



UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL

CAMPUS PASSO FUNDO

CURSO DE MEDICINA

GIOVANA BONESSONI FELIZARI

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES:

PERFIL CLÍNICO E DESFECHOS DA DOENÇA

PASSO FUNDO/RS

2020

GIOVANA BONESSONI FELIZARI

**LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES:
PERFIL CLÍNICO E DESFECHOS DA DOENÇA**

Trabalho de Conclusão do Curso de graduação
apresentado como requisito parcial para obtenção do grau
de bacharel em Medicina na Universidade Federal da
Fronteira Sul, Campus Passo Fundo, RS.

Orientador: Prof^a. Dra. Jossimara Poletini

Coorientador: Esp. Pablo Santiago

PASSO FUNDO/RS

2020

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Felizari, Giovana Bonessoni
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES: PERFIL CLÍNICO E DESFECHOS DA DOENÇA /
Giovana Bonessoni Felizari. -- 2020.
f.

Orientadora: Doutora Jossimara Polettini
Co-orientador: Especialista Pablo Santiago
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina, Passo Fundo, RS, 2020.

I. Polettini, Jossimara, orient. II. Santiago, Pablo,
co-orient. III. Universidade Federal da Fronteira Sul.
IV. Título.

GIOVANA BONESSONI FELIZARI

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES:

PERFIL CLÍNICO E DESFECHOS DA DOENÇA

Trabalho de Conclusão do Curso de graduação apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina pela Universidade Federal da Fronteira Sul Campus Passo Fundo.

Orientadora: Jossimara Polettini

Coorientador: Pablo Santiago

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi defendido e aprovado pela banca em: ____ / ____ / ____.

BANCA EXAMINADORA:

Prof^a. Dra. Jossimara Polettini

Orientadora (UFFS)

Esp. Pablo Santiago

Coorientador

Preceptor Residência (UFFS)

Prof. Me. Lieverson Augusto Guerra

(UFFS)

Esp. Simone Medeiros Beder Reis

Preceptora Residência (UFFS)

AGRADECIMENTOS

À minha família, especialmente meus pais Pedro e Gislaine, que sempre me apoiaram e fizeram com que eu acreditasse e conquistasse todos os meus sonhos.

Ao Guilherme Costa, por toda a compreensão e suporte nesse período. Obrigada por ser meu parceiro em tudo.

À minha orientadora professora Jossimara pela dedicação e colaboração de fundamental importância no desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu coorientador Pablo Santiago pelo auxílio e disponibilidade em ajudar sempre que solicitado. A equipe do centro oncológico infantojuvenil pela prestatividade.

Aos professores Ivana e Gustavo que desde o início contribuíram para a realização do trabalho.

E a todos que de alguma forma são presentes na minha vida e sempre torceram por mim.

Resumo

O presente Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina pela Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), campus Passo Fundo/RS, intitulado “Leucemia Linfoblástica Aguda em Crianças e Adolescentes: perfil clínico e desfechos da doença” foi elaborado de acordo com o Manual de Trabalhos Acadêmicos da instituição e com o Regulamento de Trabalho de Conclusão de Curso. Este volume é composto pelo projeto de pesquisa, relatório de atividades e artigo científico e foi realizado com orientação da Prof. Dr^a. Jossimara Poletini e coorientação do médico especialista Pablo Santiago. O trabalho foi desenvolvido no período compreendido entre agosto de 2019 e setembro de 2020, como método avaliativo dos componentes curriculares de Pesquisa em Saúde e Trabalho de Conclusão de Curso I e II. A escolha da revista para a submissão do artigo foi a “Hematology Transfusion and cell Therapy” e o artigo foi escrito nos moldes e exigências dessa revista. Ressalta-se que o objetivo deste estudo é avaliar o perfil epidemiológico, clínico e desfechos de remissão prolongada Leucemia Linfoblástica Aguda, tratamento em andamento ou óbito de crianças e adolescentes atendidas em um centro oncológico infantojuvenil.

Palavras-chave: Leucemia Linfóide; Linfócitos B; Imunofenotipagem

Abstract

The present Final Term Paper presented as a partial requirement for obtaining a Bachelor's degree in Medicine from the Federal University of Fronteira Sul (UFFS), Passo Fundo / RS campus, entitled "Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Adolescents: clinical profile and outcomes of disease" was prepared in accordance with the Institution's Academic Works Manual and the Course Completion Work Regulations. This volume is composed by the research project, the activity report and the scientific paper, and was carried out under the guidance of Jossimara Poletini, PhD, and the co-supervision of specialist doctor Pablo Santiago. The work was developed between August 2019 and September 2020, as an evaluation method for the curricular components of Health Research and Course Conclusion Work I and II. The choice of the journal for the submission of the article was the "Transfusion of hematology and cell therapy" and the article was written along the lines and requirements of this journal. The objectives about this studies are to evaluate the epidemiological, clinical profile and outcomes of prolonged remission of the Acute Lymphoblastic Leukemia, ongoing treatment or death of children and adolescents attended at a children's and youth cancer center.

Keywords: Lymphoid Leukemia; B lymphocytes; Immunophenotyping

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. DESENVOLVIMENTO	11
2.1.1. Resumo Informativo	11
2.1.2. Tema	12
2.1.3. Problema	12
2.1.4. Hipóteses	12
2.1.5. Objetivos	12
2.1.5.1. Objetivos Gerais	12
2.1.5.2. Objetivos Específicos	13
2.1.6. Justificativa	13
2.1.7. Referencial Teórico	14
2.1.8. Metodologia	17
2.1.9. Recursos	20
2.1.10. Cronograma	21
2.1.11. Referências	22
2.1.12. Apêndices A, B, C e D.....	24
2.2 Relatório da pesquisa.....	35
2.2.1 Apêndice I.....	37
2.2.2 Anexo I.....	39
3. ARTIGO	51
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
4.1 Anexo II e III.....	73

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença caracterizada pela perda do controle da divisão celular e pela capacidade dessas células anormais crescerem de modo rápido, agressivo e incontrolável, podendo invadir outros tecidos e órgãos distantes, o que agrava as suas consequências clínicas de disfunções de órgãos e sistemas (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2014). Nesse contexto, é importante ressaltar a ocorrência de processos neoplásicos também em crianças e adolescentes. Dados epidemiológicos demonstram que o percentual mediano dos tumores pediátricos observados nos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) brasileiros encontra-se próximo de 3% podendo-se estimar, portanto, que tenha ocorrido aproximadamente 12.600 casos novos de câncer em crianças e adolescentes até os 19 anos em 2016. As regiões sudeste e nordeste apresentariam os maiores números de casos novos, 6.050 e 2.750 respectivamente, e, em terceiro lugar, aparece a região sul, com 1.320 casos novos (BRASIL, 2017).

Na população infantojuvenil, os cânceres mais frequentes são os que afetam as células da linhagem hematopoiética, conhecidos por leucemias (HUNGER; MULLIGHAN, 2015). A fisiopatologia dessas doenças envolve a disfunção na produção de células progenitoras mieloides e linfoides, os blastos, os quais sofrem maturação e se transformam em linfócitos B e T, células responsáveis pela defesa do organismo (JUNIOR et al., 2010). Dentre tais, destaca-se a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), doença com origem nas alterações de células precursoras de linfócitos B ou T, sendo a última menos comum. Hunger e Mullighan (2015), em revisão recente, ressaltam que os casos que envolvem os linfócitos B acometem cerca de 85% dos pacientes, enquanto os casos que envolvem as células T compreendem cerca de 10-15%, dados também encontrados em estudo brasileiro (SOUSA et al., 2015). Essas células anormais ocupam espaço na medula impedindo o crescimento de células saudáveis, o que resulta na diminuição da formação de glóbulos brancos e vermelhos (GONZÁLEZ-HERRERO, 2018).

As diferentes alterações genéticas são a base para a classificação dos subtipos de LLA. Dentre elas, encontram-se alterações no número cromossômico, como um cariótipo hiperplóide, translocações cromossômicas e

outros fatores genéticos, como a trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down) e presença de cromossomo Philadelphia (translocação t(9;22), todas relacionadas ao risco aumentado de LLA (IACOBUCCI; MULLIGHAN, 2017). Por outro lado, fatores externos e comportamentais exercem uma menor influência no desenvolvimento da doença, dessa forma sua causa específica não está totalmente estabelecida (PUI et al., 2015).

Independente da causa, a detecção precoce é essencial para o sucesso do tratamento. É importante que pais e familiares saibam identificar os sinais e os sintomas da doença, que são muito parecidos com as de doenças comuns da infância (SOUSA et al., 2015). Igualmente, os profissionais devem ficar atentos para aquelas crianças e adolescentes que procuram com frequência por atendimento médico com as mesmas queixas.

Em 2017, o Ministério da Saúde desenvolveu o Protocolo de diagnóstico precoce do câncer com o objetivo de auxiliar os profissionais da rede de atenção à saúde na condução dos casos suspeitos e confirmados dentro de uma linha de cuidado (BRASIL, 2017). Os sinais e sintomas dependem dos subtipos definidos pelas alterações genéticas, e incluem palidez cutâneo-mucosa, fadiga, irritabilidade, sangramentos anormais sem causa definida, febre, dor óssea, dor articular, generalizada, hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia generalizada, esplenomegalia e sinais decorrentes da trombocitopenia (GAO et al., 2012). A partir de hemograma, serão observadas as alterações em duas ou mais séries celulares (anemia e/ou leucopenia/leucocitose e/ou plaquetopenia), e o paciente deve ser então encaminhado para um serviço especializado em onco-hematologia pediátrica, em caráter de urgência, para ser submetido a exames diagnósticos complementares (BRASIL, 2017).

O câncer infantojuvenil é uma doença com potencial de remissão considerável, mas é necessário que haja o diagnóstico precoce, bem como o início do tratamento. As atuais terapias de combate à LLA permitem a remissão prolongada da doença de aproximadamente 90% dos pacientes, porém a mortalidade ainda é alta decorrente dessa doença (HUNGER; MULLIGHAN, 2015).

Dessa forma, justifica-se o estudo em um centro oncológico infantojuvenil específico, uma vez que existem particularidades de atendimento e protocolos nos diferentes centros, assim como existe heterogeneidade da LLA e, portanto, o conhecimento de tais características poderá refletir no desenvolvimento de tratamentos personalizados, a fim de melhorar as taxas de remissão prolongada da doença e a qualidade de vida de crianças e adolescentes com LLA (PUI et al., 2015).

2. Desenvolvimento

2.1.1. Resumo Informativo

Os cânceres mais frequentes na população infantojuvenil são as leucemias, cuja fisiopatologia envolve a disfunção na produção de células participantes da defesa do organismo. Dentre tais, destaca-se a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), doença com origem nas alterações de células precursoras de linfócitos B ou T. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo descrever o perfil epidemiológico, clínico e os desfechos dos pacientes com diagnóstico de LLA atendidos em um Centro Oncológico Infantojuvenil de um hospital terciário do norte gaúcho, no período de agosto de 2009 a agosto de 2019. Serão incluídos os pacientes diagnosticados entre as idades de 0 a 19 anos. Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, que será realizado por meio de coleta de dados em prontuários eletrônicos e físicos. Serão avaliadas as variáveis: idade, sexo, procedência, estado nutricional, doenças prévias, primeiras manifestações dos sinais e sintomas da doença relacionadas com o tempo de diagnóstico médico. Além disso, serão incluídos os resultados dos exames clínicos, laboratoriais e genéticos, utilizados para o diagnóstico, prognóstico, estadiamento do tumor e resposta ao tratamento, sendo observado como desfechos a remissão da doença, tratamento em andamento e a taxa de mortalidade. Os dados serão armazenados em planilhas eletrônicas e a análise estatística será realizada de acordo com os pressupostos determinados pelos resultados e o nível de significância adotado será de 5%. Espera-se encontrar maior número de pacientes do sexo masculino, com idade inferior a 5 anos de idade e que os imunofenótipos sejam de células precursoras de linfócitos B, e correlacionar o diagnóstico precoce com melhor prognóstico. Dessa forma, o

presente estudo poderá contribuir para o entendimento do perfil de pacientes no referido centro.

Palavras-chave: Leucemia Linfoide; Linfócitos B; Imunofenotipagem.

2.1.2. Tema

Leucemia Linfoblástica Aguda em crianças e adolescentes.

2.1.3. Problema

Qual é o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes atendidos em um centro oncológico infantojuvenil?

Quais são as alterações clínicas, laboratoriais e genéticas apresentadas por esses pacientes no momento do diagnóstico?

Qual a relação do diagnóstico precoce com os desfechos de remissão prolongada da doença ou mortalidade?

2.1.4. Hipóteses

Espera-se encontrar maior número de pacientes do sexo masculino, com idade inferior a 5 anos de idade.

No quadro clínico são esperados sinais como febre e exames confirmatórios de anemia, plaquetopenia e neutropenia. Além disso, no exame de imunofenotipagem, as células precursoras encontradas sejam predominantemente do tipo linfócitos B.

O diagnóstico precoce e tratamento adequado propiciam que 70-80% dos pacientes evoluam para remissão prolongada da doença.

2.1.5. Objetivos

2.1.5.1. Gerais

Avaliar o perfil epidemiológico, clínico e desfechos de remissão prolongada da doença, tratamento em andamento ou óbito de crianças e adolescentes com Leucemia Linfoblástica Aguda em um centro oncológico infantojuvenil.

2.1.5.2. Específicos

- Determinar as características sociodemográficas dos pacientes atendidos no centro oncológico infantojuvenil em um hospital terciário.
- Observar os sinais e sintomas mais frequentes e sugestivos do diagnóstico dessa doença na população infantojuvenil.
- Analisar os exames laboratoriais no diagnóstico: hemograma, leucograma e plaquetograma, status liquórico, imunofenotipagem, citogenética do cariótipo e das translocações recorrentes e exame de biologia molecular (PCR).
- Relacionar as variáveis sexo, idade, fatores prognósticos dos exames e tempo de diagnóstico com o provável desfecho de remissão prolongada da doença, tratamento em andamento ou óbito de crianças e adolescentes com diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda.

2.1.6. Justificativa

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é o câncer mais comum na população infantojuvenil e possui manifestações clínicas inespecíficas da doença. Na maioria das vezes, não está relacionado às exposições ambientais e/ou fatores comportamentais, o que dificulta o diagnóstico. O centro oncológico infantojuvenil é referência para aproximadamente dois milhões de habitantes, abrangendo macrorregiões norte e noroeste do estado do Rio Grande do Sul, que contempla 188 municípios, além de encaminhamentos médicos de outras regiões devido à especialidade do referido centro. A caracterização dos pacientes infantojuvenis atendidos no centro ainda não foi objeto de estudo, desse modo, a caracterização dessa população é fundamental para fins de melhoria no rastreamento, no precoce diagnóstico e no tratamento dos pacientes infantojuvenis com LLA.

2.1.7. Referencial teórico

O câncer é causado por uma série de alterações somáticas no DNA que levam à proliferação celular irrestrita, a maioria destas alterações envolve modificações na sequência gênica, ou seja, mutações (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2014). Dentre os tipos de genes relacionados ao câncer, destacam-se os oncogenes, que provocam aumento da atividade gênica de fatores de transcrição e crescimento celular, por exemplo *Ras* e *Myc*, e os genes supressores de tumor, como *Rb* e *p53*, que no câncer tem sua função inativada ou diminuída (WANG et al, 2018) (JIMÉNEZ-MORALES; HIDALGO-MIRANDA; RAMÍREZ-BELLO, 2017). Tais disfunções genéticas podem provocar atipias celulares relacionadas com perda dos mecanismos de apoptose, instabilidade do DNA resultando em mutações, perda da senescência replicativa, invasão a outras estruturas celulares, metástases em linfonodos ou em tecidos distantes, e, por fim, evasão do sistema imune (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2014).

No processo de hematopoese normal na medula óssea, há a proliferação e diferenciação das células-tronco hematopoéticas pluripotentes em células maduras. Na leucemia existe um distúrbio desse processo e a implementação de uma doença neoplásica maligna que tem como precursora inicial as células hematopoéticas imaturas, que podem ter origem mieloide ou linfoide, também chamada de blastos. Essas células progressivamente substituem a medula óssea, ocasionando uma diminuição na produção de células vermelhas normais, células brancas e plaquetas. Com o tempo os blastos penetram na corrente sanguínea e podem evoluir para órgãos vitais, se não for tratada é uma doença potencialmente fatal (APPELBAUM, 2014).

A Organização Mundial da Saúde estima que a cada ano mais de 150 mil casos de câncer são diagnosticados na infância. As neoplasias malignas em pacientes jovens tende a crescer mais rapidamente e ser geralmente mais invasivo, no entanto, respondem melhor à quimioterapia. Os tipos mais comuns são as leucemias, tumores do sistema nervoso central e os linfomas. (SBP, 2017). Aproximadamente 1 em 285 crianças será diagnosticado com câncer antes dos 20 anos de idade, e aproximadamente 1 em 530 adultos jovens com idade entre 20 e 39 anos é um sobrevivente de câncer infantil (WARD et al., 2014).

A leucemia aguda é o câncer mais comum na infância, representado cerca de 30% do total de casos de câncer em pediatria (SBP, 2017) e correspondendo à segunda causa de óbito em crianças e adolescentes no Brasil, superado apenas pelos óbitos por causas externas (SARAIVA, 2019). O quadro clínico depende do grau de infiltração medular e da extensão da doença extramedular, e geralmente resulta na presença de anemia, plaquetopenia e neutropenia. A dor óssea é frequente, principalmente em membros inferiores, podendo tornar-se intensa e impedir a deambulação (SBP, 2017). Embora numerosos estudos epidemiológicos tenham investigado potenciais causas ambientais de leucemias infantis, poucas associações fortes ou consistentes foram encontradas (WARD et al., 2014).

Em relação à epidemiologia da doença no Brasil, no período de 1980 a 2015 foi realizado um estudo descritivo de série temporal, utilizando dados de óbitos por leucemia em crianças e adolescentes (0 a 19 anos) de ambos os sexos, residentes nas 26 capitais dos estados brasileiros e no Distrito Federal, sendo 5.854 óbitos do sexo masculino e 4.276 do sexo feminino (SARAIVA, 2018). Nesse sentido, observa-se que a LLA infantil se desenvolve com mais frequência em meninos do que em meninas e em relação à faixa etária, a média de idade em pacientes com diagnóstico de LLA é frequentemente de 3 a 6 anos (SOUSA et al., 2015). Em concordância, dados dos Estados Unidos que mostram um pico de incidência de LLA entre os 3 e 5 anos (LINABERY; ROSS, 2008).

Embora a LLA acometa todas as etnias, observa-se maior incidência em crianças brancas, sendo relatados 35,6 casos por milhão. Em contrapartida, o acometimento da doença em crianças negras é de 14,8 casos por milhão (LIM et al., 2013).

As primeiras manifestações da leucemia linfoblástica são inespecíficas e gerais, e, portanto, confundidas com doenças comuns na infância, o que dificulta o diagnóstico precoce (BRASIL, 2017). Na história clínica e exame físico os achados incluem febre por tempo prolongado, manchas rochas pelo corpo, palidez e fadiga, dores ósseas e articulares, alterações oculares e quadros infecciosos, ou seja, alterações relacionadas a trombocitopenia e neutropenia. (GAO et al., 2012) (HUNGER; MULLIGHAN, 2015). No diagnóstico diferencial da LLA pode-se citar doenças como mononucleose infecciosa, coqueluche,

doenças virais, processos inflamatórios. (DANTAS et al., 2015)

Em 2016 a Organização Mundial da Saúde realizou uma nova atualização na classificação das leucemias, o diagnóstico laboratorial da LLA baseia-se em exame morfológico de esfregaço sanguíneo e de medula óssea, e complementado com análises citotóxicas e imunofenotípicas e estudos de genética molecular (ARBER et al., 2016). Em pacientes com suspeita clínica da doença a pesquisa de LLA inicia através da solicitação de um hemograma. Se o exame apresentar duas ou mais alterações positivas: anemia, leucocitose ou leucopenia, plaquetonia, deve-se encaminhar ao centro especializado com oncologista pediátrico para que exames confirmatórios para o estadiamento do tumor. Os sinais de alerta são leucocitose $>50.000/\text{mm}^3$, sangramento, plaquetas $<20.000/\text{mm}^3$ e anemia severa em que a hemoglobina $<6\text{g/dL}$ (BRASIL, 2017).

As alterações cromossômicas mais comuns as translocações simples ou de transferências recíprocas dos braços de um cromossomo para outro, sendo as diferentes alterações genéticas a base para a classificação dos subtipos de LLA. Além disso, alterações no número cromossômico, como um cariótipo hiperplóide pode ser encontrado em 30 a 40% das crianças (IACOBUCCI; MULLIGHAN, 2017). Outros fatores genéticos, como a trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down) e presença de cromossomo Philadelphia (translocação $t(9;22)$) estão associados a um risco aumentado de LLA, mas a maioria dos pacientes não possui fatores hereditários reconhecidos (HUNGER; MULLIGHAN, 2015) (CANGERANA PEREIRA et al., 2017). Dessa forma, evidencia-se que a etiologia da LLA ainda não foi descoberta, o que dificulta a prevenção da mesma.

Alguns fatores se apresentam como favoráveis ao prognóstico da doença, tais como idade entre 3 e 9 anos, contagem de leucócitos $<25.000\text{ células}/\mu\text{L}$ ($<50.000/\mu\text{L}$ em crianças), cariótipo da célula leucêmica com >50 cromossomos e $t(12,21)$, ausência de doença no SNC no diagnóstico. Por outro lado, dentre os fatores desfavoráveis se destacam cariótipo de célula leucêmica com cromossomos com números normais, mas anormais na morfologia (pseudodiploides), presença do cromossomo Philadelphia, imunofenótipo de célula B com imunoglobulina de superfície citoplasmática, precursor de células T (HUNGER; MULLIGHAN, 2015) (RYTTING et. al., 2014).

Muitos cânceres infantis são altamente curáveis se diagnosticados em um estágio inicial, e alguns esquemas de tratamento são relativamente simples, baratos e bem estabelecidos (WARD et al., 2014). O tratamento com quimioterapia para LLA tem como base quatro fases gerais: indução da remissão, profilaxia do SNC, consolidação ou intensificação pós remissão e a manutenção, o transplante de células-tronco pode ser útil contra as recidivas (RYTTING et. al., 2014). As taxas de sobrevivência são melhores em crianças pequenas e a sobrevida é inferior nos adolescentes e ainda pior nos pacientes adultos jovens (STOCK, 2010).

Em longo prazo as crianças tratadas para LLA podem apresentar efeitos adversos como déficit neurocognitivos, problemas de crescimento e um risco aumentado de câncer secundário, como LMA ou linfoma. Formas precoces de profilaxia do SNC que combinaram altas doses de radiação e quimioterapia intratecal resultaram em um alto risco de defeitos neurocognitivos (WARD et al., 2014).

Crianças e adolescentes com câncer devem ser tratados em centros médicos especializados em câncer infantil por equipes multidisciplinares, incluindo oncologistas pediátricos, cirurgiões, radioterapeutas e outros especialistas com experiência no tratamento de câncer em crianças e adolescentes, como enfermeiros, psicólogos e assistentes sociais (WARD et al., 2014). Os progressos no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) na infância são notáveis nas últimas duas décadas, com a proporção de pacientes sobrevivendo por 5 anos se aproximando e até excedendo 90% em muitos países desenvolvidos. (PUI, et al., 2015).

2.1.8. Metodologia

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, com o objetivo de avaliar o perfil epidemiológico, clínico e desfechos dos casos de Leucemia Linfoblástica Aguda em crianças e adolescentes em um centro oncológico infantojuvenil no Hospital São Vicente de Paulo localizado em Passo Fundo - Rio Grande do Sul. A pesquisa será realizada de setembro 2019, com a submissão do projeto ao comitê de ética em pesquisa, a agosto de 2020. A população do estudo compreenderá os casos de LLA notificados no registro hospitalar de câncer do referido centro, sendo que a amostra será constituída por todos os casos

registrados de agosto de 2009 a agosto de 2019, de pacientes diagnosticados entre 0 e 19 anos. Estima-se que sejam incluídos 80 casos neste período de 10 anos, de acordo com o número de atendimento/ano. Após ciência e concordância do Hospital São Vicente de Paulo, o protocolo de estudo será submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com seres humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul, atendendo a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Ressalta-se que o centro oncológico infantojuvenil é referência para aproximadamente dois milhões de habitantes, abrangendo macrorregiões norte e noroeste do estado do Rio Grande do Sul, que contempla 188 municípios, além de encaminhamentos médicos de outras regiões devido à especialidade do referido centro. A caracterização dos pacientes infantojuvenis atendidos no centro ainda não foi objeto de estudo, desse modo, a caracterização dessa população é fundamental para fins de melhoria no rastreamento, no precoce diagnóstico e no tratamento dos pacientes infantojuvenis com LLA.

Depois de aprovado no Comitê de Ética o setor de arquivo médico do hospital a partir do CID da doença (CID 91.0) gerará uma lista com os pacientes diagnosticados no período de agosto de 2009 a agosto de 2019. A coleta de dados será realizada a partir da solicitação de acesso aos prontuários físicos ou digitais, sendo esses pelo sistema Tasy do Hospital. Com a aprovação pela Instituição, a discente participante do estudo coletará as informações, supervisionada pela coordenadora do setor de pesquisas na Oncopediatria do HSVP. A coleta de dados será realizada semanalmente, em sala específica no referido centro, sem interferir na rotina de atendimento do local, a acadêmica terá um login e uma senha de acesso prévio para acessar os prontuários físicos e eletrônicos, dos quais serão coletadas as informações pertinentes ao estudo em ficha de coleta. Será feita a análise dos dados das seguintes variáveis: idade, sexo, procedência, estado nutricional, doenças prévias, primeiras manifestações clínicas de sinais e sintomas da doença, o tempo de diagnóstico e tratamento, os exames utilizados para o diagnóstico e prognóstico, bases genéticas e imunofenotipagem para o diagnóstico e estadiamento do tumor, sendo observados os desfechos de remissão prolongada da doença, tratamento em andamento ou óbito. Os dados obtidos serão duplamente digitados, em um banco de dados e posteriormente serão analisados. Nos casos de pacientes em

acompanhamento, os participantes da pesquisa verificarão com a secretaria do Centro Oncológico a data da consulta e será feita abordagem presencial para convite e assinatura do TCLE e/ou Termo de Assentimento para pacientes com idade inferior a 18 anos. Além disso, nos casos em que não houver contato direto com os pacientes por não estarem em acompanhamento/atendimento no período do estudo por alta hospitalar e/ou óbito), será utilizado o Termos de Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os grupos de pacientes serão determinados pela condição de idade e acompanhamento atual ou não, e, segundo tais critérios, serão aplicados os termos para a legitimação da pesquisa: I) pacientes com idade igual ou superior a 18 anos que seguem em atendimento, dos quais deverá ser obtido o termo de consentimento livre e esclarecido; II) pacientes menores de 18 anos, alfabetizados e que seguem em atendimento, dos quais deverá ser obtido o termo de assentimento dos pacientes e o termo de consentimento livre e esclarecido dos pais/responsáveis; III) pacientes menores de 18 anos, não alfabetizados e que seguem em atendimento, dos quais deverá ser obtido o termo de consentimento livre e esclarecido dos pais/responsáveis e justificada a ausência do termo de assentimento dos pacientes; IV) pacientes de qualquer idade que não estejam em acompanhamento no momento da coleta de dados devido à alta hospitalar ou óbito e cujos dados de contato estão desatualizados, para os quais será solicitada a dispensa do TCLE.

Aos pacientes que não seguem em acompanhamento, não será realizada a devolutiva dos resultados devido às mesmas justificativas para a solicitação de dispensa de TCLE. Aos que seguem em acompanhamento, a devolutiva será feita por meio da exposição de um pôster no serviço, apresentando os principais achados do estudo. Para o Centro Oncológico/HSVP, após conclusão e divulgação dos resultados finais, a equipe de pesquisa fornecerá um relatório impresso. Os dados serão armazenados em local seguro e privativo em sala específica na UFFS, Campus Passo Fundo, sala 014, destinada aos trabalhos científicos, por 5 anos e posterior a isso serão destruídos através de incineração e o banco de dados será deletado dos computadores utilizados no estudo, com deleção permanente (esvaziamento da lixeira do computador).

Os dados serão duplamente digitados, para aumentar a precisão do estudo, em banco de dados criado no programa Epidata versão 3.1 (distribuição

livre), posteriormente a análise será realizada no PSPP, sendo determinado o perfil epidemiológico e clínico da doença e a relação estatística com os desfechos de remissão prolongada da doença, tratamento em andamento ou óbito, fazendo-se o cruzamento de dados e a determinação das frequências absolutas e relativas.

O presente projeto refere-se a um estudo de coorte retrospectivo, sendo analisados os prontuários físicos e eletrônicos de pacientes que estiveram/ estão em atendimento no referido centro, devido à natureza do trabalho não haverá devolutiva e benefício direto aos pacientes. No entanto, a partir da definição do perfil epidemiológico e clínico da doença o estudo fornecerá ao Centro Oncológico instrumentos que contribuirão para o atendimento desses pacientes, identificando possíveis complicações e dificuldades no processo de diagnóstico e tratamento. Além disso, conhecendo melhor essa população, estratégias de rastreamento, diagnóstico e tratamento precoce poderão ser abordadas e a partir disso a realização de campanhas de rastreamento e capacitação de equipes de saúde da atenção básica.

Existem riscos inerentes a qualquer projeto de pesquisa que envolva coleta de dados secundários, como a possibilidade de divulgação acidental dos dados de algum participante. Com a finalidade de minimizar este risco, serão utilizados códigos para identificar os participantes, a fim de que nas fichas de questionários não constem a identificação nominal do paciente. Caso ocorra acidentalmente a divulgação da identificação dos pacientes o projeto será interrompido.

2.1.9 Recursos

Item	Unidade	Quantidade	Custo unitário	Custo total
Folhas	Pacote com 100	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00
Impressões	Impressões	x300	R\$ 0,10	R\$ 30,00
Canetas	Canetas	5	R\$ 1,50	R\$ 7,50
Valor total				R\$ 52,50

2.1.11 Referências

APPELBAUM Frederick R. Leucemias Agudas. In: Goldman, Lee *et al.* **Goldman Cecil Medicina**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. cap. 189, p. 1381-1384.

ARBER, Daniel A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**, [s.l.], v. 127, n. 20, p.2391-2405, 11 abr. 2016. American Society of Hematology.

CANGERANA PEREIRA, Fernanda A. et al. Environmental risk factors and acute lymphoblastic leukaemia in childhood. **Rev. Cienc. Salud**, Bogotá, v. 15, n. 1, p. 129-144, Apr. 2017.

DANTAS Giselly K. S. et al. Diagnostico diferencial da leucemia linfoide aguda em pacientes infanto-juvenis, **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 13, n. 2, p. 3-18, 2015.

GAO, Chao et al. Clinical features, early treatment responses, and outcomes of pediatric acute lymphoblastic leukemia in china with or without specific fusion transcripts: A single institutional study of 1,004 patients. **American Journal of Hematology**, [s.l.], v. 87, n. 11, p.1022-1027, 22 ago. 2012.

GONZÁLEZ-HERRERO, Inés et al. The making of leukemia. **International Journal of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 19, n. 5, p.1494-1509, 17 maio 2018.

HUNGER, Stephen P.; MULLIGHAN, Charles G. Acute lymphoblastic leukemia in children. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, 15 out. 2015.

IACOBUCCI, Ilaria; MULLIGHAN, Charles G. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 35, n. 9, p.975-983, 20 mar. 2017.

JIMÉNEZ-MORALES, Silvia; HIDALGO-MIRANDA, Alfredo; RAMÍREZ-BELLO, Julián. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. **Boletín Médico del Hospital Infantil de México**, [s.l.], v. 74, n. 1, p.13-26, jan. 2017.

JÚNIOR, Danilo M. et al. Sistema Imunitário – Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, 23 set. 2010.

LIM, Joshua Y. et al. Genomics of racial and ethnic disparities in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Cancer**, [s.l.], v. 120, n. 7, p.955-962, 30 dez. 2013.

LINABERY, Amy M.; ROSS, Julie A. Childhood and adolescent cancer survival in the US by race and ethnicity for the diagnostic period 1975-1999. **Cancer**, [s.l.], v. 113, n. 9, p.2575-2596, 1 nov. 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Instituto Nacional do Câncer. **Protocolo de diagnóstico precoce do câncer pediátrico**. Brasília: MS, 2017. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/protocolo-de-diagnostico-precoce-do-cancer-pediatico.pdf>. Acesso em: 29 mar. 2019.

PUI, Ching-hon et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. **Journal of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 33, n. 27, p.2938-2948, 20 set. 2015.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C.; **Robbins e Cotran. Patologia: bases patológicas das doenças**. 9ed., Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2014.

RYTTING, Michael E. et al. Leucemia linfocítica aguda (LLA). **Merck Sharp & Dohme Corporation**, [S. l.], ano 2014. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/casa/dist%C3%BArbios-dosangue/leucemias/leucemia-linfoc%C3%ADtica-aguda>. Acesso em: 03 Abr. 2019.

SARAIVA, Danúbia C. A.; SANTOS, Sabrina S.; MONTEIRO, Gina T. R. Tendência de mortalidade por leucemias em crianças e adolescentes nas capitais dos estados brasileiros: 1980-2015. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 27, n. 3, e2017310, 2018.

SBP. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Atuação do pediatra: epidemiologia e diagnostico precoce do câncer pediátrico**. Mar. 2017. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/publicacoes/C-Doc-Cientifico-Oncologia-Epidemiol-30-mar-17.pdf. Acesso em: 13 Jul. 2019.

SOUSA, Daniel W. L. et al. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 37, n. 4, p. 223-229, Aug. 2015.

STOCK, Wendy. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. **Hematology**, [s.l.], v. 2010, n. 1, p.21-29, 1 dez. 2010.

WANG, Li-hui et al. Loss of tumor suppressor gene function in human cancer: An Overview. **Cellular Physiology and Biochemistry**, [s.l.], v. 51, n. 6, p.2647-2693, 2018.

WARD, Elizabeth et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [s.l.], v. 64, n. 2, p.83-103, 31 jan. 2014.

2.1.12 Apêndices

Apêndice A – Ficha de dados

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO E DESFECHOS DA DOENÇA	
Orientação: Jossimara Poletini; Co-orientação: Pablo Santiago, Discente: Giovana Bonessoni Felizari	
Número do questionário:	nques _____
Nome do entrevistador:	entre _____
Data coleta:	data1 ____/____/____
DADOS DE IDENTIFICAÇÃO	
Prontuário físico e eletrônico	
CONTATO:	
NÚMERO DO PRONTUÁRIO:	prontu _____
LOCAL DA RESIDÊNCIA (1) zona urbana (2) zona rural	resi _____
CIDADE	
DATA DE NASCIMENTO	dn ____/____/____
SEXO (1) Masculino (2) Feminino	sexo _____
COR OU RAÇA OBSERVADA RELATADA NO PRONTUÁRIO (1) Branca (2) Preta (3) Parda (4) Indígena (5) Amarela	cor _____
PESO kg:	Peso _____
ALTURA cm:	altu _____
IMC:	IMC _____
DATA ENTRADA HSVP:	
SINAIS E SINTOMAS/ ACHADOS NO EXAME FÍSICO:	
Abdome distendido (1) sim (2) não	Abd dis _____
Alargamento mediastinal (1) sim (2) não	Algmed _____
Alteração da visão (1) sim (2) não	Altvis _____
Alteração urinária (1) sim (2) não	Alturi _____
Anemia (1) sim (2) não	Ane _____
Aniridia (1) sim (2) não	Anirid _____
Astenia (1) sim (2) não	Ast _____
Bradipneia (1) sim (2) não	Brad _____
Cefaleia (1) sim (2) não	Cef _____
Desidratação (1) sim (2) não	Desid _____
Diarreia (1) sim (2) não	Diarr _____
Dor articular (1) sim (2) não	Dart _____
Dor óssea (1) sim (2) não	Dos _____
Equimoses (1) sim (2) não	Equim _____
Estrabismo (1) sim (2) não	Est _____
Fadiga (1) sim (2) não	Fad _____
Febre (1) sim (2) não	Fb _____
Hepatomegalia (1) sim (2) não	Hepm _____
Hesplenomegalia (1) sim (2) não	Hesm _____
Heterocromia ocular (1) sim (2) não	Het _____
Hifemia (1) sim (2) não	Hif _____
Hiperglicemia (1) sim (2) não	Hipgli _____
Hiperleucocitose (1) sim (2) não	Hipleu _____
Hipertensão arterial (1) sim (2) não	Hipten _____
Hipoglicemia (1) sim (2) não	Hipog _____
Hipotensão arterial (1) sim (2) não	Hipot _____
Inapetência (1) sim (2) não	Inap _____
Lesão bucal (1) sim (2) não	Lesbuc _____
Lesões urticariformes na pele (1) sim (2) não	Lesur _____
Leucocitose (1) sim (2) não	Leuc _____
Leucocoria (1) sim (2) não	Leucoco _____
Linfocitose (1) sim (2) não	Linfoc _____
Linfonomegalia (1) sim (2) não	Lm _____
Manchas roxas na pele (1) sim (2) não	Manc _____
Mialgia (1) sim (2) não	Mialg _____
Náusea (1) sim (2) não	Nau _____
Neutropenia (1) sim (2) não	Neutro _____
Odinofagia (1) sim (2) não	Odinof _____

Palidez palmar/ conjuntival (1) sim (2) não Pancitopenia (1) sim (2) não Perda de peso (1) sim (2) não Plaquetopenia (1) sim (2) não Proptose (1) sim (2) não Prurido corporal (1) sim (2) não Quadro gripal longo (1) sim (2) não Sangramentos inexplicados (1) sim (2) não Sintomas neurológicos (1) sim (2) não Sonolência (1) sim (2) não Sudorese noturna (1) sim (2) não Taquicardia (1) sim (2) não Taquipneia (1) sim (2) não Tiragem respiratória (1) sim (2) não Tontura (1) sim (2) não Tosse (1) sim (2) não Vômito (1) sim (2) não Outros:	Pal__ Panc__ Pes__ Plaq__ Prop__ Prc__ Qdgr__ Sang__ Sneu__ Son__ Sud__ Taqc__ Taqp__ Tirr__ Tos__ Vom__
Achados em exames de imagem: RX de tórax (1) Normal (2) Alteração (qual): US abdominal (1) Normal (2) Alteração (qual): Ecocardio (1) Normal (2) Alteração (qual): Outro exame (qual): (1) Normal (2) Alteração (qual):	RX__ US__ ECO__
HEMOGRAMA (1) LEUCÓCITOS (2) LINFÓCITOS (3) ERITRÓCITOS (4) HEMOGLOBINA (5) PLAQUETAS. (6) DHL	LEU__ LINF__ ERIT__ HB__ PLAQ__ DHL__
Mielograma/ medulograma: (1) Blastos < 20% (2) Blastos > 20% (3) Blastos > 50%	Mie__
Biópsia de medula óssea: (1) Sim (2) Não	Bmo__
Citometria de fluxo/ Imunofenotipagem (1) Linfócitos B (2) Linfócitos T	Imunf__
Citogenética/ Cariotipagem	
Exames LCR (1) Normal (2) Alteração. Qual:	LCR__
DATA DIAGNÓSTICO:	
DATA INÍCIO DO TRATAMENTO:	
QUIMIOTERÁPICOS: Protocolo (1) GBLTI (2) BMF	Prot__
TRATAMENTO: (1) Em andamento (2) Concluído (3) Interrompido	Tto__
REMISSÃO PROLONGADA DA DOENÇA (1) Sim (2) Não	RP__
FASE DO TRATAMENTO: (1) Pré-indução (2) Indução (3) Intensificação (4) Manutenção	Ftto__

(5) Concluído (6) Interrompido	
Indicação de transplante de medula óssea: (1) Sim (2) Não	TMO__
Cuidados paliativos (1) Sim. (está/esteve) (2) Não	CPAL__
Óbito: (1) Sim. Data: _____ Causa: _____ (2) Não	OBT__

APÊNDICE B

Termo de Compromisso de Utilização de Dados em Arquivo (TCUD)

Eu, Jossimara Poletini, docente da Universidade Federal Fronteira Sul – UFFS pesquisadora e orientadora do projeto de pesquisa intitulado “LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: PERFIL CLÍNICO E DESFECHOS DA DOENÇA”, juntamente com a equipe do projeto composta pelo coordenador Pablo Santiago, pela colaboradora Luziane Fabiani e pela discente do curso de Medicina da UFFS Giovana Bonessoni Felizari, nos comprometemos com a utilização dos dados contidos no sistema eletrônico do hospital e prontuários físicos, a fim de obtenção dos objetivos previstos, e somente após receber a aprovação do sistema CEP/UFFS iniciaremos a coleta dos dados. Comprometemos a manter a confidencialidade dos dados, bem como com a privacidade de seus conteúdos. Declaramos entender que é nossa a responsabilidade de cuidar da integridade das informações e de garantir a confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas. Também é nossa a responsabilidade de não repassar os dados coletados ou o banco de dados em sua íntegra, ou parte dele, às pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa. Por fim, nos comprometemos com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos nesta pesquisa aqui referida. Qualquer outra pesquisa em que precise coletar as informações será submetida à apreciação do CEP/UFFS. Esclarecemos ainda que os dados coletados farão parte dos estudos da aluna Giovana Bonessoni Felizari, discente de Graduação em Medicina da Universidade Federal Fronteira Sul- UFFS.

Passo Fundo ___ de _____ de 20__.

Nome completo e legível do componente da equipe de pesquisa	Assinatura

APÊNDICE C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) AOS PAIS

Prezado pai ou responsável,

Você está sendo convidado a autorizar a participação de seu filho ou o(a) menor que está sob sua responsabilidade em uma pesquisa sobre “Leucemia Linfoblástica Aguda em Crianças e Adolescentes: perfil clínico e desfechos da doença”. A pesquisa é composta pela orientadora e pesquisadora Jossimara Poletini docente da Universidade Federal Fronteira Sul – UFFS, pelo coorientador Pablo Santiago, pela colaboradora Luziane Fabiani e pela discente do curso de Medicina da UFFS Giovana Bonessoni Felizari. A doença é um tipo de câncer comum na população infantojuvenil, e, portanto, o estudo tem como objetivo conhecer a população acometida pela leucemia linfoblástica aguda e gerar informação para que a doença possa ser diagnosticada e tratada o quanto antes, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

A participação do menor envolve a coleta de informações do prontuário médico em uma ficha de dados, e nenhuma entrevista ou exames adicionais serão realizados. Em relação aos riscos, o estudo envolve riscos comuns a qualquer pesquisa, como a possibilidade da divulgação acidental dos dados do menor, mas para que isso não aconteça, serão utilizados códigos e números para fazer a identificação. Caso, mesmo com o uso de códigos, ocorra a divulgação acidental dos dados de algum participante, o estudo será cancelado. Não haverá benefícios diretos a vocês como voluntários da pesquisa. O estudo tem o objetivo de conhecer e melhorar o sistema de atendimento para pacientes em acompanhamento e para futuros pacientes, visto que, as informações que serão coletadas são muito importantes para o serviço. Os resultados finais serão fornecidos em formato de relatório ao hospital e também expostos em formato de pôster no Centro Oncológico para a sua visualização e a equipe poderá tirar dúvidas a qualquer momento. Esclarecemos que vocês não terão prejuízo no atendimento/acompanhamento do menor e que as informações do estudo vão ajudar a melhor conhecer o Serviço. As informações poderão ser utilizadas em congressos científicos ou publicados em revistas científicas, asseguramos que jamais revelaremos o nome do participante ou do responsável, instituição ou qualquer informação relacionada a sua privacidade para que vocês não sejam identificados.

A participação nesse estudo é voluntária e se vocês decidirem não participar ou quiserem desistir de continuar em qualquer momento, pode fazer isso sem necessidade de qualquer explicação e sem alterar seu atendimento no Serviço. A participação não envolve gastos, bem como não haverá nenhum tipo de pagamento.

Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo, físico ou digital, por um período de cinco anos, e depois deste período esses dados serão destruídos. A pesquisa será desenvolvida segundo as normas da Resolução no. 466 de 12 de dezembro de 2012.

Este documento é elaborado em duas vias, que serão devidamente preenchidas, rubricadas todas as páginas e assinadas pelo pesquisador responsável e por você. Uma via deste documento ficará com os pesquisadores e a outra via ficará com você. O TCLE garante seus direitos como responsável do(a) participante da pesquisa e nela está presente o contato e o endereço dos pesquisadores, bem como do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFFS para quaisquer dúvidas que você venha a ter futuramente.

Eu, (NOME COMPLETO) _____
declaro que li (ou tive este documento lido por uma pessoa de confiança) e entendi os objetivos, riscos e benefícios da participação do meu (minha) filho(a) ou o menor sob minha responsabilidade na pesquisa, bem como, tive todos os esclarecimentos que julguei necessários sobre a pesquisa repassados pelos pesquisadores. Portanto opto por livre e espontânea vontade em autorizar a participação do menor na pesquisa.

Assinatura: _____.

Agradecemos sua participação!

Local: _____ Data: ____/____/2019

Assinatura:

Pesquisador Responsável: Jossimara Polettini

Endereço Pesquisador responsável: Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) Campus Passo Fundo, Rua Capitão Araujo, 20, CEP 99010-200, Passo Fundo, RS; telefone (54) 3335-8515; e-mail: jossimara.polettini@uffs.edu.br

Quaisquer dúvidas da pesquisa poderão ser obtidas a qualquer momento junto à equipe de pesquisa (nome e telefone acima) ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul, pelo telefone (49)2049-3745, e-mail: cep.uffs@uffs.edu.br; Endereço para correspondência: Comitê de Ética em Pesquisa da UFFS, Universidade Federal da Fronteira Sul, Bloco da Biblioteca, Sala 310, 3º andar, Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul, CEP 89815-899, Chapecó, Santa Catarina, Brasil.

APÊNDICE D

TERMO DE ASSENTIMENTO

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa sobre a doença “Leucemia Linfoblástica Aguda em crianças e adolescentes, perfil clínico e desfechos da doença”, feita pela professora Jossimara Poletini da Universidade Federal Fronteira Sul – UFFS e também pelo médico Pablo Santiago, e pela colaboradora Luziane Fabiani e a aluna do curso de Medicina da UFFS Giovana Bonessoni Felizari. Nesta pesquisa estamos buscando descrever as pessoas que tem essa doença, saber se são meninos ou meninas, se são mais jovens ou mais velhos e saber os exames que você faz. Se você concordar em participar, vamos coletar seus dados do seu prontuário, e nenhuma entrevista ou exames a mais serão realizados, ou fotos e filmagens. Em nenhum momento você será identificado, vamos usar números para substituir seu nome. Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa. Os resultados da pesquisa serão divulgados para melhorar o atendimento nas redes de saúde de Passo Fundo e região. Não haverá benefícios diretos a você como voluntário da pesquisa, os resultados vão ajudar a melhor conhecer a doença e auxiliar no serviço do Centro Oncológico. Você poderá ver esses resultados no pôster que será colocado no Centro, e se caso tiver dúvidas pode conversar com alguém da equipe a qualquer momento. Esclarecemos que você não será prejudicado no seu atendimento/acompanhamento e que o estudo vai ajudar o Centro. Esse estudo tem como riscos a divulgação acidental dos seus dados e para não deixar que isso aconteça, serão utilizados códigos com números para identificar você e nas fichas de questionários não irá aparecer o seu nome. Caso ocorra, sem querer, a divulgação da identificação dos pacientes o projeto será interrompido. Mesmo seu responsável legal tendo consentido na sua participação na pesquisa, você não é obrigado a participar da mesma se não desejar. Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem qualquer problema. Uma via original deste Termo de Esclarecimento ficará com você.

Eu, _____, fui informado(a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar desse estudo. Receberei uma via deste termo de assentimento. Eu aceito participar do projeto, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Agradecemos sua participação!

Local: _____ Data: ____/____/2019

Assinatura:

Pesquisador Responsável: Jossimara Poletini

Endereço Pesquisador responsável: Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)
Campus Passo Fundo, Rua Capitão Araujo, 20, CEP 99010-200, Passo Fundo, RS; telefone (54)
3335-8515; e-mail: jossimara.polettini@uffs.edu.br

Quaisquer dúvidas da pesquisa poderão ser obtidas a qualquer momento junto à equipe de pesquisa (nome e telefone acima) ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul, pelo telefone (49)2049-3745, e-mail: cep.uffs@uffs.edu.br; Endereço para correspondência: Comitê de Ética em Pesquisa da UFFS, Universidade Federal da Fronteira Sul, Bloco da Biblioteca, Sala 310, 3º andar, Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul, CEP 89815-899, Chapecó, Santa Catarina, Brasil.

APÊNDICE E

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Prezado participante,

Você está sendo convidado a participar voluntariamente de uma pesquisa sobre “Leucemia Linfoblástica Aguda em Crianças e Adolescentes: perfil clínico e desfechos da doença”. A pesquisa é composta pela orientadora e pesquisadora Jossimara Poletini docente da Universidade Federal Fronteira Sul – UFFS, pelo coorientador Pablo Santiago, pela colaboradora Luziane Fabiani e pela discente do curso de Medicina da UFFS Giovana Bonessoni Felizari. A doença é um tipo de câncer comum na população infantojuvenil, e, portanto, o estudo tem como objetivo conhecer a população acometida pela leucemia linfoblástica aguda e gerar informação para que a doença possa ser diagnosticada e tratada o quanto antes, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Sua participação envolve aceitar a coleta de informações do seu prontuário médico em uma ficha de dados, e nenhuma entrevista ou exames adicionais serão realizados. Em relação aos riscos, o estudo envolve riscos comuns a qualquer pesquisa, como a possibilidade da divulgação acidental dos seus dados, mas para que isso não aconteça, serão utilizados códigos para fazer sua identificação. Caso, mesmo com o uso de códigos, ocorra a divulgação acidental dos dados de algum participante, o estudo será cancelado. Não haverá benefícios diretos a você como voluntário da pesquisa. O estudo tem o objetivo de conhecer e melhorar o sistema de atendimento para pacientes em acompanhamento e para futuros pacientes, visto que, as informações que serão coletadas são muito importantes para o serviço. Os resultados finais serão fornecidos em formato de relatório ao hospital e também expostos em formato de pôster no Centro Oncológico para a sua visualização e a equipe poderá tirar dúvidas a qualquer momento. Esclarecemos que você não terá prejuízo no seu atendimento/acompanhamento e que as informações do estudo vão ajudar a melhor conhecer o Serviço. As informações poderão ser utilizadas em congressos científicos ou publicados em revistas científicas, asseguramos que jamais revelaremos seu nome, instituição ou qualquer informação relacionada a sua privacidade para que você não seja identificado.

A sua participação nesse estudo é voluntária e se você decidir não participar ou quiser desistir de continuar em qualquer momento, pode fazer isso sem necessidade de qualquer explicação e sem alterar seu atendimento no Serviço. A sua participação não envolve gastos, bem como não haverá nenhum tipo de pagamento.

Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo, físico ou digital, por um período de cinco anos, e depois deste período esses dados serão destruídos. A pesquisa será desenvolvida segundo as normas da Resolução no. 466 de 12 de dezembro de 2012.

Este documento é elaborado em duas vias, que serão devidamente preenchidas, rubricadas todas as páginas e assinadas pelo pesquisador responsável e por você. Uma via deste documento ficará com os pesquisadores e a outra via ficará com você. O TCLE garante seus direitos como participante da pesquisa e nela está presente o contato e o endereço dos pesquisadores, bem como do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFFS para quaisquer dúvidas que você venha a ter futuramente.

Eu, (NOME COMPLETO) _____
declaro que li (ou tive este documento lido por uma pessoa de confiança) e entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa, bem como, tive todos os esclarecimentos que julguei necessários sobre a pesquisa repassados pelos pesquisadores. Portanto opto por livre e espontânea vontade em participar da pesquisa.

Assinatura:

_____.

Agradecemos sua participação!

Local: _____ Data: ____/____/2019

Assinatura:

Pesquisador Responsável: Jossimara Polettini

Endereço Pesquisador responsável: Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) Campus Passo Fundo, Rua Capitão Araujo, 20, CEP 99010-200, Passo Fundo, RS; telefone (54) 3335-8515; e-mail: jossimara.polettini@uffs.edu.br

Quaisquer dúvidas da pesquisa poderão ser obtidas a qualquer momento junto à equipe de pesquisa (nome e telefone acima) ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul, pelo telefone (49)2049-3745, e-mail: cep.uffs@uffs.edu.br; Endereço para correspondência: Comitê de Ética em Pesquisa da UFFS, Universidade Federal da Fronteira Sul, Bloco da Biblioteca, Sala 310, 3º andar, Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul, CEP 89815-899, Chapecó, Santa Catarina, Brasil.

APÊNDICE F

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

SOLICITAÇÃO DE DISPENSA

O projeto de pesquisa intitulado como “LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: PERFIL CLÍNICO E DESFECHOS DA DOENÇA” será desenvolvido pela discente Giovana Bonessoni Felizari, acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul Campus Passo Fundo, sob orientação da pesquisadora Jossimara Polettini, co-orientação de Pablo Santiago e colaboração de Luziane Fabiani. O objetivo central do projeto é avaliar o perfil epidemiológico, clínico e desfechos de remissão prolongada da doença, tratamento em andamento ou óbito de crianças e adolescentes com LLA em um Centro Oncológico Infantojuvenil. Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações obtidas. Os dados serão coletados no Hospital São Vicente de Paulo, através do prontuário eletrônico e físico. A pesquisa possibilitará a caracterização dos pacientes atendidos no Centro Oncológico Infantojuvenil fornecendo instrumentos para o rastreamento precoce da doença na população estudada. Devido à importância da pesquisa e com base na Resolução CNS Nº 466 de 2012- IV.8 , solicito a dispensa da obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos casos em que o paciente não estiver mais em acompanhamento médico, sendo ainda que a dispensa é justificada por tratar-se de pesquisa retrospectiva com uso de prontuários ou laudos de exames laboratoriais; em muitos dos casos, os pacientes já vieram a óbito; difícil localização de familiares, pois os mesmos não frequentam regularmente o hospital e os consultórios dos médicos responsáveis; os pacientes foram atendidos há muito tempo e o endereço e telefone já não são os mesmos).

Assinatura:



Pesquisador Responsável: Jossimara Polettini

Endereço Pesquisador responsável: Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) Campus Passo Fundo, Rua Capitão Araujo, 20, CEP 99010-200, Passo Fundo, RS; telefone (54) 3335-8515; e-mail: jossimara.polettini@uffs.edu.br

2.2 Relatório da pesquisa

O projeto de Trabalho de Conclusão de Curso de graduação apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina pela Universidade Federal da Fronteira Sul Campus Passo Fundo, intitulado: “LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: PERFIL CLÍNICO E DESFECHOS DA DOENÇA” sob orientação da docente pesquisadora Prof^a Dr^a Jossimara Poletini à discente do curso de Medicina Giovana Bonessoni Felizari foi enviado à aprovação do setor de pesquisa do hospital no dia 15/07/2019 sendo aprovado no dia 27/09/2019. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFFS a primeira vez no dia 16/09/2019. Foram emitidos três pareceres do CEP com pendências, estas foram respondidas conforme as orientações, e a última submissão com as alterações foi realizada no dia 27/11/2019. No dia 03/12/2019 o parecer foi liberado e o projeto aprovado, sendo emitido o número de Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAEE) 21488219.0.0000.5564.

Após a aprovação do estudo nos órgãos preponentes, no mês de dezembro de 2019, uma lista foi gerada com o código de todos os pacientes com diagnóstico de LLA atendidos no centro oncológico entre o período de agosto de 2009 a agosto de 2019. Nos meses de dezembro de 2019 a janeiro de 2020, foi iniciado o processo de aplicação dos termos de consentimento livre e esclarecido e de assentimento aos pacientes que seguiam em acompanhamento e posteriormente foi iniciada a coleta dos dados. Primeiramente o projeto tinha como objetivo o estudo epidemiológico de todos os pacientes com diagnóstico de LLA atendidos no Centro Oncológico, no tempo compreendido entre agosto de 2009 a agosto de 2019, e o N previsto era de cerca de 80 pacientes. No entanto, após iniciar a coleta de dados os participantes da equipe encontraram dificuldades com a coleta dos prontuários nos anos anteriores a 2015, devido a alteração no sistema do hospital a coleta seria realizada somente com prontuários físicos, estes encontravam-se incompletos e sem as informações necessárias ao estudo. Desse modo, evitando o grande número de vieses a equipe foi orientada a alterar o tempo compreendido na pesquisa, sendo assim,

uma nova lista foi gerada e o novo tempo foi definido entre janeiro de 2015 a janeiro de 2020 e a amostra foi composta por 48 pacientes de ambos os sexos.

A coleta de dados ocorreu como o esperado, semanalmente entre os meses de dezembro de 2019 a janeiro de 2020, através do acesso aos prontuários pelo sistema eletrônico do hospital (Tasy). O instrumento utilizado para a coleta foi a ficha com as variáveis de interesse no estudo, sendo determinadas as características epidemiológicas, clínicas e os desfechos observados. Após a coleta os dados foram duplamente digitados em um software de distribuição livre, houve a conferência dos dados e posteriormente eles foram analisados no programa PSPP, sendo determinadas as frequências absolutas e relativas das variáveis, e os cruzamentos com estabelecimento do índice de Pearl de significância estatística.

Devido à pandemia causada pelo coronavírus, as aulas foram suspensas pelo período de março a julho de 2020. O semestre 2020-1 retornou no mês de agosto, retomando-se então a orientação para a elaboração do artigo. A escolha da revista para a submissão foi a “Hematology Transfusion and cell Therapy” e o artigo foi escrito nos moldes e exigências dessa revista. A finalização do artigo foi em setembro e a apresentação à banca em outubro de 2020.

Apêndice I – Ficha de coleta de dados corrigida

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO E DESFECHOS DA DOENÇA	
Orientação: Jossimara Poletini; Coorientação: Pablo Santiago, Discente: Giovana Bonessoni Felizari	
Número do questionário:	nques ____
Nome do entrevistador:	entre ____
Data coleta:	data1 ____/____/____
DADOS DE IDENTIFICAÇÃO Prontuário físico e eletrônico	
CONTATO:	
NÚMERO DO PRONTUÁRIO:	Prontu ____
LOCAL DA RESIDÊNCIA (1) zona urbana (2) zona rural	Resi ____
CIDADE	
DATA DE NASCIMENTO	Dn ____/____/____
SEXO (1) Masculino (2) Feminino	Sexo ____
COR OU RAÇA OBSERVADA RELATADA NO PRONTUÁRIO (1) Branca (2) Preta (3) Parda (4) Indígena (5) Amarela	Cor ____
PESO kg:	Peso ____
ALTURA cm:	Altu ____
IMC:	IMC ____
DATA ENTRADA HSVP:	Dt ____/____/____
DOENÇAS PRÉVIAS:	Dçp ____
SINAIS E SINTOMAS/ ACHADOS NO EXAME FÍSICO:	
Abdome distendido (1) sim (2) não	Abd dis __
Alargamento mediastinal (1) sim (2) não	Algmed __
Alteração da visão (1) sim (2) não	Altvis __
Alteração urinaria (1) sim (2) não	Alturi __
Anemia (1) sim (2) não	Ane __
Aniridia (1) sim (2) não	Anirid __
Astenia (1) sim (2) não	Ast __
Bradipneia (1) sim (2) não	Brad __
Cefaleia (1) sim (2) não	Cef __
Desidratação (1) sim (2) não	Desid __
Diarreia (1) sim (2) não	Diarr __
Dor articular (1) sim (2) não	Dart __
Dor óssea (1) sim (2) não	Dos __
Equimoses (1) sim (2) não	Equim __
Estrabismo (1) sim (2) não	Est __
Fadiga (1) sim (2) não	Fad __
Febre (1) sim (2) não	Fb __
Hepatomegalia (1) sim (2) não	Hepm __
Hesplenomegalia (1) sim (2) não	Hesm __
Heterocromia ocular (1) sim (2) não	Het __
Hifemia (1) sim (2) não	Hif __
Hiperglicemia (1) sim (2) não	Hipgli __
Hiperleucocitose (1) sim (2) não	Hipleu __
Hipertensão arterial (1) sim (2) não	Hipten __
Hipoglicemia (1) sim (2) não	Hipog __
Hipotensão arterial (1) sim (2) não	Hipot __
Inapetência (1) sim (2) não	Inap __
Lesão bucal (1) sim (2) não	Lesbuc __
Lesões urticariformes na pele (1) sim (2) não	Lesur __
Leucocitose (1) sim (2) não	Leuc __
Leucocoria (1) sim (2) não	Leucoco __
Linfocitose (1) sim (2) não	Linfoc __
Linfonomegalia (1) sim (2) não	Lm __
Manchas roxas na pele (1) sim (2) não	Manc __
Mialgia (1) sim (2) não	Mialg __
Náusea (1) sim (2) não	Nau __
Neutropenia (1) sim (2) não	Neutro __
Odinofagia (1) sim (2) não	Odinof __
Palidez palmar/ conjuntival (1) sim (2) não	Pal __
Pancitopenia (1) sim (2) não	Panc __
Perda de peso (1) sim (2) não	Pes __
Plaquetopenia (1) sim (2) não	Plaq __
Proptose (1) sim (2) não	Prop __
Prurido corporal (1) sim (2) não	Prc __
Quadro gripal longo (1) sim (2) não	Qdgr __
Sangramentos inexplicados (1) sim (2) não	Sang __
	Sneu __

Sintomas neurológicos (1) sim (2) não Sonolência (1) sim (2) não Sudorese noturna (1) sim (2) não Taquicardia (1) sim (2) não Taquipneia (1) sim (2) não Tiragem respiratória (1) sim (2) não Tontura (1) sim (2) não Tosse (1) sim (2) não Vômito (1) sim (2) não Outros:	Son__ Sud__ Taqc__ Taqp__ Tirr__ Tont__ Tos__ Vom__
Achados em exames de imagem: RX de tórax (1) Normal (2) Alteração (qual): US abdominal (1) Normal (2) Alteração (qual): Ecocardio (1) Normal (2) Alteração (qual): Outro exame (qual): (1) Normal (2) Alteração (qual):	RX__ US__ ECO__
HEMOGRAMA (1) LEUCÓCITOS (2) LINFÓCITOS (3) ERITRÓCITOS (4) HEMOGLOBINA (5) PLAQUETAS. (6) DHL	LEU__ LINF__ ERIT__ HB__ PLAQ__ DHL__
Mielograma/ medulograma: (1) 0 – 25% (3) 51-80% (2) 26 – 50% (4) >80%	Mie__
Biópsia de medula óssea: (1) Sim (2) Não	Bmo__
Citometria de fluxo/ Imunofenotipagem (1) Linfócitos B (2) Linfócitos T	Imunf__
Citogenética/ Cariotipagem	
Exames LCR (1) Normal (2) Alteração. Qual:	LCR__
DATA DIAGNÓSTICO:	
DATA INÍCIO DO TRATAMENTO:	
QUIMIOTERÁPICOS: Protocolo (1) GBLTI (2) BMF	Prot__
TRATAMENTO: (1) Em andamento (2) Concluído (3) Interrompido	Tto__
REMISSÃO PROLONGADA DA DOENÇA (1) Sim (2) Não	RP__
FASE DO TRATAMENTO: (1) Pré-indução (2) Indução (3) Intensificação (4) Manutenção (5) Concluído (6) Interrompido	Ftto__
Indicação de transplante de medula óssea: (1) Sim (2) Não	TMO__
Cuidados paliativos (1) Sim. (está/esteve) (2) Não	CPAL__
Óbito: (1) Sim. Data: _____ Causa: _____ (2) Não	OBT__

ANEXO I – NORMAS PARA A SUBMISSÃO NA HEMATOLOGY, TRANSFUSION AND CELL THERAPY



HEMATOLOGY, TRANSFUSION AND CELL THERAPY

AUTHOR INFORMATION PACK

TABLE OF CONTENTS

• Description	p.1
• Abstracting and Indexing	p.1
• Editorial Board	p.1
• Guide for Authors	p.3



ISSN: 2531-1379

DESCRIPTION

Hematology, Transfusion and Cell Therapy is a quarterly scientific publication of the Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO), Associazione Italo-Brasiliana di Ematologia (AIBE), and Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE).

Hematology, Transfusion and Cell Therapy publishes original articles, review articles and case reports covering various areas in the field of hematology and hemotherapy.

ABSTRACTING AND INDEXING

Directory of Open Access Journals (DOAJ)

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Fernando Ferreira Costa, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil

Deputy Editor

Eduardo Magalhães Rego, Universidade de Sao Paulo, São Paulo, Brazil

Associate Editors

Alfredo Mendrone Jr, Universidade de Sao Paulo, São Paulo, Brazil

Behnaz Bayat, Justus Liebig Universität Giessen, Gießen, Germany

Belinda Pinto Simões, Universidade de Sao Paulo, São Paulo, Brazil

Carlos Sergio Chiattonne, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Brazil

Carmino Antonio Souza, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil

Dante Mario Langhi Junior, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Brazil

Dimas Tadeu Covas, Universidade de Sao Paulo, São Paulo, Brazil

Elvira Deolinda Rodrigues Pereira Velloso, Universidade de Sao Paulo, São Paulo, Brazil

Helio Moraes de Souza, Universidade Federal do Triangulo Mineiro, UBERABA, Brazil

Irene Lorand-Metze, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil

Fabiola Traina, Universidade de Sao Paulo, São Paulo, Brazil

José Orlando Bordin, Universidade Federal de Sao Paulo, São Paulo, Brazil

Luis Fernando Bouzas, Instituto Nacional de Cancer, Rio de Janeiro, Brazil

Marcelo Pasquini, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, United States
Marcio Nucci, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
Marcos Borato Viana, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil
Marcos de Lima, UH Cleveland Medical Center, Cleveland, United States
Margareth Castro Ozelo, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil
Maria Helena Pitombeira, Universidade Federal do Ceara, Fortaleza, Brazil
Maria Stella Figueiredo, Universidade Federal de Sao Paulo, São Paulo, Brazil
Marilda De Souza Gonçalves, Gonçalo Moniz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Salvador, Brazil
Nelson Hamerschlag, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil
Nelson Spector, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
Nicola Conran, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil
Paulo Sérgio da Silva Santos, Universidade de São Paulo, Bauru, Brazil
Roberto Passetto Falcao, Universidade de Sao Paulo, São Paulo, Brazil
Sara Teresinha Olalla Saad, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil
Silvia Maria Meira Magalhães, Universidade Federal do Ceara, Fortaleza, Brazil
Suely Meireles Rezende, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil
Rodrigo Tocantins Calado, Universidade de Sao Paulo, São Paulo, Brazil
Valder Arruda, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, United States
Vania Tietsche de Moraes Hungria, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Brazil
Vanderson Rocha, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, United Kingdom

Editorial Board

Alois Gratwohl, Universitat Basel, Basel, Switzerland
Alvaro Urbano-Ispizua, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain
Andrea Bacigalupo, Policlinico Gemelli, Università Cattolica, Rome, Italy
Angelo Maiolino, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
Antonio Fabron Júnior, Faculdade de Medicina de Marília, Marília, SP, Brazil
Christian Gisselbrecht, Hospital Saint-Louis, Paris, France
Corrado Tarella, University of Turin, Torino, Italy
Daniel Tabak, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brazil
David Gomez Almaguer, UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON, San Nicolas De Los Garza, Mexico
Elbio D'Amico, Universidade de Sao Paulo, São Paulo, Brazil
Enric Carreras, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain
Eugenia Maria Amorim Ubiali, Universidade de Sao Paulo, São Paulo, Brazil
Frederico Luiz Dulley, Universidade de Sao Paulo, São Paulo, Brazil
Gino Santini, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino - IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italy
Guillermo Dighiero, Universidad de Montevideo, Montevideo, Uruguay
Guillermo Ruiz-Arguelles, UNIVERSIDAD POPULAR AUTONOMA DEL ESTADO DE PUEBLA A.C., Puebla, Mexico
Jesus Fernando San Miguel, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain
João Carlos Pina Saraiva, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil
Laércio de Melo, Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, São Paulo, Brazil
Lilian Maria Castilho, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil
Linamara Rizzo Battistella, Universidade de Sao Paulo, São Paulo, Brazil
Lucia Mariano da Rocha Silla, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil
Marcos Antonio Zago, Universidade de Sao Paulo, São Paulo, Brazil
Maria de Lourdes Chauffaille, Universidade Federal de Sao Paulo, São Paulo, Brazil
Maria do Socorro P. de Oliveira, Instituto Nacional de Cancer, Rio de Janeiro, Brazil
Mario Cazzola, University of Rome Tor Vergata, Roma, Italy
Mary Evelyn Flowers, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, USA
Nelson Abrahin Fraiji, Fundacao de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, MANAUS, Brazil
Nelson Chao, Duke University, Durham, United States
Paul Ness, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, United States
Pedro Enrique Dhorliac-Llacer, Universidade de Sao Paulo, São Paulo, Brazil
Paulo Cesar Naoum, Academia de Ciência e Tecnologia, São José do Rio Preto, Brazil
Raul Gabus, Universidad de Montevideo, Montevideo, Uruguay
Raul Ribeiro, Saint Jude Children's Research Hospital, Memphis, United States
Ricardo Pasquini, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil
Richard Burt, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, United States
Sergio A. Giral, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, United States
Vicente Odone Filho, Universidade de Sao Paulo, São Paulo, Brazil

GUIDE FOR AUTHORS

INTRODUCTION

Hematology, Transfusion and Cell Therapy, the official scientific publication of the Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, aims to promote scientific development in Hematology, Transfusion Medicine and related areas. All manuscripts, after initial acceptance by the editors, will be sent for analysis by two peer reviewers. Anonymity is guaranteed throughout the evaluation process. When considered necessary, a list of modifications will be sent to authors to correct their work or justify their decision not to do so.

The responsibility for opinions expressed in articles is solely that of the authors.

Types of article

The journal publishes the following sections: Original Article, Special Article, Review Article, Updates in the Specialty, Case report, Letter to the Editor, Images in Clinical Hematology, Editorial, Scientific Comment and What is the Evidence. Other types of publications of interest in the area will be published at the discretion of the editors.

•**Original Article:** Used to publish the results of scientific research, it must be original and should comprise the following: Introduction, Objective, Method, Results, Discussion, Conclusion and References. The work should not exceed 4000 words (including references), up to 6 authors, up to 7 tables, illustrations and photos and up to 30 references.

•**Special Article:** With the same structure as original articles, Original Articles are reclassified by the Editor depending on their importance.

•**Review Articles:** Narrative reviews addressing an important issue in the specialty. These articles should not exceed 5000 words (including references), a maximum of 7 tables, Figures and Photos and up to 60 references.

•**Update in the Specialty:** On a theme, method, treatment etc. It must contain a brief history of the topic, its current state of knowledge and the reasons for the work; study methods (data sources, selection criteria), hypotheses, study lines, etc., criteria similar to review articles.

•**Case Report:** It should have an introduction with a brief literature review, a description of the case showing significant results for the diagnosis and differential diagnoses (if any), discussion or comments and references. Case reports are not published with abstracts or keywords. It should not exceed 1800 words, two tables, illustrations and photographs, up to four authors and ten references.

•**Letters to the Editor:** Maximum of 1000 words (including references), three authors, and two illustrations.

•**Images in Clinical Hematology:** Maximum 100 words, three authors and three references.

•**Scientific comments:** It will only be accepted by invitation of the editors.

Language

All papers must be submitted in good English.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you submit it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Keywords (when required)
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print

Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable)

Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our [Support Center](#).

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information pages on [Ethics in publishing](#) and [Ethical guidelines for journal publication](#).

Human and animal rights

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with [The Code of Ethics of the World Medical Association \(Declaration of Helsinki\)](#) for experiments involving humans; [Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals](#). Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the [ARRIVE guidelines](#) and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, [EU Directive 2010/63/EU for animal experiments](#), or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed.

Experimental studies involving animals should be conducted according to the Ethical Principles for Animal Experimentation recommended by the National Council for the Control of Animal Experimentation (CONCEA, http://www.mct.gov.br/index.php/content/view/363950/E_book_CONCEA.html), Brazilian Law No. 11.794/2008; or equivalent international guidelines. Authors should obtain previous approval from their local Institutional Committee for Ethics in Animal Experimentation or equivalent ethics committee. A statement of protocol approval from an Animal Ethics Committee (CEUA) or equivalent as well permit numbers must be included in the Methods section of the paper.

Declaration of conflicts of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double-blind) or the manuscript file (if single-blind). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. [More information](#).

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service [Crossref Similarity Check](#).

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Articles should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader, should contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of race, sex, culture or any other characteristic, and should use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, for instance by using 'he or she', 'his/her' instead of 'he' or 'his', and by making use of job titles that are free of stereotyping (e.g. 'chairperson' instead of 'chairman' and 'flight attendant' instead of 'stewardess').

Contributors

Each author is required to declare his or her individual contribution to the article: all authors must have materially participated in the research and/or article preparation, so roles for all authors should be described. The statement that all authors have approved the final article should be true and included in the disclosure.

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Clinical trial results

In line with the position of the International Committee of Medical Journal Editors, the journal will not consider results posted in the same clinical trials registry in which primary registration resides to be prior publication if the results posted are presented in the form of a brief structured (less than 500 words) abstract or table. However, divulging results in other circumstances (e.g., investors' meetings) is discouraged and may jeopardise consideration of the manuscript. Authors should fully disclose all posting in registries of results of the same or closely related work.

Reporting clinical trials

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The [CONSORT checklist and template flow diagram](#) are available online.

Registration of clinical trials

Registration in a public trials registry is a condition for publication of clinical trials in this journal in accordance with [International Committee of Medical Journal Editors](#) recommendations. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. A clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this) to assign to the Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) the copyright in the manuscript and any tables, illustrations or other material submitted for publication as part of the manuscript (the "Article") in all forms and media (whether now known or later developed), throughout the world, in all languages, for the full term of copyright, effective when the Article is accepted for publication. An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information](#).

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Open access

This is an open access journal: all articles will be immediately and permanently free for everyone to read and download. The Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) pays for the publishing costs incurred by the journal. Authors do not have to pay any Article Processing Charge or Open Access Publication Fee.

Every peer-reviewed research article appearing in this journal will be published open access. This means that the article is universally and freely accessible via the internet in perpetuity, in an easily readable format immediately after publication.

Permitted third party (re)use is defined by the following [Creative Commons user licenses](#)

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND)

For non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

Elsevier Researcher Academy

[Researcher Academy](#) is a free e-learning platform designed to support early and mid-career researchers throughout their research journey. The "Learn" environment at Researcher Academy offers several interactive modules, webinars, downloadable guides and resources to guide you through the process of writing for research and going through peer review. Feel free to use these free resources to improve your submission and navigate the publication process with ease.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the [English Language Editing service](#) available from Elsevier's Author Services.

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author but copies should not be provided to the journal. Only if specifically requested by the journal in exceptional circumstances (for example if a legal issue arises) the author must provide copies of the consents or evidence that such consents have been obtained. For more information, please review the [Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals](#). Unless

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.

- **Author names and affiliations, including ORCID ID.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author. Author affiliations should be presented in decreasing hierarchical order (e.g. Harvard University, Harvard Business School, Boston, USA) and should be written as established in its own language (e.g. Universit Paris-Sorbonne; Harvard University, Universidade de So Paulo). The ORCID ID must be inserted in all authors profile. To that Click 'Change Details' to update the 'My Information' page, Select 'Link to ORCID'. The ORCID website will open in a new window: Enter your ORCID username and password. If any of the authors does not have an ORCID ID, it can be registered at <https://orcid.org/register>.

- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**

- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Abstract

A concise and factual abstract of not more than 250 words is required. For Original Articles this should be structured with background, method, main results and conclusion. For the other article types, the abstract need not be structured but should contain information illustrating the importance of the work. For clinical trials, indicate the International Clinical Trials Registry Number below the summary. Non-standard or uncommon abbreviations should be avoided in the title, abstract, and keywords, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s).

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 5 keywords, which define the theme of the paper. The keywords should be based on MeSH (Medical Subject Headings) from the National Library of Medicine. Please avoid general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Artwork

Image manipulation

Whilst it is accepted that authors sometimes need to manipulate images for clarity, manipulation for purposes of deception or fraud will be seen as scientific ethical abuse and will be dealt with accordingly. For graphical images, this journal is applying the following policy: no specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if and as long as they do not obscure or eliminate any information present in the original. Nonlinear adjustments (e.g. changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.
- Ensure that color images are accessible to all, including those with impaired color vision.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;

- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version.

Illustration services

Elsevier's Author Services offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference style

Indicate references by superscript numbers in the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

References should always be numbered in the order they appear in the text. The format must be based on the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals guidelines proposed by the International Committee of Medical Journal Editors and updated in 2009, as follows: the titles of journals should be abbreviated following the List of Journals Indexed in Index Medicus of the National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Cite the first six authors after which add the words et al.

Examples of references:

- **Journals:** Padley DJ, Dietz AB, Gastineau DA. Sterility testing of hematopoietic progenitor cell products: a single-institution series of culture-positive rates and successful infusion of culture-positive products. *Transfusion*. 2007;47(4):636-43.
- **Books:** Chalmers J. Clinicians manual on blood pressure and stroke prevention. 3rd ed. London: Science Press; 2002. 70 p.
Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection Diagnosis and Management. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1997.249 p.
- **Book chapters:** F. Reyes. Lymphocyte differentiation. In P Solal-Cliigny, N Brousse, F Reyes, C Gisselbrecht, B Coiffier. Non-Hodgkin's Lymphomas. Paris: ditions Frison-Roche; 1993. p.19-29.
- **Annals:** Souza AM, Vaz RS, Carvalho MB, Arai Y, Hamerschilak B. Prevalncia de testes sorologicos relacionados hepatitis B e no-A, no-B em doadores de sangue. In: 190 Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia / 260 Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2003 Ago 6-9; So Paulo, 2003. Anais. p.103.
- **Theses:** Sandes AF. Caracterizao imunofenotipica da diferenciacao eritrocitaria, granulocitica e megacaritica em pacientes com sndromes mielodisplasicas [thesis]. So Paulo: Universidade Federal de So Paulo; 2009. 126p.

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the [List of Title Word Abbreviations](#).

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. . In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including [ScienceDirect](#). Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our [video instruction pages](#). Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the [database linking page](#).

For [supported data repositories](#) a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

AFTER ACCEPTANCE

Online proof correction

Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors.

If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF.

We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

AUTHOR INQUIRIES

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

© Copyright 2018 Elsevier | <https://www.elsevier.com>

you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <https://ees.elsevier.com/htct>.

PREPARATION

Double-blind review

This journal uses double-blind review, which means the identities of the authors are concealed from the reviewers, and vice versa. [More information](#) is available on our website. To facilitate this, please include the following separately:

Title page (with author details): This should include the title, authors' names, affiliations, acknowledgements and any Declaration of Interest statement, and a complete address for the corresponding author including an e-mail address.

Blinded manuscript (no author details): The main body of the paper (including the references, figures, tables and any acknowledgements) should not include any identifying information, such as the authors' names or affiliations.

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

Subdivision - unnumbered sections

Divide your article into clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when cross-referencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'.

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

3. ARTIGO

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: PERFIL CLÍNICO E DESFECHOS DA DOENÇA

Giovana Bonessoni Felizari¹, Pablo Santiago², Jossimara Poletti³

¹Discente do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo, RS, Brasil.

²Médico especialista em oncologia pediátrica pela Sociedade Brasileira de Pediatria; oncologista pediátrico no Hospital São Vicente de Paulo; supervisor da residência médica de cancerologia pediátrica e preceptor da residência de pediatria da Universidade Federal da Fronteira Sul.

³Biomédica, Doutora em Patologia pela Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Botucatu, SP; Docente do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo, RS, Brasil.

Local de realização: Centro Oncológico Infantojuvenil do Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, RS, Brasil.

Conflito de interesse de todos os autores: Os autores declaram que não há conflito de interesse.

Divulgação de financiamento: Esta pesquisa não recebeu nenhum financiamento específico de agências de fomento públicas, comerciais ou setores sem fins lucrativos.

Autor correspondente:

Giovana Bonessoni Felizari

Endereço: Rua Dirceu Sander 658, Cep 99060-010

e-mail: felizarigiovana@gmail.com

Resumo:

FUNDAMENTOS: O câncer mais frequente na população infantojuvenil é a leucemia aguda, representando cerca de 30% dos casos dos cânceres nessa população. As leucemias agudas da linhagem de células linfóide são as mais comuns e correspondem a 80% dos casos. A fisiopatologia da doença consiste em um distúrbio na hematopoiese celular – especificamente na produção de células da linhagem linfóide – quando ocorre a proliferação de células jovens, os blastos, que infiltram a medula e provocam a doença. Nas últimas décadas a sobrevida desses pacientes aumentou para cerca de 90% e isso ocorreu devido à terapia direcionada e à melhoria nos cuidados de suporte. **OBJETIVOS:** Descrever o perfil epidemiológico, clínico e os desfechos dos pacientes infantojuvenis com o diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), atendidos no Centro Oncológico Infantojuvenil, localizado em um hospital terciário na cidade de Passo Fundo – RS. **MÉTODOS:** Estudo de coorte retrospectivo, com uso de dados secundários de todos os pacientes com idade entre 0 e 19 anos que tiveram o diagnóstico e tratamento de LLA no período de janeiro de 2015 a janeiro de 2020. **RESULTADOS:** A amostra foi composta por 48 pacientes de ambos os sexos, com prevalência do sexo masculino (62,5%), pacientes com idade < 9 anos (58,3%), raça branca (83,4%), LLA oriunda de células B (87,5%) e o principal desfecho observado foi de remissão prolongada da doença (77,2%). **CONCLUSÃO:** A caracterização dos pacientes com LLA atendidos no centro na sua maioria apresentou concordâncias com a literatura, assim como os principais sinais e sintomas e clínicos, definindo o que é importante para o conhecimento das particularidades da população atendida a fim de melhorar os resultados dos tratamentos e das taxas de sobrevida e de remissão prolongada da doença.

Palavras-chave: Leucemia Linfóide; Linfócitos B; Imunofenotipagem

Abstract:

BACKGROUND: The most frequent cancer in children and adolescents is acute leukemia, representing about 30% of cancer cases in this population. Acute leukemias of the lymphoid cell line are the most common and correspond to 80% of cases. The pathophysiology of the disease consists of a disorder in cell hematopoiesis - specifically in the production of cells of the lymphoid lineage - when young cells proliferate, the blasts, which infiltrate the marrow and cause the disease. In the past few decades, patient survival has increased to about 90% and this has been due to targeted therapy and improved supportive care.

OBJECTIVES: To describe the epidemiological and clinical profile of children and adolescents diagnosed with acute lymphoblastic leukemia, treated at the Children's Oncological Center, located in a tertiary hospital in the city of Passo Fundo - RS.

METHODS: Retrospective cohort study, using secondary data from all patients aged between 0 and 19 years who had the diagnosis and treatment of ALL from January 2015 to January 2020. The study was approved by the Ethics Committee and Local search.

RESULTS: The sample consisted of 48 patients of both sexes, with a prevalence of males (62.5%), patients aged <9 years (58.3%), Caucasian (83.4%), ALL from B cells (87.5%) and the main outcome observed was prolonged disease remission (77,2%).

CONCLUSION: The characterization of ALL studied patients at the center, in their majority, was in agreement with the literature, as well as the main signs and clinical symptoms, defining what is important for the knowledge of the population particularities in order to improve the results of treatments and survival rates and prolonged remission of the disease.

Keywords: Lymphoid Leukemia; B lymphocytes; Immunophenotyping

Introdução:

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a cada ano mais de 150 mil casos de câncer sejam diagnosticados na infância. Embora o câncer infantojuvenil – em pacientes com idade inferior a 19 anos – seja raro quando comparado aos adultos, corresponde a cerca de 3% de todos os tumores malignos e pode ter alta taxa de letalidade. A leucemia aguda é o câncer mais comum nessa população e representa aproximadamente 30% do total dos casos de câncer em pediatria¹. Além disso, corresponde à segunda causa de óbitos em crianças e adolescentes no Brasil, superado apenas pelos óbitos por causas externas, como acidentes de trânsito, quedas, queimaduras e intoxicações^{2,3}.

A Leucemia Linfoblástica Aguda é uma neoplasia resultante da proliferação clonal e do acúmulo de células imaturas – os blastos – da linhagem linfoide e representa aproximadamente 80% dos casos de leucemia aguda na infância^{1,4}. O linfócito precursor da doença pode ser de células T ou células B, sendo as que as últimas estão presentes na grande maioria dos casos⁴. O quadro clínico depende do grau de infiltração medular e da extensão da doença extramedular, e, na maioria das vezes, resulta na presença de anemia, plaquetopenia e neutropenia¹. Na história clínica e no exame físico os achados são inespecíficos, semelhantes a outras doenças da infância, o que dificulta o diagnóstico precoce. Os sinais e sintomas mais frequentes incluem febre por tempo prolongado, manchas arroxeadas pelo corpo, palidez e fadiga, dores ósseas e articulares, alterações oculares e quadros infecciosos, ou seja, alterações relacionadas à trombocitopenia e à neutropenia^{5,6}.

Diversos fatores têm sido implicados como possíveis causadores de LLA em crianças, como a susceptibilidade genética e a exposição aos fatores ambientais. As alterações genéticas somáticas que estão relacionadas ao risco aumentado de LLA são compreendidas por múltiplas e distintas entidades, incluindo alteração no número cromossômico, como um cariótipo hiperplóide, deleções parciais ou totais, translocações cromossômicas, como a presença do cromossomo Philadelphia t(9;22), e outros fatores genéticos, como a trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down)⁷. Por outro lado, fatores externos e comportamentais, como a exposição durante a gestação ou infância a radiações ionizantes e produtos químicos podem apresentar potencial de risco para a

evolução do câncer, no entanto, as evidências dessa exposição são inconclusivas e inconsistentes. Dessa forma, uma causa específica para LLA não está totalmente estabelecida⁸.

Em 2016 a OMS realizou uma nova atualização na classificação das leucemias, segundo a qual o diagnóstico da LLA baseiam-se em exame morfológico de esfregaço sanguíneo e de medula óssea, sendo complementado com análises citoquímicas e imunofenóticas, além de estudos de genética molecular⁹. A análise do quadro clínico do paciente determina os fatores prognósticos da doença. Os atuais protocolos de tratamento para LLA se baseiam no risco da doença pelas condições do paciente, sendo determinada a terapia direcionada e melhorando as taxas de sobrevivência⁶.

Critérios de estratificação de risco importantes para leucemia linfoblástica aguda em crianças incluem contagem de leucócitos, idade no momento do diagnóstico, citogenética, imunofenótipo e resposta à terapia de indução. Em geral, crianças com leucócitos iniciais >50.000 / μL e crianças com mais de 10 anos são designadas para o grupo de alto risco. Bem como, crianças com LLA com células precursoras T historicamente são relacionadas a um pior prognóstico. Além disso, as características citogenéticas de menor risco são as de cariótipo hiperdiploide, trissomias do cromossomo 4 ou 10 e translocação (12; 21), já as de risco muito alto são as translocações (9; 22), mutações 11q23 no gene MLL), a amplificação do iAMP21 e hipodiploide^{8,10}.

O tratamento de crianças com LLA envolve a administração de um regime dividido em indução, consolidação e manutenção e inclui também terapia direcionada ao sistema nervoso central. A terapia de indução é a fase inicial do tratamento e o objetivo principal é o alcance de uma remissão completa inicial, definida como a erradicação de células de leucemia detectáveis ($< 5\%$ blastos) da medula óssea e sangue e a restauração da hematopoiese normal ($> 25\%$ celularidade e contagens normais do sangue periférico). A eliminação precoce de linfoblastos do sangue periférico durante a primeira semana de terapia, a eliminação de blastos da medula óssea no final da indução e a presença ou ausência de doença residual mínima no final da terapia de indução são indicadores importantes do resultado¹¹.

Pesquisas atuais associam diagnóstico e tratamento precoce com maiores taxas de remissão prolongada da doença. Nesse contexto, a Sociedade Americana de Câncer analisou dados do programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)*, e demonstrou que a taxa de sobrevida pediátrica em 5 anos, considerando pacientes de até 19 anos de idade com LLA, passou de 57% – no período de 1975-1979 – para 90% no período de 2003-2009¹².

É notável o avanço do estudo da LLA na população infantojuvenil, especialmente nas últimas décadas. No Brasil, ainda há carência de estudos estatísticos sobre essa população e as taxas de remissão prolongada da doença ainda são inferiores quando comparadas as de países desenvolvidos. Desse modo, o presente trabalho tem como objetivo descrever o perfil epidemiológico, clínico e os desfechos de remissão prolongada da doença, tratamento em andamento ou óbito dos pacientes com diagnóstico de LLA atendidos em um Centro Oncológico Infantojuvenil em um hospital terciário do norte gaúcho, a fim de fornecer informações acerca da caracterização dos pacientes e de contribuir para o estabelecimento do diagnóstico e tratamento precoce.

Material e Métodos:

Estudo de coorte retrospectivo, realizado com pacientes infantojuvenis com diagnóstico de LLA, atendidos no Centro Oncológico Infantojuvenil, na cidade de Passo Fundo – RS. Foram incluídos todos os pacientes com idade entre 0 e 19 anos, que tiveram o diagnóstico e tratamento da doença no período de janeiro de 2015 a janeiro de 2020 no referido Serviço. Não foram estabelecidos critérios de exclusão. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição preponente, pelo número de Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAEE) 21488219.0.0000.5564. Os termos de assentimentos e/ou consentimentos livres e esclarecidos foram obtido dos participantes e/ou seus responsáveis. Houve dispensa dos termos de consentimento nos casos em que o paciente não estava mais em atendimento no serviço.

A fonte de obtenção dos dados do estudo foi secundária, a partir do CID da doença (CID 91.0) associado ao filtro de idade, uma lista com o código dos pacientes atendidos no período foi gerada e o acesso a estes prontuários foi através do sistema eletrônico do hospital. Foram coletadas as variáveis de

interesse no estudo: idade, sexo, procedência, estado nutricional, doenças prévias, primeiras manifestações clínicas de sinais e sintomas da doença, o tempo entre o diagnóstico e tratamento, os exames utilizados para o diagnóstico e prognóstico, hemograma, exames de imagem, biópsia de medula óssea e citogenética. Posteriormente, determinaram-se os desfechos de remissão prolongada da doença, tratamento em andamento ou óbito e o tempo decorrido entre o diagnóstico e o desfecho.

Os dados foram duplamente digitados e posteriormente analisados, sendo determinado o perfil epidemiológico e clínico da doença, com apresentação das frequências absolutas e relativas e a relação com os desfechos através do teste de X^2 , com significância estatística adotada menor que 5% ($p < 0,05$).

Resultados:

De acordo com o período considerado no estudo, a amostra foi composta por 48 pacientes infantojuvenis com diagnóstico de LLA que foram atendidos no Centro Oncológico Infantojuvenil, assim distribuídos: sexo masculino (62,5%), idade < 9 anos (58,3%), raça branca (83,4%), zona de residência urbana (79,2%), proveniência da mesorregião noroeste do estado do Rio Grande do Sul (81,3%) e estado nutricional eutrófico (58,7%) (Tabela 1).

Os achados clínicos verificados na chegada do paciente no serviço estão descritos na Tabela 1. Observa-se maiores frequências para palidez palmar/conjuntival (54,2%), febre (48%), presença de linfonodomegalia (29,2%), queixas de dor óssea/mialgia (25,1%), perda de peso (25%), inapetência (23%), e hepatomegalia (20,9%). Por outro lado, os achados de cefaleia, diarreia, sudorese noturna e vômito foram menos frequentes, observados em cerca de 10% dos pacientes.

Tabela 1. Caracterização epidemiológica e clínica de pacientes com LLA atendidos no Centro Oncológico Infantojuvenil, no período de janeiro de 2015 a janeiro de 2020, na cidade de Passo Fundo, RS. (n=48).

Variáveis	N	%
Sexo		
Masculino	30	62,5
Feminino	18	37,5
Idade (anos completos)		
0 - 3	8	16,6
4 – 9	20	41,7
>10	20	41,7
Raça identificada no prontuário		
Outra	8	16,6
Branca	40	83,4
Local de residência		
Urbana	38	79,2
Rural	10	20,8
Mesorregião da cidade no RS		
Outra	9	18,7
Noroeste	39	81,3
Estado nutricional (n=46)		
Eutrófico	27	58,7
Magreza	2	4,3
Sobrepeso	6	13,1
Obesidade	11	23,9
Doenças prévias	2	4,2
Achados clínicos		
Abdome distendido	6	12,5
Cefaleia	5	10,5
Diarreia	5	10,5
Dor óssea/ mialgia	12	25,1
Esplenomegalia	8	16,7
Fadiga	7	14,6
Febre	23	48,0
Hepatomegalia	10	20,9
Inapetência	11	23,0
Linfonodomegalia	14	29,2
Hematomas	9	18,8
Palidez palmar/conjuntival	26	54,2
Perda de peso	12	25,0
Quadro gripal longo	8	16,7
Sangramentos inexplicados	7	14,6
Sudorese noturna	5	10,5
Vômito	5	10,5

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda

Na Tabela 2 encontram-se os resultados de exames de imagem e ecografia realizados pelos pacientes incluídos no estudo. No exame de raio-X de tórax (n=41) 36,6% dos casos apresentaram alterações, sendo a broncopneumonia a mais frequente (60%). A hepatoesplenomegalia foi o achado mais comum detectado em 38,1% dos pacientes submetidos ao exame de ultrassonografia de abdome (n=29). O ecocardiograma (n=33) foi o exame que apresentou menores alterações, correspondendo a somente 9% nessa população.

Tabela 2. Exames de imagem feitos em pacientes com LLA atendidos no Centro Oncológico Infantojuvenil, no período de janeiro de 2015 a janeiro de 2020, na cidade de Passo Fundo, RS.

Variáveis	N	%
Raio X de Tórax (n=41)		
Normal	26	63,4
Alterado	15	36,6
Alterações no RX (n=15)		
Broncopneumonia	9	60,0
Alargamento mediastinal	3	20,0
Infiltrado difuso	3	20,0
Ultrassom de Abdome (n=29)		
Normal	8	27,6
Alterado	21	72,4
Alterações no US (n=21)		
Hepatoesplenomegalia	8	38,1
Esplenomegalia	4	19,0
Outros	9	42,9
Ecocardiograma (n=33)		
Normal	30	91,0
Alterado	3	9,0

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda

Os resultados dos exames laboratoriais realizados no momento da entrada no serviço foram analisados a partir dos valores de referência pela idade do Programa Nacional do Controle de Qualidade¹². Na tabela 3 observam-se valores considerados normais em menos de 50% dos casos para todos os parâmetros avaliados (exceto linfócitos em pacientes 4-9 anos e dosagem de desidrogenase láctica (DHL) em pacientes > 10 anos). Ressalta-se ainda que crianças com idade entre 0 e 3 anos apresentaram 100% de alterações na contagem de eritrócitos, hemoglobina e desidrogenase láctica. As crianças entre 4 e 9 anos tiveram alterações significativas também na hemoglobina (95%). Já as crianças com idade maior de 10 anos tiveram predomínio da hemoglobina e das plaquetas alteradas (90%).

Tabela 3: Número e frequência dos exames laboratoriais alterados em pacientes com LLA atendidos no Centro Oncológico Infantojuvenil, no período de janeiro de 2015 a janeiro de 2020, na cidade de Passo Fundo, RS. (n=48), de acordo com a faixa etária*.

Variáveis	n	%
Alteração no hemograma		
Leucócitos		
0-3	5	59,5
4-9	15	75,0
> 10	16	80,0
Linfócitos		
0-3	5	62,5
4-9	8	42,1
> 10	12	63,2
Eritrócitos		
0-3	6	100
4-9	17	89,5
> 10	16	84,2
Hemoglobina		
0-3	8	100
4-9	19	95,0
>10	18	90,0
Plaquetas		
0-3	7	87,5
4-9	17	85,0
> 10	18	90,0
DHL		
0-3	8	100
4-9	13	50,0
> 10	14	47,4

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda; DHL: dosagem de desidrogenase láctica

* Estratificada em 0-3 anos; 4-9 anos; > 10 anos de idade.

Valores de referência: Programa Nacional do Controle de Qualidade¹²

Todos os pacientes foram submetidos ao exame de biópsia de medula óssea e análise de líquido cefalorraquidiano (LCR) (Tabela 4). A imunofenotipagem demonstrou que 87,5% dos pacientes apresentam alterações de células B e 12,5% de células T. A classificação de risco, utilizada como preditor de gravidade, revelou que 40,0% dos pacientes eram de baixo risco. A contagem de blastos (%) mais prevalente foi >80 (43,7%).

No total, 14 pacientes (29,1%) apresentaram alteração citogenética, sendo a deleção encontrada em 50% dos casos. Ressalta-se que somente um paciente apresentou Síndrome de Down – o qual evoluiu para óbito – e nenhum paciente apresentou a translocação 9;22. O exame de LCR obteve resultado negativo para comprometimento neoplásico em 98% dos pacientes. Somente um paciente apresentou lesão anóxica e evoluiu para óbito (Tabela 4).

Tabela 4. Caracterização genética e LCR de pacientes com LLA atendidos no Centro Oncológico Infantojuvenil, no período de janeiro de 2015 a janeiro de 2020, na cidade de Passo Fundo, RS. (n=48).

Variáveis	N	%
Biópsia de Medula Óssea	48	100
Imunofenotipagem		
Células B	42	87,5
Células T	6	12,5
Risco (n=45)		
Alto risco	17	37,8
Baixo risco	18	40,0
Risco Intermediário	8	17,8
Lactente	2	4,4
Contagem de blastos (%)		
0 – 25	3	6,3
26 – 50	13	27,1
51 – 80	11	22,9
>80	21	43,7
Citogenética Alterada (n=14)		
Deleção	7	50,0
Translocação	4	28,6
Trissomia	2	14,3
Hiperploidia	3	21,5
Hipodiploidia	1	7,2
Hipotetraploidia	1	7,2
Inversão	1	7,2
Isocromossomos	1	7,2
Monossomia	1	7,2
Cópias extras	1	7,2
LCR		
Normal	47	98,0
Alterado	1	2,0

LCR: líquido cefalorraquidiano; LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda

O protocolo de admissão, no serviço de oncologia, é vinculado à definição do diagnóstico e início imediato do tratamento. Portanto, o tempo entre a entrada no serviço com definição do diagnóstico e o estabelecimento de tratamento foi, predominantemente, menor que 7 dias. Destaca-se que os protocolos mais utilizados no tratamento foram o GBTLI – Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia na Infância – em 60,5% dos casos, sendo o protocolo de escolha no centro até o ano de 2018, e o BMF – Berlim-Frankfurt-Munique, em 31,3% dos casos, que corresponde ao novo principal protocolo adotado pelo centro após 2018. Durante o estudo, 15 pacientes estavam em tratamento (31,2%). Destes, 14 passavam pela fase de manutenção e somente 1 pela fase de intensificação (Tabela 5).

O tempo entre diagnóstico/início de tratamento e o desfecho teve maior frequência na categoria >730 dias (60,4%), e os desfechos observados foram: 37 pacientes estavam em remissão prolongada da doença e sem doença ativa (77,2%) e 9 evoluíram a óbito (18,7%). Destaca-se que entre os pacientes que

estão em estado de remissão prolongada há 15 deles que ainda seguem o protocolo de tratamento no centro e os demais estão em *follow up*. Nos casos de óbito, as principais causas foram o choque séptico (22,2%) e a parada cardiorrespiratória (77,8%). Outrossim, na amostra houve perda de 2 pacientes que foram encaminhados ao transplante de medula óssea e não foi possível acompanhar a evolução. Os dados referentes ao acompanhamento e ao desfecho encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5. Acompanhamento e desfecho de pacientes com LLA atendidos no Centro Oncológico Infantojuvenil, no período de janeiro de 2015 a janeiro de 2020, na cidade de Passo Fundo, RS. (n=48).

Variáveis	N	%
Protocolo		
GBTLI	29	60,5
BMF	15	31,3
Outros	3	4,3
Sem estabelecimento de tratamento	1	2,1
Tratamento (n=46)		
Andamento	15	31,3
Concluído	22	45,9
Interrompido	9	18,8
Fase do tratamento (n=46)		
Intensificação	1	2,0
Manutenção	14	29,2
Concluído	22	45,9
Interrompido	9	18,7
Indicação de TMO	8	16,7
Desfecho (n=46)		
Remissão prolongada / tratamento	15	31,3
Remissão prolongada / <i>follow up</i>	22	45,9
Óbito	9	18,8
Óbito (n=9)		
Choque séptico	2	22,2
PCR	7	77,8
Casos de recidiva da doença	7	14,6
T entre entrada e diagnóstico		
0 – 3 dias	31	64,6
4 – 7 dias	10	20,9
>7 dias	7	14,5
T entre diagnóstico e tratamento		
0 – 3 dias	40	83,4
4 – 7 dias	7	14,6
>7 dias	1	2,0
T entre tratamento e desfecho		
0 – 6 meses	3	6,2
6 – 12 meses	9	18,8
12 – 24 meses	7	14,6
>24 meses	29	60,4

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda; GBTLI: Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia na Infância; BMF – Berlim-Frankfurt-Munique protocolo; TMO: transplante de medula óssea; T: tempo em dias ou meses.

As variáveis sexo, idade e fatores prognósticos determinados pelos exames, RX de tórax, US de abdome, ecocardiograma, exames de sangue, laboratoriais, imunofenotipagem, biópsia de medula óssea, o estudo citogenético e o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento foram testadas em relação ao desfecho observado: remissão prolongada da doença, tratamento em andamento ou óbito de crianças e adolescentes com diagnóstico de LLA. Observou-se que nos pacientes em remissão prolongada da doença as alterações nos exames laboratoriais, alterações genéticas numéricas e o tempo entre tratamento e desfecho foram estatisticamente superiores que aos pacientes em acompanhamento ou que evoluíram a óbito. Nas demais variáveis, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas (Tabela 6).

Tabela 6: Relação estatística das variáveis analisadas com o desfecho observado nos pacientes com LLA atendidos no Centro Oncológico Infantojuvenil, no período de janeiro de 2015 a janeiro de 2020, na cidade de Passo Fundo, RS. (n=48),

Desfechos	Remissão prolongada/ tratamento	Remissão prolongada/ follow up	Óbito	Valor p
Variáveis				
Sexo				
Masculino	12	11	5	0,174
Feminino	3	11	4	
Idade				
0 – 3 anos	2	3	3	0,65
3 – 9 anos	6	11	3	
> 10 anos	7	8	3	
Raio-X Alterado				
Broncopneumonia	4	3	2	0,86
Alargamento mediastinal	1	1	1	
Infiltrado difuso	2	1	0	
Ultrassom Alterado				
Hepatomegalia	3	3	2	0,26
Esplenomegalia	1	0	2	
Outros	1	6	2	
Ecocardiograma Alterado	1	1	1	0,99
Exames laboratoriais Alterados				
Leucócitos	12	16	8	0,16
Linfócitos	7	14	3	0,009
Eritrócitos	12	18	7	0,036
Hemoglobina	14	21	8	0,014
Plaquetas	14	19	7	0,020
DHL	10	16	7	0,084
Imunofenotipagem				
Células B	14	18	8	0,583
Células T	1	4	1	
Número de blastos				
0 – 80	9	10	7	0,188
>80	5	12	2	
Risco				
Alto Risco	3	11	2	0,137
Baixo Risco	5	9	4	
Intermediário	6	1	1	
Lactente	1	1	0	
Protocolo				
GBTLI	7	21	1	0,001
BMF	7	1	6	
Outros	1	0	1	
Sem estabelecimento de tratamento	0	0	1	
T entre tratamento e desfecho				
0 – 180	2	0	1	0,0007
181 - 365	4	1	3	
366 – 730	6	1	0	
>730	3	20	5	
Citogenética				
Deleção	4	3	0	0,0163
Alterações estruturais	0	5	1	
Alterações cromossômicas numéricas**	0	7	3	

* Alterações estruturais: Translocação, inversão, isocromossomos

** Alterações cromossômicas numéricas: Trissomia, Hiperploídia Hipodiploidia, Hipodiploidia, Hipotetraploidia, monossomia, cópias extras

Discussão:

O presente estudo caracterizou o perfil sociodemográfico, epidemiológico e clínico dos pacientes infantojuvenis com o diagnóstico de LLA na região norte do Rio Grande do Sul. O maior número de pacientes foi do sexo masculino e idade < 9 anos, tais dados estão em concordância com a literatura e com as pesquisas nacionais e internacionais sobre o tema. Destaca-se que a relação de sexo masculino/feminino com predomínio do sexo masculino foi também encontrada em outros locais, como Porto Alegre (56,59%), Rio de Janeiro (55,6%) e São Paulo (57,4%)^{14,15,16}. Em revisão acerca do tema, Hunger e colaboradores encontraram 55% de pacientes com LLA do sexo masculino⁶. Além disso, a faixa de idade encontrada no atual estudo é também semelhante à observada no Rio de Janeiro e Pernambuco, nos quais a maioria dos pacientes possuíam idade inferior a 10 anos^{16,17}. Em consoante, os dados internacionais demonstram que a relação dos sexos masculino e feminino é de 3:1 e que a maioria dos casos de LLA infantojuvenil ocorrem entre os 2 e 9 anos de idade¹⁸. No entanto, estudos nos Estados Unidos demonstram um pico de incidência de LLA entre 3 e 5 anos¹⁹.

Por outro lado, a prevalência do sexo masculino não demonstrou significância no prognóstico da doença, assim como reportado por Leite et al. que a variável sexo não foi relacionada a um pior desfecho¹⁷. Por outra perspectiva, a idade é considerada um fator de importância prognóstica, já que os pacientes com mais de nove anos apresentam pior prognóstico, o que faz com que essa variável, juntamente com a leucometria, seja considerada na estratificação de risco^{20,21}. Contudo, no presente estudo também não foi encontrado significância estatística relacionando a idade e o pior desfecho e isso pode ser explicado devido à pequena amostra da pesquisa.

Embora a LLA acometa todas as etnias, encontrou-se prevalência na raça branca (83,4%). Dados recentes revelam maior incidência em crianças brancas, sendo relatados 35,6 casos por milhão, ao passo que o acometimento da doença em crianças negras é de 14,8 casos por milhão²². Além do fator étnico possivelmente relacionado à maior prevalência da doença, é importante ressaltar que a região estudada é predominantemente habitada por indivíduos brancos²³. Os pacientes apresentavam-se nutricionalmente eutróficos em 58,7% dos casos,

resultado semelhante ao encontrado em pacientes atendidos no hospital do Instituto Nacional do Câncer (57,8%), localizado no Rio de Janeiro, e no Hospital Pediátrico de Fortaleza (63,4%)^{16,24}.

Clarke e colaboradores em revisão recente sobre a apresentação clínica da LLA em crianças e adolescentes obtiveram como resultados a prevalência de hepatomegalia (64%), esplenomegalia (61%), palidez (54%), febre (53%) e hematomas (52%)²⁵. Aponta-se que no atual estudo a prevalência de hepatomegalia (20,9%), esplenomegalia (16,7%) e hematomas (18,8) foi inferior. No entanto, a palidez (54,2%) e a febre (48%) apresentaram resultados semelhantes, estando presente em metade ou mais dos pacientes. Além disso, os relatos de queixas ósseas e articulares são manifestações frequentes e descritas em outros estudos^{17,26}, mas no presente estudo esse achado foi menos frequente, correspondendo a 25,1% dos casos.

Essas manifestações clínicas podem ser explicadas devido às alterações hematológicas que são encontradas em cerca de 90% dos pacientes com LLA. A maioria das crianças com leucemia tem diminuição ou aumento de glóbulos brancos e diminuição dos glóbulos vermelhos e plaquetas⁴. Em acordo com esses dados, foi encontrado nos exames laboratoriais uma frequência de leucopenia (43,7%) superior à de leucocitose (31,3%), o que pode, também, estar relacionado ao tipo imunofenotípico de células B – células mais prevalentes no estudo – cujo perfil é de contagem de leucócitos iniciais menores em comparação ao fenotipo de células T⁶. Salieta-se ainda os baixos níveis da hemoglobina, que variam de 2,4 a 13g, visto que a anemia foi prevalente e corresponde a mais de 90% dos casos. Ademais, a plaquetopenia foi observada em 87,5% dos casos e a desidrogenase láctica, marcador bioquímico para crescimento tumoral e glicose anaeróbica, esteve superior ao limite da normalidade em 70,2% dos pacientes. No estudo desenvolvido no Ceará, os exames laboratoriais – realizados para o diagnóstico da doença – também apresentaram dominância de anemia (85%), contagem baixa de plaquetas (65%) e níveis de LDH superior ao limite da normalidade (51,3%). Além disso, a contagem de células sanguíneas apresentou valores de normalidade em apenas 4% dos casos²⁷.

O diagnóstico da LLA fundamenta-se na demonstração de mais de 25% de linfoblastos na medula óssea e a classificação da doença é de acordo com a expressão do antígeno específico podendo ser de células B ou T²⁸. A maioria dos casos encontrados no estudo apresentava a contagem de blastos (%) >80% (43,7%), além disso, a linhagem de linfócitos B foi a mais prevalente. Demais pesquisas sobre o tema também tiveram como resultado a linhagem de linfócitos B como dominantes, constituindo cerca de 80 a 90% dos casos²⁹.

Os dois protocolos de quimioterapia mais utilizados no centro, GBTLI, utilizado no centro até 2018, e o BFM, atual protocolo adotado no serviço, utilizam a estratificação de risco (baixo, intermediário e alto risco de recidiva) de acordo com parâmetros hematológicos e fatores genético. Em relação à essa estratificação, dados prévios demonstraram a classificação de alto risco predominantemente (em cerca de 67% dos casos), o que está relacionado ao pior desfecho clínico^{16,17}. Contudo, no presente estudo, a prevalência do estágio de baixo risco correspondeu, também, ao maior número de óbitos. Esses resultados podem se relacionar ao fato de que a classificação foi realizada no momento da admissão, a qual pode ter mudado para alto risco após não resposta da terapia de indução. Porém, houve uma limitação para obtenção desses dados e, portanto, essa possível alteração não foi avaliada.

O tempo entre diagnóstico e tratamento foi precoce e inferior a 3 dias na maioria dos casos. Sabe-se que o tratamento precoce está relacionado a melhores taxas de resposta terapêutica e a maiores chance de remissão prolongada sem doença ativa⁶, o que foi observada em 77,2% dos pacientes. Outros estudos acerca do tema demonstram taxas semelhantes, mas ainda superiores chegando a 85 a 95% de remissão^{6,14}. Além disso, 60,4% dos pacientes passaram mais de 2 anos em tratamento e esse dado concorda com a literatura que demonstra que os pacientes levam de dois a três anos para concluírem a terapia¹¹.

Em estudo retrospectivo com 108 pacientes de idade até 18 anos, admitidos para tratamento de LLA num centro de Hematologia em Pernambuco (HEMOPE), Brasil, observou-se sobrevida de 59% dos pacientes, 34% de óbitos e 24% de recaída (forma isolada na medula óssea (63%) e no SNC (21%))¹⁷. No presente estudo, as taxas de mortalidade (18,7%) e de recidiva (14,6%) foram

inferiores. Além disso, as mortes por LLA ocorreram em decorrência de complicações e as principais foram de choque séptico (22,2%) e de parada cardiorrespiratória (77,8%), mas em outros estudos a principal causa de óbito foi por processo infeccioso, em aproximadamente em 50% dos casos³⁰.

Ressalta-se que devido ao pequeno n da amostra houve limitações para a determinação de significância estatística das variáveis estudadas, ainda assim, no estudo foram encontrados resultados semelhantes à literatura. Já as alterações citogenéticas não justificaram a causa da maioria dos casos da doença. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que no ano de 2020 o diagnóstico de câncer infantojuvenil seja de 8.460 casos novos, correspondendo a uma taxa bruta de 138,44. Ressalta-se que no Rio Grande do Sul esses dados correspondem a 300 novos casos e uma taxa bruta de 103,84³¹. Como já destacado, as leucemias correspondem a 30% dos casos de câncer nessa população e possuem grande potencial de remissão prolongada da doença se diagnosticadas precocemente. No entanto, países de baixa e média renda ainda apresentam carência de estudos acerca dos óbitos relacionados à terapia de indução e protocolos de tratamento, aos desfechos observados a longo prazo e à sobrevida desses pacientes.

Conclusão

O perfil clínico e epidemiológico da população estudada é semelhante ao descrito na literatura, com predomínio de casos de LLA de células B, pacientes do sexo masculino, com idade < 10 anos em estado de eutrofia e raça branca. O conhecimento dos sinais clínicos predominantes como palidez, febre, anemia e queixas músculo-esqueléticas, são importantes para o diagnóstico diferencial e para a suspeita de LLA nos paciente pediátricos, assim como para delinear o seu acompanhamento. No entanto, novos estudos de continuidade sobre o tema na população atendida em Centros Oncológicos Infantojuvenis são necessários para que particularidades de seguimento sejam melhores compreendidas a fim de melhorar os resultados dos tratamentos e as taxas de sobrevida e a remissão prolongada da doença.

Referências:

1. Sociedade Brasileira de Pediatria. Atuação do Pediatra: epidemiologia e diagnóstico precoce do câncer pediátrico. Departamento Científico de Oncologia. 2017;(1):1-5.
2. Saraiva D C A, Santos S S, Monteiro GT R. Tendência de mortalidade por leucemias em crianças e adolescentes nas capitais dos estados brasileiros: 1980-2015. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2018; 27(3):e2017310.
3. Martins C B G. Acidentes na infância e adolescência: uma revisão bibliográfica. *Rev. Bras. Enferm.* 2006;59(3):344-48.
4. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Protocolo de diagnóstico precoce do câncer pediátrico. Brasília (DF) 2017; (1):6-26.
5. Gao C, Zhao XX, Li WJ, Cui L, Zhao W, Liu S-G, et al. Clinical features, early treatment responses, and outcomes of pediatric acute lymphoblastic leukemia in China with or without specific fusion transcripts: a single institutional study of 1,004 patients. *Am J Hematol.* 2012;87(11):1022-7.
6. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1541-52.
7. Iacobucci I, Mullighan CG. Base genética da leucemia linfoblástica aguda. *J Clin Oncol.* 2017;35(9):975-83.
8. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):2938-48.
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-2405.
10. Hunger SP, Loh ML, Whitlock JA, Winick NJ, Carroll WL, Devidas M, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(6):957-63.
11. Paganin M, Fabbri G, Conter V, et al. Postinduction minimal residual disease monitoring by polymerase chain reaction in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3553-3558
12. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):83-103.
13. Sociedade Brasileira de Análises Clínicas. Programa Nacional de Controle de Qualidade. Valores de referência para adultos e crianças 2017;1:1-2.
14. Pereira W V. Aspectos epidemiológicos, biotipologia e evolução do tratamento da leucemia linfocítica aguda na infância e adolescência no Rio Grande do Sul. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2010;32(4):340-340.

15. Silva FF, Latorre M RD O. Sobrevida das leucemias linfoides agudas em crianças no Município de São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2020;36(3): e00008019.
16. de Carvalho ALM, Schramm MT, Murad LB, Saraiva D da CA. Estado Nutricional e Desfechos Clínicos em Pacientes Pediátricos com Leucemia Linfoblástica Aguda. *Rev. bras. cancerol.* 2019;62(4):329-36.
17. Leite E P, Muniz M T C, Azevedo A C A C, Souto F R, Maia Â C L, Gondim C M F, et al. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* 2007;7(4):413-21.
18. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(4):277-85.
19. Linabery AM, Ross JA. Childhood and adolescent cancer survival in the US by race and ethnicity for the diagnostic period 1975-1999. *Cancer.* 2008;113(9):2575-2596.
20. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1996;(14):4-6.
21. Schmiegelow K, Vestergaard T, Nielsen SM, Hjalgrim H. Etiology of common childhood acute lymphoblastic leukemia: the adrenal hypothesis. *Leukemia* 2008;22(12):2137-41.
22. Lim JY, Bhatia S, Robison LL, Yang JJ. Genomics of racial and ethnic disparities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2014;120(7):955-962.
23. Gottlieb Maria Gabriela Valle, Schwanke Carla Helena Augustin, Gomes Irênio, Cruz Ivana Beatrice Mânica da. Envelhecimento e longevidade no Rio Grande do Sul: um perfil histórico, étnico e de morbi-mortalidade dos idosos. *Rev. bras. geriatr. gerontol.* [Internet]. 2011 June [cited 2020 Oct 30]; 14(2): 365-380.
24. Oliveira SU. Perfil Clínico-Epidemiológico das crianças e adolescentes com leucemia linfóide aguda (LLA) em um hospital pediátrico de Fortaleza-CE. *Rev. Rene;* 2008;10(2):123-30.
25. Clarke RT, Van den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2016;101(10):894-901.
26. Pedrosa F, Lins M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* 2002; 2(1):63-8.
27. Sousa DWL, Ferreira FV A, Félix F HC, Lopes MV O. Leucemia linfoblástica aguda em crianças e adolescentes: fatores prognósticos e análise de sobrevida. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2015; 37(4):223-29.
28. Güneş AM, Oren H, Baytan B, Bengoa SY, Evim MS, Gözmen S, et al. The long-term results of childhood acute lymphoblastic leukemia at two

- centers from Turkey: 15 years of experience with the ALL-BFM 95 protocol. *Ann Hematol.* 2014;93(10):1677-84.
29. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):83-103.
 30. Santana LR, Almeida MF, Portugal TS, Amaral ALS, Mata-Virgem SF, Vianna MB et al. Perfil Epidemiológico das Leucemias em Crianças e Adolescentes no Estado da Bahia. *Gaz. Méd. Bahia.* 2007; 77 (Supl.1): 51-4
 31. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. 2020;1:51-91.
 32. Abdelmabood S, Fouda A E, Boujettif F, Mansour A. Desfechos do tratamento de crianças com leucemia linfoblástica aguda em um país em desenvolvimento de renda média: altas taxas de mortalidade, recidivas precoces e baixa sobrevida. *J. Pediatr. (Rio J).* 2020;96(1):108-16.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo intitulado “LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: PERFIL CLÍNICO E DESFECHOS DA DOENÇA” teve por objetivo determinar as características sociodemográficas, observar os sinais e sintomas mais frequentes, as alterações laboratoriais e genéticas apresentadas por esses pacientes no momento do diagnóstico e descrever os achados de desfechos – remissão prolongada da doença ou mortalidade. Após a finalização da pesquisa, pode-se inferir que o perfil dos pacientes atendidos no centro é compatível e semelhante ao definido nas hipóteses do projeto e, também, semelhante a outros estudos acerca do tema discutidos nacional e internacionalmente.

Nas hipóteses esperava-se encontrar número predominante de pacientes do sexo masculino, com idade inferior a 5 anos de idade. Ressalta-se que houve prevalência do sexo masculino nos resultados, no entanto, o predomínio da idade foi na variável inferior a 10 anos.

No quadro clínico presumia-se encontrar sinais como febre e exames confirmatórios de anemia, plaquetopenia e neutropenia, bem como no exame de imunofenotipagem, no qual que as células precursoras encontradas deveriam ser predominantemente do tipo linfócitos B. Quanto ao desfecho, esperava-se que 70-80% dos pacientes evoluíssem para remissão prolongada da doença. Conclui-se que essas expectativas foram confirmadas nos resultados do estudo.

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é o câncer mais comum na população infantojuvenil e possui manifestações clínicas inespecíficas da doença. O centro oncológico infantojuvenil é referência para as regiões norte e noroeste do estado do Rio Grande do Sul. A caracterização dos pacientes infantojuvenis atendidos no centro é de grande importância para o conhecimento dessa população propiciando o diagnóstico e o tratamento precoce e crescentes taxas de remissão prolongada da doença.

4.1 ANEXO II: FORMULÁRIO DE ACEITE DE ORIENTAÇÃO E COORIENTAÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
 CAMPUS PASSO FUNDO/RS
 CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA
 TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – TCC

FORMULÁRIO DE ACEITE DE ORIENTAÇÃO E COORIENTAÇÃO

Eu, professor(a) Jessimara Poletini,
 aceito orientar o TCC do(a) Acadêmico(a) Giovanna Bonessoni Felizari,
 cujo tema provisório é Leucemia Linfoblástica Aguda em
crianças e adolescentes perfil clínico e desfechos do doença

Eu, Pablo Santiago, aceito co-orientar o
 TCC do(a) Acadêmico(a) Giovanna Bonessoni Felizari, cujo tema
 provisório é Leucemia Linfoblástica Aguda em
crianças e adolescentes perfil clínico e desfechos do doença

Por ser verdade, firmo o presente documento.

Passo Fundo, 13 de agosto de 2020.

Poletini

Assinatura do(a) Orientador(a)

X [Assinatura]

Assinatura do(a) Coorientador(a)

Giovanna B Felizari

Assinatura do(a) Acadêmico(a)

4.1 ANEXO III: PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: PERFIL CLÍNICO E DESFECHOS DA DOENÇA

Pesquisador: Jossimara Poletini

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 21488219.0.0000.5564

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.740.429

Apresentação do Projeto:

TRANSCRIÇÃO – RESUMO

“Os cânceres mais frequentes na população infantojuvenil são as leucemias, cuja fisiopatologia envolve a disfunção na produção de células participantes da defesa do organismo. Dentre tais, destaca-se a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), doença com origem nas alterações de células precursoras de linfócitos B ou T. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo descrever o perfil epidemiológico, clínico e os desfechos dos pacientes com diagnóstico de LLA atendidos em um Centro Oncológico Infantojuvenil de um hospital terciário do norte gaúcho, no período de agosto de 2009 a agosto de 2019. Serão incluídos os pacientes diagnosticados entre as idades de 0 a 19 anos. Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, que será realizado por meio de coleta de dados em prontuários eletrônicos e físicos. Serão avaliadas as variáveis: idade, sexo, procedência, estado nutricional, doenças prévias, primeiras manifestações dos sinais e sintomas da doença relacionadas com o tempo de diagnóstico médico. Além disso, serão incluídos os resultados dos exames clínicos, laboratoriais e genéticos, utilizados para o diagnóstico, prognóstico, estadiamento do tumor e resposta ao tratamento, sendo observado como desfechos

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899

UF: SC **Município:** CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

Continuação do Parecer: 3.740.429

a remissão da doença, tratamento em andamento e a taxa de mortalidade. Os dados serão armazenados em planilhas eletrônicas e a análise estatística será realizada de acordo com os pressupostos determinados pelos resultados e o nível de significância adotado será de 5%. Espera-se encontrar maior número de pacientes do sexo masculino, com idade inferior a 5 anos de idade e que os imunofenótipos sejam de células precursoras de linfócitos B, e correlacionar o diagnóstico precoce com melhor prognóstico. Dessa forma, o presente estudo poderá contribuir para o entendimento do perfil de pacientes no referido centro.”

COMENTÁRIOS

Adequado.

Objetivo da Pesquisa:

TRANSCRIÇÃO – HIPÓTESES

“Espera-se encontrar maior número de pacientes do sexo masculino, com idade inferior a 5 anos de idade. No quadro clínico são esperados sinais como febre e exames confirmatórios de anemia, plaquetopenia e neutropenia. Além disso, no exame de imunofenotipagem, as células precursoras encontradas sejam predominantemente do tipo linfócitos B. O diagnóstico precoce e tratamento adequado propiciam que 70-80% dos pacientes evoluam para remissão prolongada da doença.”

COMENTÁRIOS

Adequadas.

TRANSCRIÇÃO – OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMÁRIO

“Avaliar o perfil epidemiológico, clínico e desfechos de remissão prolongada da doença, tratamento em andamento ou óbito de crianças e adolescentes com Leucemia Linfoblástica Aguda em um centro oncológico infantojuvenil.”

COMENTÁRIOS

Adequado.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar			
Bairro: Área Rural		CEP: 89.815-899	
UF: SC	Município: CHAPECO		
Telefone: (49)2049-3745		E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br	

Continuação do Parecer: 3.740.429

"Determinar as características sociodemográficas dos pacientes atendidos no centro oncológico infantojuvenil em um hospital terciário. Observar os sinais e sintomas mais frequentes e sugestivos do diagnóstico dessa doença na população infantojuvenil. Analisar os exames laboratoriais no diagnóstico: hemograma, leucograma e plaquetograma, status liquorico, imunofenotipagem, citogenética do cariótipo e das translocações recorrentes e exame de biologia molecular (PCR). Relacionar as variáveis sexo, idade, fatores prognósticos dos exames e tempo de diagnóstico com o provável desfecho de remissão prolongada da doença, tratamento em andamento ou óbito de crianças e adolescentes com diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda."

COMENTÁRIOS

Adequados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

TRANSCRIÇÃO – RISCOS

"Existem riscos inerentes a qualquer projeto de pesquisa que envolva coleta de dados secundários, como a possibilidade de divulgação acidental dos dados de algum participante. Com a finalidade de minimizar este risco, serão utilizados códigos para identificar os participantes, a fim de que nas fichas de questionários não constem a identificação nominal do paciente. Caso ocorra acidentalmente a divulgação da identificação dos pacientes o projeto será interrompido."

COMENTÁRIOS

Adequados.

TRANSCRIÇÃO – BENEFÍCIOS

"O presente projeto refere-se a um estudo de coorte retrospectivo, sendo analisados os prontuários físicos e eletrônicos de pacientes que estiveram/ estão em atendimento no referido centro, devido à natureza do trabalho não haverá devolutiva e benefício direto aos pacientes. No entanto, a partir da definição do perfil epidemiológico e clínico da doença o estudo fornecerá ao Centro Oncológico instrumentos que contribuirão para o atendimento

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar		
Bairro: Área Rural		CEP: 89.815-899
UF: SC	Município: CHAPECO	
Telefone: (49)2049-3745		E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

Continuação do Parecer: 3.740.429

com LLA.”

TRANSCRIÇÃO – METODOLOGIA PROPOSTA

“Depois de aprovado no Comitê de Ética o setor de arquivo médico do hospital a partir do CID da doença (CID 91.0) gerará uma lista com os

pacientes diagnosticados no período de agosto de 2009 a agosto de 2019. A coleta de dados será realizada a partir da solicitação de acesso aos

prontuários físicos ou digitais, sendo esses pelo sistema Tasy do Hospital. Com a aprovação pela Instituição, a discente participante do estudo

coletará as informações, supervisionada pela coordenadora do setor de pesquisas na Oncopediatria do HSVP. A coleta de dados será realizada

semanalmente, em sala específica no referido centro, sem interferir na rotina de atendimento do local, a acadêmica terá um login e uma senha de

acesso prévio para acessar aos prontuários físicos e eletrônicos, dos quais serão coletadas as informações pertinentes ao estudo em ficha de coleta.

Será feita a análise dos dados das seguintes variáveis: idade, sexo, procedência, estado nutricional, doenças prévias, primeiras manifestações

clínicas de sinais e sintomas da doença, o tempo de diagnóstico e tratamento, os exames utilizados para o diagnóstico e prognóstico, bases

genéticas e imunofenotipagem para o diagnóstico e estadiamento do tumor, sendo observados os desfechos de remissão prolongada da doença,

tratamento em andamento ou óbito. Os dados obtidos serão duplamente digitados, em um banco de dados e posteriormente serão analisados. Nos

casos de pacientes em acompanhamento, os participantes da pesquisa verificarão com a secretaria do Centro Oncológico a data da consulta e será

feita abordagem presencial para convite e assinatura do TCLE e/ou Termo de Assentimento para pacientes com idade inferior a 18 anos. Além

disso, nos casos em que não houver contato direto com os pacientes por não estarem em acompanhamento/atendimento no período do estudo por

alta hospitalar e/ou óbito), será utilizado o Termos de Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os grupos de pacientes serão

determinados pela condição de idade e acompanhamento atual ou não, e, segundo tais critérios, serão aplicados os termos para a legitimação da

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural CEP: 89.815-899

UF: SC Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

Continuação do Parecer: 3.740.429

pesquisa: I) pacientes com idade igual ou superior a 18 anos que seguem em atendimento, dos quais deverá ser obtido o termo de consentimento livre e esclarecido; II) pacientes menores de 18 anos, alfabetizados e que seguem em atendimento, dos quais deverá ser obtido o termo de assentimento dos pacientes e o termo de consentimento livre e esclarecido dos pais/responsáveis; III) pacientes menores de 18 anos, não alfabetizados e que seguem em atendimento, dos quais deverá ser obtido o termo de consentimento livre e esclarecido dos pais/responsáveis e justificada a ausência do termo de assentimento dos pacientes; IV) pacientes de qualquer idade que não estejam em acompanhamento no momento da coleta de dados devido à alta hospitalar ou óbito e cujos dados de contato estão desatualizados, para os quais será solicitada a dispensa do TCLE. Aos pacientes que não seguem em acompanhamento, não será realizada a devolutiva dos resultados devido às mesmas justificativas para a solicitação de dispensa de TCLE. Aos que seguem em acompanhamento, a devolutiva será feita por meio da exposição de um pôster no serviço, apresentando os principais achados do estudo. Para o Centro Oncológico/HSVP, após conclusão e divulgação dos resultados finais, a equipe de pesquisa fornecerá um relatório impresso. Os dados serão armazenados em local seguro e privativo em sala específica na UFFS, Campus Passo Fundo, sala 014, destinada aos trabalhos científicos, por 5 anos e posterior a isso serão destruídos através de incineração e o banco de dados será deletado dos computadores utilizados no estudo, com deleção permanente (esvaziamento da lixeira do computador)."

COMENTÁRIOS SOBRE DESENHO E METODOLOGIA PROPOSTA

Adequados.

TRANSCRIÇÃO – METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS

"Os dados serão duplamente digitados, para aumentar a precisão do estudo, em banco de dados criado no programa Epidata versão 3.1 (distribuição livre), posteriormente a análise será realizada no PSPP, sendo determinado o perfil epidemiológico e clínico da doença e a relação estatística com os desfechos de remissão prolongada da doença, tratamento em andamento ou óbito, fazendo-se

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar	
Bairro: Área Rural	CEP: 89.815-899
UF: SC	Município: CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745	E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

Continuação do Parecer: 3.740.429

o cruzamento de dados e a determinação das frequências absolutas e relativas.”

COMENTÁRIOS

Adequada.

TRANSCRIÇÃO – DESFECHOS

PRIMÁRIO

Perfil epidemiológico, clínico e de desfechos de remissão prolongada da doença, tratamento em andamento ou óbito de crianças e adolescentes

com Leucemia Linfoblástica Aguda em um centro oncológico infantojuvenil.

Adequado.

CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

Período previsto para coleta de dados: 06/03 a 06/05/2020

COMENTÁRIOS

Adequado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

FOLHA DE ROSTO

COMENTÁRIOS

Adequada.

TCUD – APÊNDICE B

COMENTÁRIOS

Adequado.

TCLE PARA PAIS/RESPONSÁVEIS DE PACIENTES < 18 ANOS – APÊNDICE C

COMENTÁRIOS

Adequado.

TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PACIENTES < 18 ANOS (ALFABETIZADOS) – APÊNDICE D

COMENTÁRIOS

Adequado.

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar		
Bairro: Área Rural		CEP: 89.815-899
UF: SC	Município: CHAPECO	
Telefone: (49)2049-3745	E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br	

Continuação do Parecer: 3.740.429

**TCLE PARA PACIENTES MAIORES DE 18 ANOS – APÊNDICE E
COMENTÁRIOS**

Adequado.

**DISPENSA DE TCLE – APÊNDICE F
COMENTÁRIOS**

Adequada.

**DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA DAS INSTITUIÇÕES
COMENTÁRIOS**

Adequada.

**INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS – APÊNDICE A
COMENTÁRIOS**

Adequado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Protocolo sem pendências ou inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado (a) Pesquisador(a)

A partir desse momento o CEP passa a ser corresponsável, em termos éticos, do seu projeto de pesquisa – vide artigo X.3.9. da Resolução 466 de 12/12/2012.

Fique atento(a) para as suas obrigações junto a este CEP ao longo da realização da sua pesquisa. Tenha em mente a Resolução CNS 466 de 12/12/2012, a Norma Operacional CNS 001/2013 e o Capítulo III da Resolução CNS 251/1997. A página do CEP/UFS apresenta alguns pontos no documento "Deveres do Pesquisador".

Lembre-se que:

1. No prazo máximo de 6 meses, a contar da emissão deste parecer consubstanciado, deverá ser enviado um relatório parcial a este CEP (via NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil) referindo em que fase do projeto a pesquisa se encontra. Veja modelo na página do CEP/UFS. Um novo relatório parcial deverá ser enviado a cada 6 meses, até que seja enviado o relatório final.

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar	
Bairro: Área Rural	CEP: 89.815-899
UF: SC	Município: CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745	E-mail: cep.ufs@ufs.edu.br

Continuação do Parecer: 3.740.429

2. Qualquer alteração que ocorra no decorrer da execução do seu projeto e que não tenha sido prevista deve ser imediatamente comunicada ao CEP por meio de EMENDA, na Plataforma Brasil. O não cumprimento desta determinação acarretará na suspensão ética do seu projeto.

3. Ao final da pesquisa deverá ser encaminhado o relatório final por meio de NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil. Deverá ser anexado comprovação de publicização dos resultados. Veja modelo na página do CEP/UFS.

Em caso de dúvida:

Contate o CEP/UFS: (49) 2049-3745 (8:00 às 12:00 e 14:00 às 17:00) ou cep.ufs@ufs.edu.br;

Contate a Plataforma Brasil pelo telefone 136, opção 8 e opção 9, solicitando ao atendente suporte Plataforma Brasil das 08h às 20h, de segunda a sexta;

Contate a "central de suporte" da Plataforma Brasil, clicando no ícone no canto superior direito da página eletrônica da Plataforma Brasil. O atendimento é online.

Boa pesquisa!

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1435626.pdf	29/11/2019 10:39:02		Aceito
Outros	Respostas_Pendencias_CEP3.pdf	29/11/2019 10:34:29	Jossimara Poletini	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_alterado.pdf	29/11/2019 10:33:02	Jossimara Poletini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	assentimento_alterado.pdf	29/11/2019 09:23:02	Jossimara Poletini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PAIS_ALT.pdf	11/11/2019 18:21:53	Jossimara Poletini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ALT.pdf	11/11/2019 18:21:34	Jossimara Poletini	Aceito
Declaração de	DECLARACAO_HSVP_GIOVANA_MOD	15/10/2019	Jossimara Poletini	Aceito

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
 Bairro: Área Rural CEP: 89.815-899
 UF: SC Município: CHAPECO
 Telefone: (49)2049-3745 E-mail: cep.ufs@ufs.edu.br

Continuação do Parecer: 3.740.429

Instituição e Infraestrutura	FICADO.pdf	16:32:44	Jossimara Polettini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	APENDICE_F_DISPENSA_MODIFICAD O.pdf	15/10/2019 16:31:38	Jossimara Polettini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	APENDICE_B_TCUD_MODIFICADO.pdf	15/10/2019 16:30:16	Jossimara Polettini	Aceito
Folha de Rosto	Plataforma.pdf	16/09/2019 16:37:59	Jossimara Polettini	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CHAPECO, 03 de Dezembro de 2019

Assinado por:
Cláudio Claudino da Silva Filho
(Coordenador(a))

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
 Bairro: Área Rural CEP: 89.815-899
 UF: SC Município: CHAPECO
 Telefone: (49)2049-3745 E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br