, p. 52-58, Apr. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000700013&lng=en&nrm=iso>.

HAMERSCHLAK N. Leukemia: genetics and prognostic factors. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre , v. 84, n. 4, supl. p. S52-S57, Aug. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572008000500008&lng=en&nrm=iso>.

LEITE E. P et al. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, Recife , v. 7, n. 4, p. 413-421, Dec. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292007000400009&lng=en&nrm=iso>.