



## Análise da mortalidade indutória por leucemia linfóide aguda em pacientes de 2-18 anos no período de 2018-2023 em um hospital terciário

Victor Filipi Lemes Fernandes<sup>1</sup>; Luan Almeida Japiassu de Freitas Queiroz<sup>2</sup>; Vanuza Maria Rosa<sup>3</sup>

### Como Citar:

FERNANDES, Victor Filipi Lemes; QUEIROZ, Luan Almeida Japiassu de Freitas; ROSA, Vanuza Maria. Análise da mortalidade indutória por leucemia linfóide aguda em pacientes de 2 a 18 anos no período de 2018-2023 em um hospital terciário. Revista Sociedade Científica, vol.7, n. 1, p.4014-4030, 2024. <https://doi.org/10.61411/rsc20247317>

DOI: [10.61411/rsc20247317](https://doi.org/10.61411/rsc20247317)

Área do conhecimento: Ciências da Saúde.

Palavras-chaves: Mortalidade Indutória; Leucemia Linfoblástica Aguda de Células T; Leucemia Linfoblástica Aguda de Células B; infância.

Publicado: 02 de setembro de 2024.

### Resumo

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) representa um dos mais de 12 tipos de neoplasias primárias que afetam a medula óssea. Essa malignidade instala-se na forma de anomalias que acometem os glóbulos brancos pertencentes à linhagem linfóide do sistema imunológico, tornando-os aberrantes e disfuncionais. Há uma grande incidência de casos durante a infância, com uma leve prevalência no sexo masculino. Durante décadas, estudos e avanços na terapia da doença resultaram em uma grande redução da mortalidade, resultante da melhoria do diagnóstico, estratificação de risco e tratamento adequado, incluindo o surgimento de novas terapias. No entanto, entre 10-15% dos pacientes não conseguem remissão da doença. Um dos avanços mais significativos foi a estratificação dos pacientes em risco, com redução significativa da toxicidade do tratamento nos grupos de risco moderado e sobretudo baixo risco. Nesse sentido, a mortalidade indutória, definida como qualquer óbito que ocorra em até 60 dias do início do tratamento, é um marcador importante da qualidade da assistência às crianças e um marcador que reduz de forma significativa. O presente estudo analisou a mortalidade indutória de um hospital terciário, no intuito de encontrar oportunidades de melhoria nos protocolos clínicos e gerenciamento do plano terapêutico do serviço.

### ABSTRACT

Acute lymphoid leukemia (ALL) is one of more than twelve primary cancers affecting the bone marrow. This malignancy takes the form of abnormalities in the white blood cells belonging to the lymphoid lineage of the immune system, making them aberrant and dysfunctional. There is a high incidence of cases during childhood, with a slight

<sup>1</sup>Centro Acadêmico de Mineiros – Campus Trindade, Trindade (GO), Brasil. ✉

<sup>2</sup>Centro Acadêmico de Mineiros – Campus Trindade, Trindade (GO), Brasil ✉

<sup>3</sup>Associação de Combate ao Câncer de Goiás, Goiânia (GO), Brasil ✉



prevalence in males. For decades, studies and advances in the therapy of this disease have resulted in a great reduction in morbidity, mortality, and the number of episodes of remission, given the early diagnosis, humanized care, and optimized treatment. Unfortunately, between 10-15% of patients do not achieve remission of the disease. One of the most significant advances was the stratification of patients at risk, with a significant reduction in treatment toxicity in moderate and especially low risk groups. In this sense, induction mortality, defined as any death that occurs within 60 days of starting treatment, is an important marker of the quality of care for children and a marker that significantly reduces it. The present study analyzed induction mortality in a tertiary hospital, with the aim of finding opportunities for improvement in clinical protocols and management of the service's therapeutic plan.

**Keywords:** Inductive Mortality; T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; infancy.

## 1. Introdução

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é o câncer mais comum da infância, causada por uma desordem na replicação de células precursoras linfoides, de origem medular durante as fases de amadurecimento do sistema imunológico. Essas desordens advêm de mudanças cromossômicas e alterações genéticas. A doença tem pico de incidência entre 1 e 4 anos. [4]

Em 2014, nos Estados Unidos, a incidência da LLA foi estipulada em 1,57 por 100.000 habitantes, sendo as seguintes prevalências de incidência 1-4 anos, 5-14 anos e 15-39 anos. Em 2018, a LLA foi a causa direta de 1470 óbitos nesse país. [5]

Quanto a linhagem, entre diferenciação de células do tipo B e células do tipo T, as neoplasias do tipo B representam aproximadamente 88% dos casos, nas crianças. [7]

Quando são abordadas as causas dessa patologia, junta-se a suscetibilidade genética associada aos fatores ambientais, não há um fator estabelecido. A base genética parece ser poligênica, tendo linhagem direta das células sanguíneas. Um conjunto de



genes, quando juntos ativos e estimulados por fatores ambientais causam desordem mutagênica acumulativa e expansão das células aberrantes, de caráter progressivo, relacionados à replicação de células jovens. Contudo, postula-se que a maioria das crianças, que responde pela maioria absoluta e relativa dos casos de LLA, mesmo com potenciais combinações genéticas propícias à LLA, não a desenvolverá, não sabendo-se até então qual seria o gatilho para o início da desordem. [4] [5]

O diagnóstico padrão ouro, segundo a OMS 2017, se dá a partir da análise morfológica das células neoplásicas (mielograma), com a imunofenotipagem (Citometria de fluxo) respaldando a diferença entre as linhagens B e T. O cariótipo e a pesquisa molecular tornam-se fundamentais no diagnóstico para estratificação de risco. [4]

O tratamento das LLAs, independente da linhagem, é subdividido em: indução quimioterápica, consolidação, intensificação e manutenção, sendo que:

a) Indução: visa erradicar as células neoplásicas e restabelecer a hematopoiese, com uma combinação fármacos quimioterápicos potentes, na tentativa de remissão completa, com uso de corticoide em altas doses durante as primeiras quatro semanas. Os principais efeitos colaterais dessa fase são infecções (principal causa de mortalidade nessa fase), osteoporose, osteonecrose, miopatia, disfunção endócrina e metabólica, distúrbios psicológicos e comportamentais, eventos cardiovasculares e catarata.

Os principais fármacos utilizados são glicocorticoides; vincristina; PEG-asparaginase; antracíclicos e quimioterapia intratecal.

b) Consolidação: segundo passo no ciclo terapêutico e consiste em quatro ciclos curtos a cada 2 semanas, com a utilização de metotrexato (MTX) em altas doses (>500 mg/m<sup>2</sup>) infundidos de 4 a 24 horas, mercaptopurina e quimioterapia intratecal. Usa-se resgate com ácido fólico após o uso de MTX, com o intuito de reduzir toxicidade, geralmente 36 horas após a infusão do MTX.



c) Intensificação: trata-se de uma fase tardia, com a utilização de drogas semelhantes à da primeira fase, com intuito de reduzir o risco de recidiva.

d) Manutenção: nessa fase, utiliza-se mercaptopurina diária e metotrexato semanal, com vincristina à depender do paciente, e pulsos de glicocorticoides mensais com duração de 2 anos.

Quanto à mortalidade, é sabido que atualmente a sobrevida total da doença em 5 anos encontra-se em mais de 90% na maioria dos casos. Os 10% restantes, são pacientes que poderão evoluir com óbito em diferentes fases do tratamento ou mesmo por recidiva/doença refratária. Desse percentual, 1,5% a 5% dos pacientes morrem por complicações diretamente relacionadas ao tratamento (pancitopenia, cardiotoxicidade, neutropenia febril, coagulopatias, infecções), ou por mortalidade indutória definida como qualquer morte que ocorra entre o início do tratamento e o início da fase de consolidação em um período de até 60 dias após o início do tratamento. [8]

O ensaio clínico NOPHO na Europa demonstrou que a mortalidade indutória está relacionada ao desfecho de pacientes que foram expostos a um período prolongado de tratamento. Tal estudo mostrou que 52 (10,8%) dos 483 pacientes estudados morreram por causas relacionadas ao tratamento, 30 (6,2%) pacientes morreram pela progressão da doença e 12 (2,48%) pacientes morreram com relação à indução. A taxa de mortalidade total, nesse ensaio, foi de 19,46%. [8]

As análises de Choudhryl elencaram que dos 55 óbitos por ele pesquisados, 50 mortes foram no período de indução, mortalidade indutória (MI), de um grupo de pacientes que possuíam entre 0 aos 14 anos, sob o diagnóstico de LLA, em percentual 90,09%, desfecho esse que muito se relaciona com a gravidade dos casos e o tempo de exposição à terapêutica. Em contrapartida aos dados supracitados, o estudo do *United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukemia (UKALL)* analisou o quadro de 3.126 pacientes diagnosticados com LLA, que possuíam entre 1-20, e foram encontrados 249 óbitos e 53% desses, 132 no total, foram indutórios. [1]



Na literatura brasileira são escassos os dados sobre a mortalidade indutória, tornando fundamental estudos desse indicador para que se conheça e possa reduzir a morbimortalidade, principalmente em fases iniciais de tratamento.

## 2. **Metodologia**

### 2.1 **Tipo de estudo**

Trata-se de uma pesquisa observacional, descritiva, longitudinal e retrospectiva a partir da análise de prontuários dos pacientes com Leucemia Linfóide Aguda atendidos em um Hospital Terciário do Brasil no período de 2018 a 2023, com ênfase na taxa de mortalidade indutória. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), sob o registro C.A.E.E número: 68453423.8.0000.0031.

### 2.2 **Critérios de inclusão**

Todos os pacientes atendidos no serviço ambulatorial e de emergência em um Hospital Terciário do Brasil no período de 2018 a 2023, com faixa etária entre 2 e 18 anos, compreendendo ambos os sexos, sob o diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA).

### 2.3 **Critérios de exclusão**

Foram excluídos pacientes que tiveram diagnóstico anterior a 2018 além daqueles que foram diagnosticados após os 18 anos. Ainda, excluiu-se outros diagnósticos que não o de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA).

## 3. **Desenvolvimento e discussão**

Foram analisados inicialmente 204 prontuários de pacientes atendidos em um Hospital Oncológico Terciário do Brasil. A posteriori, aplicados os critérios de inclusão e exclusão, restaram para análises 120 prontuários.

Na tabela abaixo, expõe-se os resultados da análise de mortalidade com o objetivo de categorizar como o perfil de mortalidade relacionada à LLA se comportou

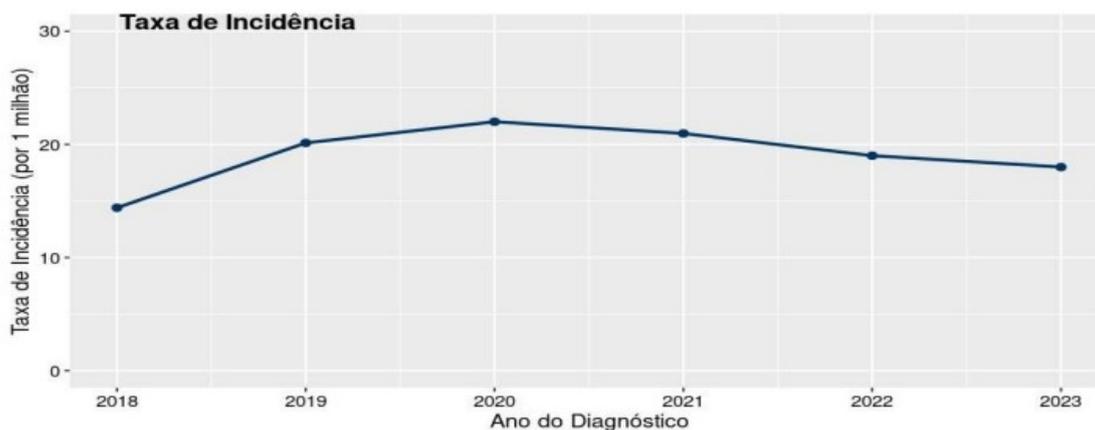


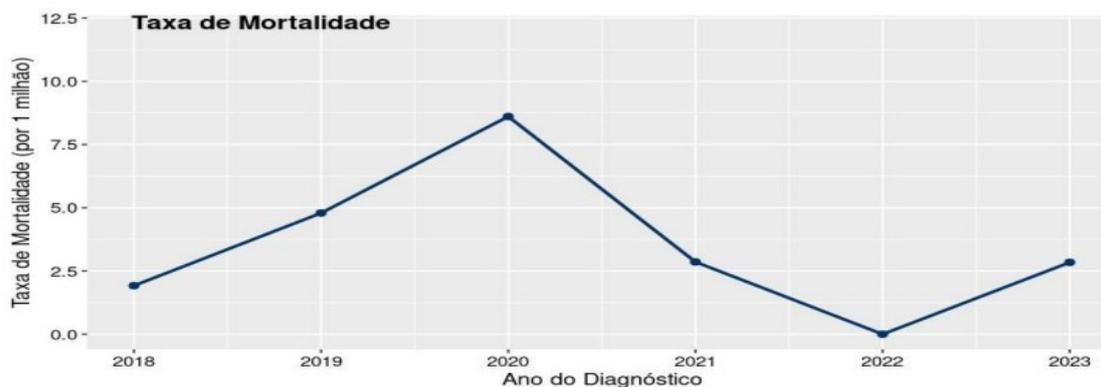
em um grupo de estudo geral. Assim restringiu-se para os cálculos somente a população residente no estado analisado, com uma faixa etária de 0 aos 18 anos, compreendendo os anos de 2018 a 2023.

**Tabela 1** - Taxa de Incidência e Mortalidades ajustadas por idade e leucemia linfóide aguda em crianças de 2 a 18 anos de idade, 2018 - 2023

Ano do Diagnóstico	Casos	Óbitos	Taxa de Incidência (Por milhão)	Taxa de Mortalidade (Por milhão)
2018	15	2	14.4	1.9
2019	21	5	20.1	4.8
2020	23	9	22.0	8.6
2021	22	3	21.0	2.8
2022	20	0	19.0	0
2023	19	3	18.0	2.8

**Gráfico 1** - Taxa de Incidência e Mortalidades ajustadas por idade e leucemia linfóide aguda em crianças de 2 a 18 anos de idade, 2018 - 2023





No quesito incidência, dentro serviço do analisado, entre os anos de 2018 a 2023, nota-se um valor aproximadamente de 19,15%, sem grandes variações ano a ano. Em contrapartida, observa-se variações mais agressivas da curva de mortalidade em geral nesse mesmo período, com crescente da mortalidade a partir de 2018, com pico no ano de 2020, em torno de 8%, e queda da curva nos anos seguintes. Muito provavelmente, esse comportamento deve-se ao período pandêmico vivido, o qual exerceu influência nos parâmetros de mortalidade de doenças gerais. No último período analisado, 2022-2023, destaca-se um aumento de 2,8 % na mortalidade, sendo que os 3 óbitos indutórios constatados pelo estudo ocorreram em 2023.

Observa-se, ainda, que a taxa de incidência, começou em 14.4 casos/milhão de habitantes em 2018 com seu pico em 2020, 22 casos por milhão. Contudo, observa-se estabilidade da taxa de mortalidade ao longo dos anos, principalmente de 2019 até 2023, com uma flutuação da incidência entre 18 e 22 casos/milhão de habitantes.

Em contraste a isso, a mortalidade comporta-se diferente, havendo um maior número de óbitos de pacientes com diagnóstico em 2020, superando todos os outros anos analisados, com uma taxa de 8.6 óbitos a cada milhão de habitantes, que quando comparada ao ano anterior, mostrou-se quase o dobro e mais de 4 vezes a taxa de 2018, que teve uma taxa de 1.8 óbitos por um milhão de habitantes.



Dito isso, o INCA estima que, para cada ano do triênio 2023-2025, surgirão 704 mil casos novos de câncer no Brasil, com destaque para as regiões Sul e Sudeste, que concentram, aproximadamente, 70% da incidência. O número presumido de casos novos de leucemia para o Brasil, para cada ano do mesmo triênio, é de 11.540 casos, o que equivale a um risco estimado de 5,33 por 100 mil habitantes, sendo 5.290 em mulheres e 6.250 em homens. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,90 casos novos a cada 100 mil homens e 4,78 a cada 100 mil mulheres. As leucemias linfoides agudas (LLA) representam 26,8% dos cânceres infantis e 78,6% de todas as leucemias. É mais comum em meninos, sendo que a razão de sexos (masculino/feminino) é de 1:3, e boa parte ocorre entre 2 e 9 anos de idade. [2] [3] [6]

No quesito mortalidade, desde mudanças pioneiras relacionadas ao tratamento nas décadas de 1960 e 1970, a LLA, ao longo do tempo, teve alterações significativas na sua taxa de óbito, com relação à quimioterapia e ao Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH). Na infância, atualmente, a doença possui uma taxa de sobrevida acima de 90% na maior parte dos casos. [7]

Quanto à indução do tratamento, tem-se que pacientes que apresentam recidivas e doenças mais agressivas estão expostos a um maior número de complicações, vista maior toxicidade da terapia em geral, graves efeitos colaterais do tratamento, o que resulta em um maior Risco de Mortalidade Relacionada ao Tratamento (TRM), tanto para a quimioterapia quanto para a TCTH. Cerca de 1,5 a 5% dos pacientes acabam morrendo por essas complicações, mais comumente infecções, seguido da cardiotoxicidade e de complicações tromboembólicas. Ainda nesse aspecto há o conceito de Mortalidade Indutória (IRM), que diz respeito a qualquer morte que ocorra entre o início do tratamento e o início da fase de consolidação, em um período de até 60 dias após o início do tratamento, no período oportuno da indução, a qual possui uma taxa de mortalidade em torno de 2% à 7% de incidência. [2] [3]



Quando se avalia a mortalidade em países desenvolvidos, observa-se uma taxa que encontra-se entre 0,7 a 1,5 por milhão de pacientes. Enquanto isso, o Brasil vive um período de relativa estabilização desse percentual, vide uma singela redução de 1,01%, sem mais dados complementares. [2] [3]

**Tabela 2** - Estatísticas básicas para pacientes com leucemia linfóide aguda em pacientes de 2 a 18 anos de idade, 2018 - 2023

Variável	Categoria	Quantidade	Percentual	Taxa de Óbito
Sexo	Masculino	76	63%	20%
	Feminino	44	37%	16%
Faixa Etária	(0,4]	7	6%	14%
	(4,9]	51	43%	18%
	(9,18]	62	52%	19%
Classificação de Risco	Baixo	14	12%	0%
	Intermediário	28	23%	4%
	Alto	78	65%	27%



Linhagem	B	111	93%	17%
	T	9	8%	33%
Houve Recidiva	Sim	19	16%	63%
	Não	101	84%	10%

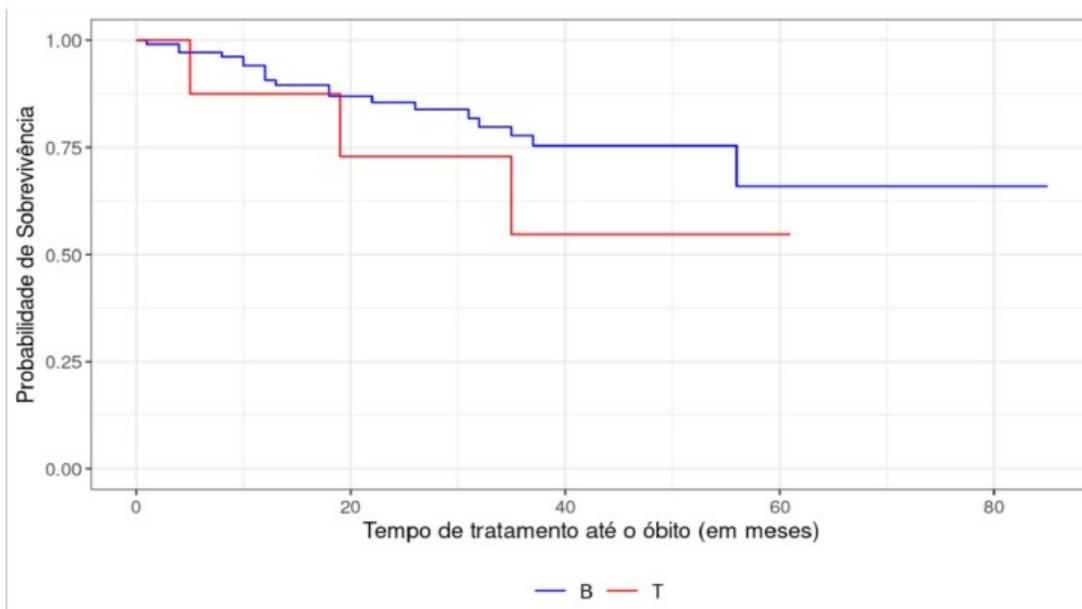
Indubitavelmente, a maior amostra da população estudada corresponde ao sexo masculino, com uma ligeira taxa de mortalidade maior 20% se comparada a do sexo feminino de 16%. Com relação à idade, houve predominância de pacientes que possuíam entre 9 e 22 anos, cerca de 52% do total analisado, com taxas de óbito mais homogêneas. Com 14% para até 4 anos, 18% para aqueles que possuíam 4 até 9 anos e 19% para os pacientes a partir de 9 anos de idade.

Outro fato importante é que a classificação de risco tem fortes relações com o óbito. Enquanto a estratificação de baixo risco teve nenhum óbito, a de risco intermediário apresentou 4% contra 27% de taxa de óbito para a categoria de alto risco. Nota-se, então, boa correlação entre a classificação de risco e o desfecho.

No que se avalia de linhagem, pacientes diagnosticados com linhagem T tiveram 33% de óbito, enquanto aqueles que receberam o diagnóstico de linhagem B, tiveram uma taxa de 17%. Ressalta-se que a linhagem T corresponde a uma taxa menor de amostra, cerca de 8% dos casos totais diagnosticados.

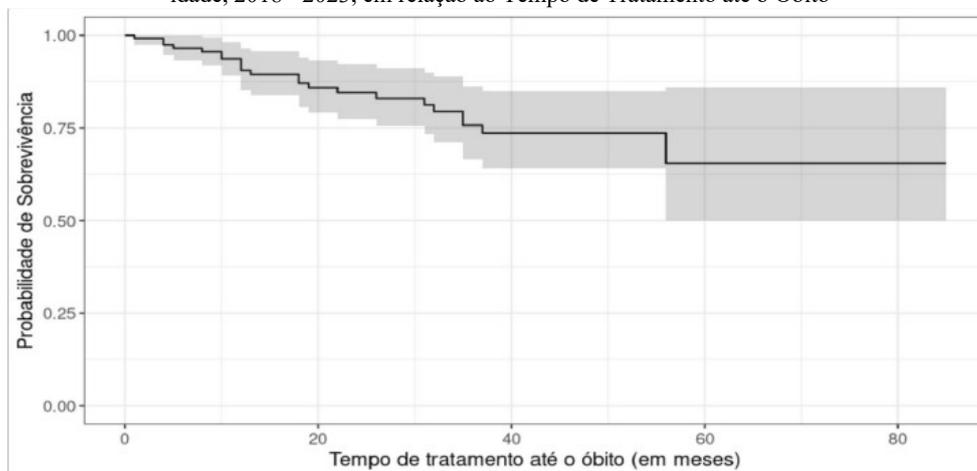


**Gráfico 2** - Gráfico de Sobrevivência para pacientes com leucemia linfoide aguda em pacientes de 2 a 18 anos de idade, 2018 - 2023, por Linhagem



A partir de técnicas baseadas no modelo de Kaplan-Meier, foi analisada a probabilidade de sobrevivência e o risco de óbito do paciente ao longo do tempo (Gráfico 3).

**Gráfico 3** - Gráfico de Sobrevivência para pacientes com leucemia linfoide aguda em pacientes de 2 a 18 anos de idade, 2018 - 2023, em relação ao Tempo de Tratamento até o Óbito





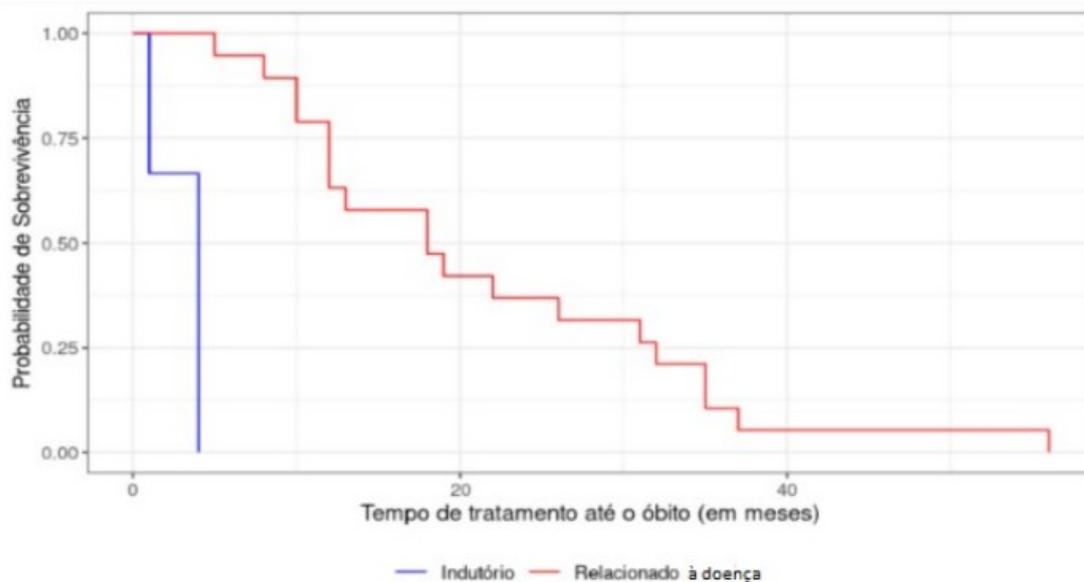
**Tabela 3** - Tabela de Sobrevivência para pacientes com leucemia linfóide aguda em pacientes de 2 a 18 anos de idade, 2018 – 2023

Mês desde Diagnóstico	Pacientes em Risco	Óbitos	Probabilidade de Sobrevivência
1	120	1	0.99
4	113	2	0.97
5	108	1	0.97
8	101	1	0.96
10	98	2	0.94
12	92	3	0.91
13	85	1	0.90
18	74	2	0.87
19	70	1	0.86
22	64	1	0.85
26	57	1	0.83
31	47	1	0.81
32	45	1	0.79
35	43	2	0.76
37	36	1	0.74
56	9	1	0.66

Da análise, entende-se que a sobrevida dos pacientes nos primeiros 13 meses ultrapassa os 90%, logo o risco de óbito é inferior a 10%. Por conseguinte, quando avaliamos 2 anos de tratamento, a sobrevida mantém-se acima dos 80%. Houve decréscimo significativo nessa taxa, somente após 32 meses de tratamento, com estabilidade aos 56 meses, observando um valor de 1 óbito entre 9 pacientes em risco, sendo a nova taxa de sobrevida após esse período de 66%, por doenças recidivadas ou refratárias.

A ênfase do presente trabalho se deu na análise da mortalidade indutória. Dentro dos óbitos constatados, a mortalidade indutória representa 13,6% dos óbitos, representando, totalizando três dos vinte e dois óbitos encontrados e traz uma taxa de mortalidade indutória de 1,5%. Não houve óbitos relacionados ao tratamento e 19 óbitos foram relacionados à doença (Doença refratária/Recidivada) (Gráfico 4).

**Gráfico 4** - Gráfico de Sobrevivência para pacientes com leucemia linfóide aguda em pacientes de 2 a 18 anos de idade, 2018 - 2023, por causa do óbito



Na tabela abaixo encontram-se os óbitos indutórios frente às variáveis de impacto pertinentes ao estudo, conforme dados apresentados em prontuários. Percebe-se que os dados compactam com as principais literaturas no quesito classificação de risco, sexo masculino, idade de óbito e, para dois casos idade de diagnóstico superior, ou proximamente, aos 10 anos de idade, como um fator de pior prognóstico da doença. Ressalta-se que muito influencia na taxa de mortalidade indutória a classificação de risco do paciente, na qual pondera-se desde o seu estado geral até o subtipo da linhagem, com uma taxa de mortalidade (por um milhão) de 2,8 %, no ano de 2023. (Tabela 4) (Gráfico 5).

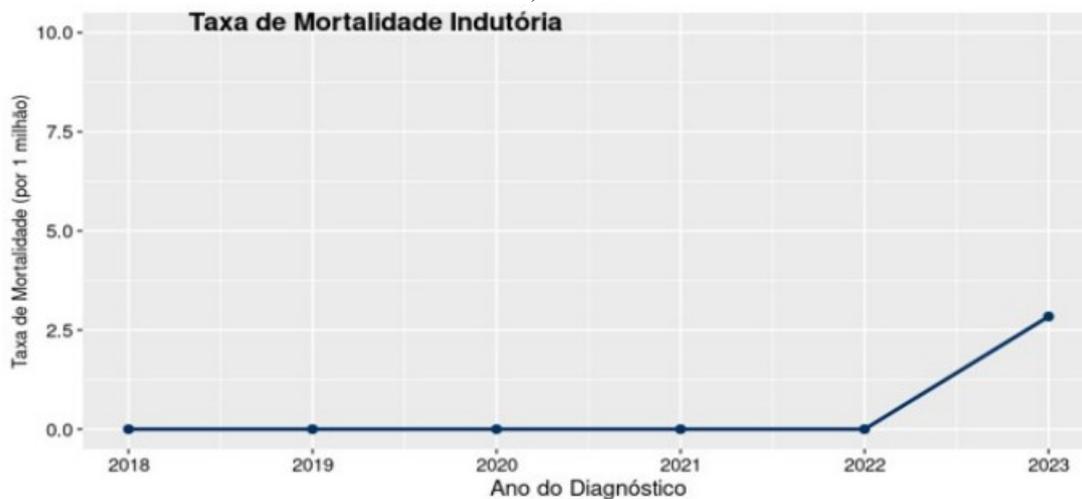
Além disso, Em um total de 22 óbitos no período de 6 anos, 3 óbitos indutórios marcam uma taxa de 13,6% do total da taxa de mortalidade encontrada, que gira em torno de 18,3%. Em valores absolutos, a taxa de mortalidade indutória encontrada, a partir da análise dos 120 prontuários, foi de 1,67%.



Tabela 4 - Variáveis relacionadas à mortalidade indutória em pacientes de 2 a 18 anos, 2018-2023

Sexo	Idade do Óbito	Idade do Diagnóstico	Ano do Diagnóstico	Classificação de Risco
Masculino	7 anos	6,9 anos	2023	Alto
Masculino	15,7 anos	12,7 anos	2019	Médio
Masculino	13 anos	12,7 anos	2023	Alto
Taxa de mortalidade (por um milhão de hab.) em 2023			2,8 %	

Gráfico 5 - Taxa de Mortalidade Indutória (por 1 milhão) da Leucemia linfóide Aguda em pacientes de 2 a 18 anos de idade, 2018 -2023



Ainda, a respeito dos óbitos indutórios elencados, ressalta-se que um deles fora ocasionado por colite bacteriana pós infecção por COVID-19, um quadro séptico típico; outro por hemorragia de sistema nervoso central ocasionada pela terapia de indução e o terceiro por sepse de foco pulmonar. Considera-se em todos os casos a problemática da neutropenia febril, como um gatilho e potencial fator de risco para doenças comunitárias



e oportunistas, vide uma debilitação geral do sistema imunológico do paciente. No fim, há uma maior susceptibilidade ao óbito.

#### 4. **Considerações finais**

Assim, compreende-se que a leucemia é uma doença, dentro das neoplasias pediátricas, de alta incidência e prevalência, abrangendo quase qualquer idade classificada com infância-juventude. Nesse desfecho, por mais complicações sejam inerentes ao próprio curso da doença ou, até mesmo, ao tratamento, afirma-se que a taxa de sobrevida é alta. No entanto, como há possibilidade de desfechos negativos, óbitos, se faz a necessidade de investigar suas causas como forma de otimizar os caminhos terapêuticos, dando-lhes maior eficácia e segurança.

A priori, no que tange à mortalidade indutória, vê-se desfechos em óbitos, que por mais que sejam mínimos em quantidade, necessitam de atenção, já que ocorrem em uma fase precoce e crucial do tratamento, a fase inicial e divisora de águas; isto é, aquela que infere critérios prognósticos importantes para o estado de saúde do paciente. Isso diverge da mortalidade relacionada à doença, a qual possui conexões com agravos fisiológicos, infecções, recidivas e, principalmente, com um tempo prolongado de tratamento, sendo esse o maior antagonismo entre as mortalidades.

A posteriori, conclui-se, pelo presente trabalho, que o serviço terciário analisado apresenta taxas de mortalidade semelhantes aos serviços com menor mortalidade mundo. Porém seguimos com uma taxa de sobrevida menor que pode estar relacionada à ocorrência de recaídas e a mortalidade relacionada ao tratamento, sobretudo por infecção. Nesse sentido, nossa contribuição consiste no respaldo, através de dados estatísticos, da necessidade de políticas de melhoria do acesso a saúde para diagnóstico precoce da doença e tratamento oportuno e rápido de suas complicações, principalmente infecciosas. Uma melhor estrutura para tratamento emergencial das infecções dos pacientes em tratamento poderá resultar em uma redução da mortalidade relacionada ao tratamento e também da taxa de sobrevida acumulada.



Tais dados mostram a importância da criação e manutenção de políticas públicas para melhor acesso a serviços de saúde, para um diagnóstico precoce e tratamento correto e oportuno, o acesso a novos tratamentos para que essas taxas se mantenham e melhorem ainda com o passar do tempo. Ressaltamos também a importância da elaboração de estudos periódicos semelhantes a este, os quais reforça-se serem escassos na literatura científica, para que o aperfeiçoamento seja constante.

## 5. Declaração de direitos

O(s)/A(s) autor(s)/autora(s) declara(m) ser detentores dos direitos autorais da presente obra, que o artigo não foi publicado anteriormente e que não está sendo considerado por outra(o) Revista/Journal. Declara(m) que as imagens e textos publicados são de responsabilidade do(s) autor(s), e não possuem direitos autorais reservados a terceiros. Textos e/ou imagens de terceiros são devidamente citados ou devidamente autorizados com concessão de direitos para publicação quando necessário. Declara(m) respeitar os direitos de terceiros e de Instituições públicas e privadas. Declara(m) não cometer plágio ou auto plágio e não ter considerado/gerado conteúdos falsos e que a obra é original e de responsabilidade dos autores.

## 6. REFERÊNCIAS

1. CHOUDHRY, V. P. *et al.* Causes of mortality in children with acute lymphocytic leukemia. *Indian pediatrics*, vol. 29,6 (1992): 709-13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1500128/>. Acesso em: 05/10/2023.
2. FELICIANO, S.V.; SANTOS, M.O.; POMBO-DE-OLIVEIRA, M.S. Incidência e Mortalidade por Câncer entre Crianças e Adolescentes: uma Revisão Narrativa. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2018; 64(3): 389-396. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/45>. Acesso em: 01/11/2023.
3. IBAGY, A. *et al.* Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*, 2012;30(14):1663-1669. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22412151/>. Acesso em: 01/11/2023.



4. INABA, H.; MULLIGHAN, C. G. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 105(11),2524–2539. DOI: 10.3324/haematol.2020.247031. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33054110/>. Acesso em: 05/10/2023.
5. MALARD, F.; MOHTY, M. Acute lymphoblastic leukemia. *The Lancet*, v. 395, n. 10230, p. 1146–1162, 4 abr. 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33018-1. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673619330181>. Acesso em: 02/10/2023.
6. MORAIS, R.V. *et al.* Epidemiological evaluation and survival of children with acute myeloid leukemia. *J Pediatría*; 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325011/>. Acesso em: 01/11/2023.
7. OSKARSSON, T. *et al.* Treatment-related mortality in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. Volume 65, Issue 4, 2018. DOI: 10.1002/pbc.26909. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29230958/>. Acesso em: 04/10/2023.
8. SULIS, M. L. *et al.* Effectiveness of antibacterial prophylaxis during induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2018. DOI: 10.1002/pbc.26952. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29319209/>. Acesso em: 04/10/2023.