



PERFIL LEUCOCITÁRIO E BLÁSTICO DURANTE A ADMINISTRAÇÃO EXCLUSIVA DE CORTICOSTERÓIDES EM PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA (LLA)

Gabriela Chiapetta Lutz

Acadêmica do Curso de Biomedicina Faculdade CNEC Santo Ângelo. Email: gabichiapetta@gmail.com

Laura Schleder Correa

Acadêmica do Curso de Biomedicina Faculdade CNEC Santo Ângelo. Email: lauraschlederc@gmail.com

Ivy Reichert Vital da Silva Gressler

Docente do Curso de Biomedicina Faculdade CNEC Santo Ângelo. Email: 1432.ivyreichert@cneec.br

Resumo: A Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) é uma neoplasia maligna que acomete geralmente crianças de 0-18 anos. Fatores de risco como radiação e exposição a produtos químicos na gestação estão envolvidos com essa patologia. Há um acúmulo de células jovens substituindo a população normal, devido a um bloqueio na maturação das células e uma excessiva produção e liberação de blastos. Os avanços na obtenção da remissão e na melhora da sobrevida destes pacientes estão diretamente ligados ao constante aprimoramento dos protocolos terapêuticos utilizados, no Brasil é utilizado o Protocolo de Grupo Brasileiro GBTLI LLA – 2009. O tratamento da LLA é agressivo podendo debilitar o organismo do paciente, enfraquecendo o sistema imunológico e acarretando em carências nutricionais, prejudicando, em alguns casos, à resposta imediata ao tratamento. Foram coletados, dos prontuários médicos, dados de pacientes: idade; gênero; grupo. Em relação a neoplasia, foram coletados e analisados os itens: diagnóstico de medula óssea (padrão ouro de diagnóstico), imunofenotipagem e citogenética; estadiamento clínico; resposta objetiva ao início do protocolo (D0 ao D8). Dos 49 sujeitos com dados coletados 5 foram excluídos por não ter correspondência entre as variáveis estudadas totalizando um número amostral de 44 indivíduos. Variáveis quantitativas foram representadas pela mediana e intervalo interquartil pois um dos grupos obteve tamanho (n) menor que 12 sujeitos. As comparações foram realizadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. O nível de significância adotado foi de 0,05. As análises foram realizadas no SPSS v.25.

Palavras-chave: Prednisona; Leucemia; Protocolo; Resultados.

Abstract: Acute lymphocytic leukemia (ALL) is a malignant neoplasm that usually affects children aged 0-18 years. Risk factors such as radiation and exposure to chemicals in pregnancy are involved with this condition. There is an accumulation of young cells replacing the normal population due to a blockage in cell maturation and

p. 29-39

an excessive production and release of blasts. Advances in achieving remission and improving survival of these patients are directly linked to the constant improvement of the therapeutic protocols used, in Brazil the Brazilian Group Protocol GBTLI LLA - 2009 is used. The treatment of ALL is aggressive and can weaken the patient's body, weakening the immune system and leading to nutritional deficiencies, impairing, in some cases, the immediate response to treatment. Patient data were collected from medical records: age; genre; group. Regarding neoplasia, the following items were collected and analyzed: bone marrow diagnosis (gold standard of diagnosis), immunophenotyping and cytogenetics; clinical staging; objective response to protocol initiation (D0 to D8). Of the 49 subjects with collected data, 5 were excluded for not having correspondence between the studied variables totaling a sample number of 44 individuals. Quantitative variables were represented by the median and interquartile range because one of the groups obtained size (n) smaller than 12 subjects. Comparisons were performed by the nonparametric Mann-Whitney test. The significance level adopted was 0.05. Analyzes were performed in SPSS v.25.

Keywords: Prednisone; Leukemia; Protocol; Results.

INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) é uma neoplasia maligna, caracterizada pelo acúmulo de células linfoides imaturas na medula óssea onde, os pacientes apresentam sinais e sintomas específicos como: grau de anemia variável, neutropenia, trombocitopenia e infiltração dos tecidos por células leucêmicas (LEITE, 2007). Na LLA se tem um acúmulo de células jovens (blastos) que substituem a população normal de células do sangue prejudicando a produção normal dos elementos figurados do sangue (PINHEIRO et al., 2016). A LLA é responsável por cerca de 80% dos casos de leucemia aguda na infância e seu pico de incidência ocorre entre 2 e 5 anos de idade (LAKS,2003).

Na LLA acumulam-se muitos linfoblastos (células progenitoras de linfócitos) que estão em diferentes fases de maturação, pois estes continuam com a mesma capacidade de multiplicação, mas não maturam para as formas normais (FARIAS; DE CASTRO, 2004), ocorrendo a infiltração destas células em tecidos extramedulares como testículos e Sistema Nervoso Central (SNC) principalmente (HOFFBRAND; MOSS; PETTIT, 2008). A maioria pertence ao subgrupo das células B precursoras, seguindo de células-B maduras e por último, menos frequente, por células T (OLIVEIRA CAZÉ; BUENO; ELISA FERREIRA DOS SANTOS, 2010).

Vários fatores de risco têm sido associados como possíveis causas da LLA, tais como: radiação ionizante e ultravioleta, além de substâncias químicas, imunodeficiências, anomalias cromossômicas e, os polimorfismos genéticos que, também, podem estar envolvidos na fisiopatologia da LLA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007; PEREIRA, 2010).

Os avanços na obtenção da remissão e na melhora da sobrevida destes pacientes estão diretamente ligados ao constante aprimoramento dos protocolos terapêuticos utilizados mundialmente. Os protocolos atuais são constituídos com base em quatro fases principais: indução, consolidação-intensificação, profilaxia do sistema nervoso central (SNC) e manutenção da remissão (PEDROSA; LINS, 2002), onde no

Brasil o Protocolo GBTLI LLA-2009 é utilizado (Protocolo de Grupo Brasileiro - GBTLI LLA).

O tratamento da LLA é agressivo podendo debilitar o organismo do paciente, enfraquecendo o sistema imunológico e acarretando em carências nutricionais, prejudicando, em alguns casos, à resposta imediata ao tratamento (OLIVEIRA CAZÉ; BUENO; ELISA FERREIRA DOS SANTOS, 2010) (WOHLFAHRT et al., 2015). Diversos polimorfismos em genes que combinam o processo de metabolização e transporte de fármacos são descritos como marcadores para predizer a eficácia de um determinado tratamento (DE MATTIA; TOFFOLI, 2009) sendo essencial a realização de mais estudos referentes a essas resistências as drogas quimioterápicas (PUI e cols, 2004).

O presente trabalho tem como objetivo principal identificar a resposta leucocitária e blástica durante a administração exclusiva de Prednisona (corticosteroide) durante os primeiros 8 dias de tratamento em pacientes pediátricos portadores de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA).

METODOLOGIA

Os pacientes selecionados para este estudo foram aqueles com diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), do centro de oncologia pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com idade entre 0 e 18 anos, com autorização prévia dos pais através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) totalizando uma amostra de 49 indivíduos.

Foram coletados e analisados os itens: diagnóstico de medula óssea (padrão ouro de diagnóstico); resposta ao início do protocolo; os dados sobre a neoplasia e o tratamento do paciente; também foram coletados dos prontuários médicos referentes ao sangue periférico (blastos e leucócitos totais). Nossos pacientes são de ambos os sexos, feminino e masculino, que iniciaram o protocolo para LLA: GBTLI 2009 onde, os primeiros 8 dias é administrado apenas Prednisona. O dia denominado D0, é referente ao dia o diagnóstico e, D8 é oitavo dia de tratamento.

Dos 49 sujeitos com dados coletados 5 foram excluídos por não apresentarem correspondência entre as variáveis estudada, desta forma, totalizando um número amostral de 44 indivíduos.

Variáveis quantitativas foram representadas pela mediana e intervalo interquartil pois um dos grupos obteve tamanho (n) menor que 12 sujeitos. As comparações foram realizadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. O nível de significância adotado foi de 0,05. As análises foram realizadas no SPSS v.25.

Discussão dos Resultados

Os dois fatores mais importantes associados ao grupo de risco para LLA são: a idade da criança e a contagem de leucócitos (Gráfico 1). Pacientes com idade entre 1 e 10 anos e contagem leucocitária abaixo de $50.000/\text{mm}^3$ fazem parte do grupo de baixo risco, já crianças menores de 1 ano ou maiores de 10 anos e contagem leucocitária superior a $50.000/\text{mm}^3$ são considerados de alto risco, portanto, dificulta o tratamento (BRISSON; ALVES; POMBO-DE-OLIVEIRA, 2015). Crianças menores de nove anos de idades respondem melhor ao tratamento da LLA (LEITE et. al., 2007).

O uso de corticoides no tratamento da LLA é responsável por inibir a proliferação das células de um modo geral, atuando não só nas células tumorais como nas células não tumorais, sendo eles pouco seletivos. Além disso, o tratamento pode

debilitar o organismo do paciente, podendo enfraquecer mais o sistema imunológico e gerar carências nutricionais, prejudicando a resposta ao tratamento. Um prognóstico correto da doença é essencial para um tratamento adequado. Diferenciar células normais de malignas evita submeter o paciente a tratamentos errôneos ou sessões de radioterapia ou quimioterapia sem necessidade (WOHLFAHRT et al., 2015).

A resistência aos quimioterápicos é uma das principais causas de imprecisão no tratamento (HOFFBRAND; MOSS; PETTIT, 2008). Os corticoides utilizados no tratamento possuem janelas terapêuticas estreitas, ou seja, as diferenças entre as doses que produzem o efeito antitumoral e as que causam a toxicidade são discretas. Portanto, a quimioterapia, de um modo geral, tem sido associada a vários efeitos adversos como toxicidade hepática, problemas gastrointestinais, dermatites, e mielossupressão, esses efeitos podem levar à alteração ou até a interrupção do tratamento quimioterápico o que resulta na redução da sobrevida do paciente (CSORDAS et al., 2014; LIU et al., 2014). No estudo de Eipel et al. (2016) é destacado que a terapia ideal para cada paciente deve ser constituída de equilíbrio entre menor toxicidade e maior efeitos antileucêmicos. Outro problema, além da toxicidade ao tratamento quimioterápico, é a resistência aos fármacos utilizados (CSORDAS et al., 2014; EIPEL et al., 2016; LIU et al., 2014).

Nas análises estatísticas dos dados de leucócitos totais (WBC), no D0, como mostra na tabela 1, 81,8% dos pacientes (36) apresentaram leucopenia, resultado que corrobora com a literatura, onde MORAIS et al. (2014) afirma que na LLA pode ocorrer leucopenia (diminuição de leucócitos totais) ou leucocitose (elevação dos leucócitos totais), e 13,6% dos pacientes (6) apresentam leucocitose, como também anemias (diminuição de células eritróides), devido a um bloqueio na maturação das células e uma excessiva produção e liberação de blastos no sangue periférico, o que dificulta a produção normal dos eritrócitos e leucócitos. Desses pacientes com leucopenia, 97,2% (35) tiveram uma resposta positiva ao uso da Prednisona nos 8 primeiros dias e apenas 2,8% (1) com resposta negativa ao tratamento, e dos pacientes com leucocitose, 33,3% (2) possuíam resposta positiva e 66,7% (4) com resposta negativa; sendo também 4,5% de pacientes (2) dos 44 totais apresentaram uma contagem de leucócitos totais normais, onde 100% destes pacientes (2) tiveram resposta negativa. Já no D8, referente a tabela 2, houve um total de 95,4% de pacientes (42) com número de WBC total anormais, sendo eles 88,1% (37) com resposta positiva ao tratamento, esse já se passando 8 dias após o diagnóstico (D0), porém 11,9% (5) pacientes obtiveram uma resposta negativa quando ao uso de Prednisona.

Analisando os dados dos Blastos e da contagem de Blasto Absoluto nos pacientes, tanto no D0 (Tabela 1) quanto no D8 (Tabela 2), como se observa na tabela 1 e 2, 36,4% (16) dos pacientes possuíam 0 de blastos, sendo 100% (16) deles com resposta positiva ao tratamento a Prednisona. O mesmo acontece nos pacientes com contagens acima de zero, sendo eles 63,6% (28), onde nos ambos dias, D0 e D8, 25% (7) pacientes obterão resposta negativa e 75% (21) com resposta positiva ao tratamento. Os dados retidos nesses 7 dias de tratamento correspondem com a literatura, onde na LLA ocorre o acúmulo de muitos linfoblastos (células progenitoras de linfócitos) que estão em diferentes fases de maturação, pois estes continuam com a mesma capacidade de multiplicação, mas não maturam para formas normais (FARIAS; DE CASTRO, 2004).

Assim, como se observa na tabela 1 e 2, 36,4% (16) dos pacientes possuíam 0 de blastos, e 100% (16) deles com resposta positiva ao tratamento a Prednisona, o que vai em encontro com a literatura apontando que a chance de cura da LLA é maior

que 80%, devido a melhoras nos tratamentos, diagnósticos e identificação de fatores prognósticos (LEITE et al., 2007). A resposta terapêutica da Prednisona no D8 durante o tratamento da LLA é um dos fatores prognósticos mais importantes para os resultados futuros ao tratamento (LAUTEN et al., 2001).

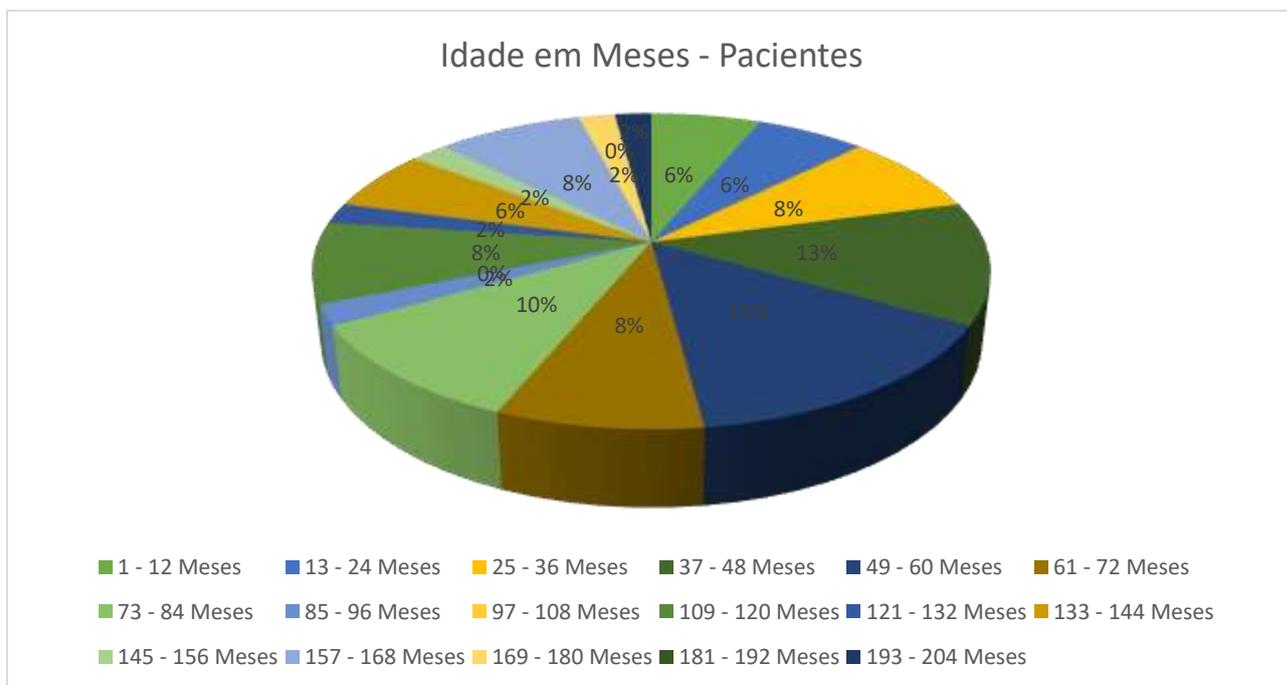


Gráfico 1 – Idade dos Pacientes (LUTZ; CORREA; GRESSLER, 2019)

		Dia do Diagnóstico – D0		
		TOTAL	NEGATIVO	POSITIVO
		(n=37)	(n=7)	(n=37)
		n (%)	n (%)	n (%)
Wbc	Normal	2 (4,5)	2 (100)	0 (0)
	Abaixo do normal	36 (81,8)	1 (2,8)	35 (97,2)
	Acima do normal	6 (13,6)	4 (66,7)	2 (33,3)
Blasto	Zero	16 (36,4)	0 (0)	16 (100)
	Acima de zero	28 (63,6)	7 (25)	21 (75)
Abs_blasto	Zero	16 (36,4)	0 (0)	16 (100)
	Acima de zero	28 (63,6)	7 (25)	21 (75)

Tabela 1: Dia do diagnóstico da LLA D0.

		Resposta ao Tratamento – D8		
		TOTAL	NEGATIVO	POSITIVO
		(n=37)	(n=7)	(n=37)
		n (%)	n (%)	n (%)
Wbc	Normal	2 (4,5)	2 (100)	0 (0)
	Anormal	42 (95,5)	5 (11,9)	37 (88,1)
Blasto	Zero	16 (36,4)	0 (0)	16 (100)
	Acima de zero	28 (63,6)	7 (25)	21 (75)
Abs_blasto	Zero	16 (36,4)	0 (0)	16 (100)
	Acima de zero	28 (63,6)	7 (25)	21 (75)

Tabela 2: Resposta ao tratamento D8.

PINHEIRO (2018) traz que as Leucemias Agudas são hoje classificadas de acordo com o aspecto citomorfológico, citoquímico, imunofenotípico, citogenético e genético-molecular. Estes dados permitem a estratificação prognóstica, asseguram a escolha da terapia mais adequada e auxiliam na monitoração após o tratamento. Estas são classificadas junto com os linfomas linfoblásticos na categoria de neoplasias de

linhagem B ou T, com a denominação de leucemia linfoblástica/linfoma linfoblástico B ou T (LLA/LL B ou T). Nas LLA B foram considerados: LLA B precoce (mais imatura), comum (intermediária) e pré-B (mais madura e com expressão citoplasmática de cadeia μ da imunoglobulina). Da mesma forma, nas LLA/LL T a classificação imunofenotípica baseia-se nos estágios de diferenciação intratímica, porém é pouco utilizada na prática clínica, exceto no que se refere à expressão do CD1a (prognóstico favorável). Há ainda os subtipos de LLA/LL com anomalias citogenético-moleculares, como a LLA/LL B com t(9;22) (q34;q11.2) ou BCR-ABL1, com alterações do 11q23 ou MLL e com t(12;21) ou TEL-AML1, entre outras.

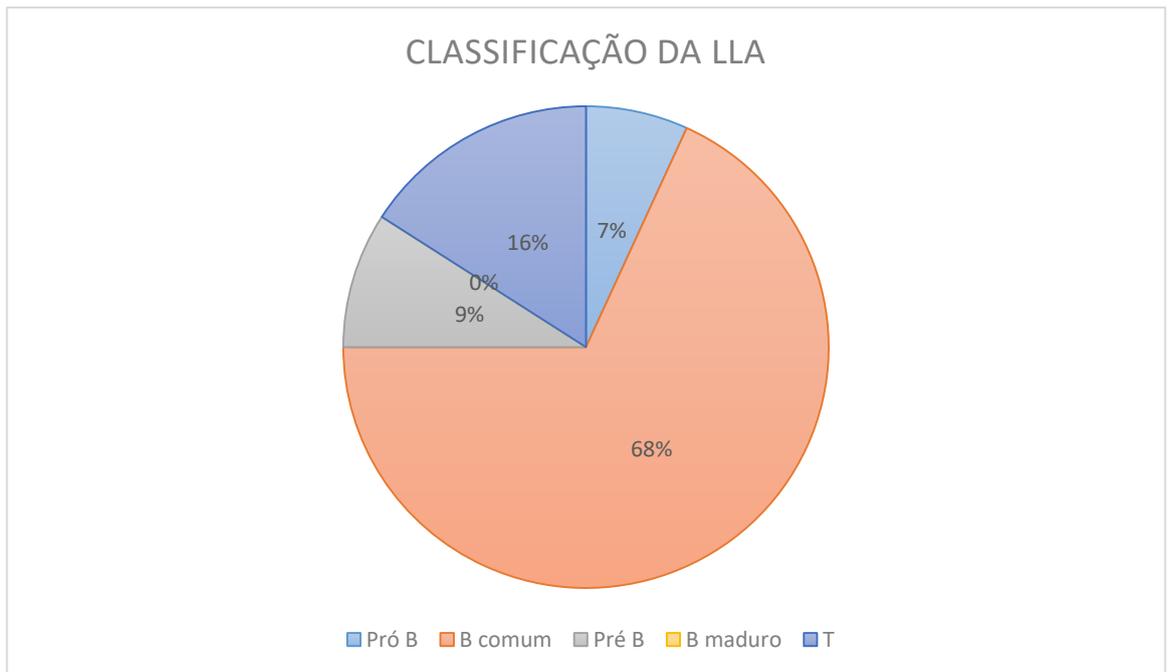


Gráfico 2: Classificação LLA pacientes (LUTZ; CORREA; GRESSLER, 2019).

Nas Leucemias Linfocíticas Agudas há três tipos de blastos, na L1 a célula é pequena, não apresenta nucléolos nem basofilia, com contorno regular do núcleo e pouco citoplasma; na L2 as células tem diversos tamanhos onde basofilia e citoplasma variam, podem apresentar nucléolos e o contorno é irregular; já na L3 apresenta células grandes, basofilia no citoplasma vacúolos e presença de nucléolos (FADEL, 2018).

	L1	L2	L3
Características dos linfoblastos	UNIFORME	VARIÁVEL	UNIFORME
Tamanho	PEQUENO	GRANDE	GRANDE
Citoplasma			
- Quantidade	Escasso	Variável	Abundante
- Basofilia	Moderada	Variável	Acentuada
- Vacúolos	Raros	Raros	Proeminentes
Núcleo			
-Forma	Regular	Irregular	Regular
-Núcleolos	Discreto	Proeminente	Proeminente

Distribuição por idade			
- Crianças	85%	14%	1%
- Adultos	31%	60%	9%

Tabela 3 – Classificação Morfológica da LLA (PINHEIRO, 2018).

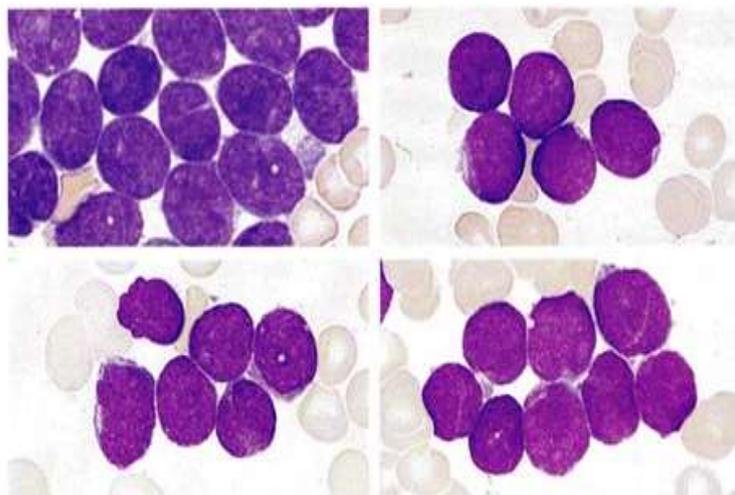


Figura 1: LLA tipo 1 (BRATZ; GATZKE; FRIZZO, 2015).

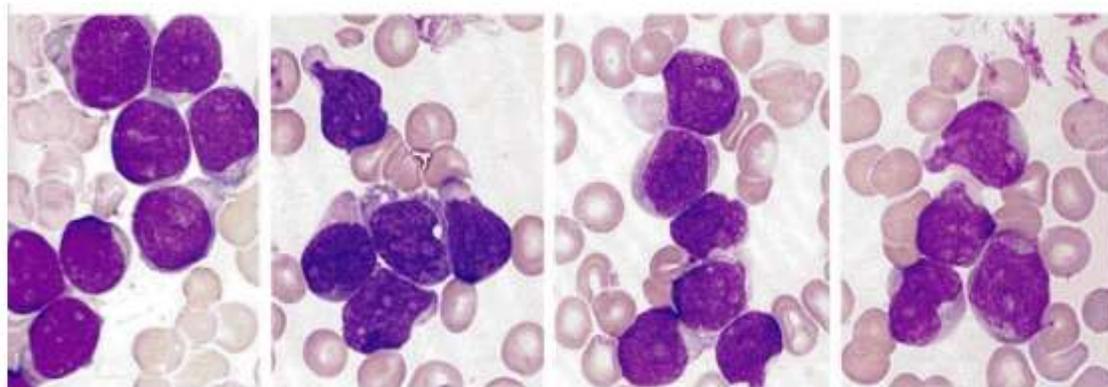


Figura 2: LLA tipo 2 (BRATZ; GATZKE; FRIZZO, 2015).

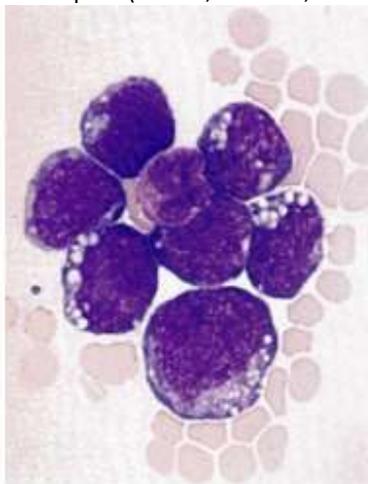


Figura 3: LLA tipo 3 (BRATZ; GATZKE; FRIZZO, 2015).

A citogenética clássica tem sido considerada um instrumento de diagnóstico de grande importância na medicina clínica, pelo exame de cariótipo, fornece informações

sobre as anomalias microscopicamente visíveis, enquanto a citogenética molecular, como hibridização “in situ” por fluorescência (FISH) e Genômica comparativa (CGH), é capaz de esclarecer rearranjos complexos e detectar alterações submicroscópicas, que escapam da identificação da cariotipagem de rotina. O estudo citogenético é atualmente uma ferramenta importante no diagnóstico, classificação e prognóstico das leucemias agudas (PINHEIRO, 2018).

Os pacientes com resultados positivos ao tratamento com a Prednisona já possuem um bom prognóstico referente ao percurso do tratamento. Segundo LEITE (2007), um estudo feito com 108 pacientes pediátricos portadores de LLA, utilizando o Protocolo do Grupo Brasileiro para Tratamento da Leucemia Linfóide na Infância (GBTLI-93), obteve uma sobrevida dos pacientes, estes classificados desde baixo risco a alto risco, de 58% a 84%. A resposta precoce ao tratamento é considerada o mais forte fator prognóstico relacionado ao tratamento (LAKS, et al. 2003).

O estudo feito entre os protocolos utilizados, desde sua criação na década de 80, traz a melhoria e também o aumento dos índices de cura dos pacientes, observando uma crescente probabilidade de cura para a criança portadora de LLA no Brasil, saindo dos 50% no GBTLI-LLA 80 para 70% no GBTLI-LLA 93, com estudos aplicados no GBTLI-LLA 99 de 80,2% (CAZÉ; BUENO; OLIVEIRA, 2010). Hoje o Protocolo GBTLI LLA-2009 é utilizado, baseado em resultados dos estudos de outros protocolos, como o GBTLI LLA-93 e LLA-99. Estes protocolos adotaram como critério de risco, os dados clínico-laboratoriais ao diagnóstico e a resposta precoce à terapia de indução, adaptando o tratamento para cada grupo de risco (Revista Brasileira de Cancerologia, 2001).

Após o dia D0, identificado como o dia do diagnóstico do paciente com Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), o paciente entra no D1 e já passa para o início do tratamento exclusivo com corticoide, altas doses de Prednisona (média de 60mg/m² 2-3 vezes por dia) até o D7. Os pacientes respondedores rápidos no D8 receberão na indução Dexamentasona combinada a prednisona e outros medicamentos até o D15. Os que são respondedores lentos receberão mais duas semanas de Prednisona e adicionalmente, a duas semanas de Dexametasona (CAZÉ; BUENO; OLIVEIRA, 2010).

Referente ao grupo de pacientes que não obtiveram uma resposta ao tratamento com Prednisona torna-se preocupante. No estudo de Silva (2007), avalia que os diferentes padrões de resistência e sensibilidade as drogas utilizadas interferem na evolução clínica do paciente. A capacidade de pacientes pediátricos metabolizarem drogas quimioterápicas é influenciada pelos polimorfismos dos genes que codificam enzimas de metabolização, estes influenciam na resposta ao tratamento. Por este motivo, é de extrema importância de um diagnóstico diferenciado, onde é possível identificar esses polimorfismos e assim buscar tratamentos mais específicos e satisfatório para cada paciente. (PUI e cols, 2008).

Com essa probabilidade, os diversos polimorfismos em genes que combinam o processo de metabolização e transporte de fármacos são descritos como marcadores para prever a eficácia de um determinado tratamento (DE MATTIA; TOFFOLI, 2009). O aumento da Intensidade da quimioterapia ocasionado por alguns desses polimorfismos pode determinar maior toxicidade dessas drogas, podendo também contribuir para um risco menor de recidivas (SILVA, 2007).

CAZÉ; BUENO; OLIVEIRA (2010) evidenciam que o uso da Prednisona junto a L-asparaginase também tem sido relacionada com casos de eventos trombóticos em crianças com LLA. A explicação para esse risco pode estar no fato de no quando há o diagnóstico da leucemia, as crianças possuem uma produção de trombina elevada, e

que os corticoides e a aspartaginase induzem um “estado de hipercoagulação”, suprimindo a produção de anticoagulantes naturais como plasminogênio e antitrombina. MÖRICK e cols. (2016) evidencia que a Prednisona é o corticoide mais utilizado na indução da remissão, já a Dexametasona é utilizada na fase de reintensificação.

A eficácia da Dexametasona é cerca de sete vezes maior que a Prednisona, quando se fala em efeitos anti-inflamatórios. A potência antileucêmica da Dexametasona e Prednisona aponta uma citotoxicidade mediana. Em determinados ensaios clínicos iniciais verificaram resultados superiores com o uso da Dexametasona durante a fase de indução, com maior relevância devido à baixa taxa de recidivas (MÖRICK e cols, 2016).

PUI e cols (2004) ressaltam que para um maior avanço no tratamento da LLA, é essencial que sejam realizados mais estudos referentes a essas resistências as drogas quimioterápicas. Sabemos que o conhecimento de genes e seus polimorfismos são de extrema importância e relevância para dizermos se esta droga apresenta potencial de maior toxicidade e/ou alguma influência prognóstica, por isso mais estudos no futuro sobre esses polimorfismos são necessários para que se comprove essas alterações.

Apesar de não termos significados positivos, eles andam previstos como na literatura, como já citado, os avanços na remissão e sobrevida dos pacientes infantis estão associados a constantes aperfeiçoamentos nos protocolos terapêuticos (CAZÉ; BUENO; OLIVEIRA, 2010). Ainda são necessárias novas pesquisas relacionando demais dias do tratamento, como D15, D28 e D35, onde novos dados possam ser recolhidos dos pacientes e analisados durante e ao fim do tratamento.

CONCLUSÃO

Nosso trabalho teve como principal objetivo trazer as possíveis alterações de Leucócitos totais e Blastos durante o dia do diagnóstico (D0) e a primeira semana de tratamento (D8), perante a aplicação do Protocolo GBTLI LLA-2009 com administração inicial apenas de Prednisona. Mesmo não obtendo os resultados desejáveis, os dados são fidedignos a literatura, não tirando a efetividade do protocolo utilizado. Para confirmação de possíveis respostas rápidas ou letas ao tratamento, são necessárias mais pesquisas durante os demais dias de tratamento, com a sugestão de possíveis polimorfismos genéticos envolvendo o uso de corticoesteróides para que se possa avaliar a metabolização e toxicidade do mesmo.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, V. Polimorfismos genéticos, suscetibilidade e resposta ao tratamento em crianças portadoras de leucemia linfoblástica aguda. **Dissertação de Mestrado**. Universidade de São Paulo, 2006.

BRATZ, G; GATZKE, M; FRIZZO, MN.

Aspectos Moleculares na Leucemia Linfóide Aguda: uma revisão. 2015.

BRISSON GD., ALVES LR. , POMBO-DE-OLIVEIRA MS. Suscetibilidade genética em leucemias agudas na infância: uma revisão sistemática. **Ecancermedicalsecience**, Vol. 9, 2015.

CAZÉ, Marcelino Oliveira; BUENO, Denise; SANTOS, Maria Elisa Ferreira dos. Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. **Revista HCPA. Porto Alegre. Vol. 30, n. 1 (2010), p. 5-12**, 2010.

CSORDAS, K. et al. Associations of novel genetic variations in the folate-related and ARID5B genes with the pharmacokinetics and toxicity of high-dose methotrexate in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. **British journal of haematology**, v. 166, n. 3, p. 410–20, 2014.

- DE MATTIA, E.; TOFFOLI, G. C677T and A1298C MTHFR polymorphisms, a challenge for antifolate and fluoropyrimidine-based therapy personalisation. **European journal of cancer** (Oxford, England : 1990), v. 45, n. 8, p. 1333–51, 2009.
- EIPEL, O. T. et al. The glucocorticoid receptor gene polymorphism N363S predisposes to more severe toxic side effects during pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) therapy. **International journal of hematology**, v. 97, n. 2, p. 216–22, 2013.
- FADEL, Ana Paula. Investigação Laboratorial de LLA. **Revista Virtual: ACeT Científica**. 2018.
- FARIAS, Mariela Granero; DE CASTRO, Simone Martins. **Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas**. 2004
- HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H.; PETTIT, J. E. **Fundamentos em Hematologia**. 6. ed. Artmed. 2008
- LAKS, Dani et al. Avalia o da sobrevida de crianças com leucemia linfocítica aguda tratadas com o protocolo Berlim-Frankfurt-Munich. **Jornal de pediatria**. Vol. 79, n. 2 p. 149-158, mar./abr, 2003.
- LAUTEN, M. et al. Clinical outcome of patients with childhood acute lymphoblastic leukaemia and an initial leukaemic blood blast count of less than 1000 per microliter. **Klinische P diatrie**, v. 213, n. 4, p. 169–74, 2001.
- LEITE, Edinalva Pereira 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.
- LINFOBLÁSTICA, I.-LEUCEMIA. Leucemias agudas na infância e adolesc ncia. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 47, n. 3, p. 245-57, 2001.
- LIU, Y. et al. Association of ABCC2 - 24C>T polymorphism with high-dose methotrexate plasma concentrations and toxicities in childhood acute lymphoblastic leukemia. **PloS one**, v. 9, n. 1, p. e82681, 2014.
- MEDEIROS, Gustavo Enrico B. de, et a. **ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA (LLA) PELO PROTOCOLO GBTLI LLA-93, NA FASE DE INDU O E INTENSIFICA O**. Revista Infarma, v.15, n  11-12, (Nov/Dez 2003 - Jan/2004) – Natal/RN.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Avalia o epidemiológica das Leucemias Linfobl sticas Agudas em pacientes pediátricos**. Inca. 2007
- MORAIS et al. Manifesta es orais decorrentes da quimioterapia em crianças portadoras de leucemia linfocítica aguda. **Braz. J. otorhinolaryngol.** Vol.80 n. 1. São Paulo, 2014.
- M RICK, A; e cols. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: Results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. **Blood**. Vol. 127. ed 17. 2016.
- OLIVEIRA CAZÉ, M.; BUENO, D.; ELISA FERREIRA DOS SANTOS, M. **Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil**. 2010
- PEDROSA, Francisco; LINS, Mecneide. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, Recife, v. 2, n. 1, p. 63-68, Apr. 2002.
- PEREIRA, Waldir Veiga. **Aspectos Epidemiológicos, biotipologia e evolu o do tratamento da Leucemia Linfocítica Aguda na infância e adolescência no Rio Grande do Sul**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2010.
- PINHEIRO et al. **Perfil Hematológico de Crianças Portadoras de Leucemia Linfóide Aguda Atendidas no Estado do Ceará**. Encontros Universitários da UFC, 2016
- PINHEIRO, Maria Luiza Andrade. Citogenética no diagnóstico da Leucemia Linfocítica Aguda em crianças. 2018. 63f. Monografia (Gradua o em Biomedicina) - Curso de Biomedicina, Centro de Bioc ncias, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2018.
- PUI, C. H.; ROBISON, L. L.; LOOK, A. T. Acute lymphoblastic leukaemia. **Lancet**, v. 371, p. 1030–1043, 2008.
- PUI, CH; SCHRAPPE, M; RIBEIRO, RC; NIEMEYER, CM. **Childhood and Adolescent Lymphoid and Myeloid Leukemia. Hematology**. 118-145. 2004.
- WOHLFAHRT, A. B. et al. The importance of immunophenotyping by flow cytometry in distinction between hematogones and B lymphoblasts. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 51, n. 1, p. 7–12, 2015.