



INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA – IMIP
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA-
PIBIC/CNPq

**EVOLUÇÃO CLÍNICA E COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO EM UMA
COORTE DE CRIANÇAS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
DE CÉLULAS T ACOMPANHADAS NO IMIP DE 2011 A 2022**

Artigo apresentado como parte dos requisitos para
etapa final no Programa Institucional de Bolsas de
Iniciação Científica (PIBIC-CNPq/IMIP) 2024-25
do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando
Figueira (IMIP)

Aluna bolsista: Bruna Nunes Almeida

Colaboradores: Gabriella Teodósio Ferreira Gomes;

Maria Fernanda Mulatinho Gomes

Orientadora: Dra. Mecneide Mendes Lins

Coorientadora: Dra. Maria Júlia Gonçalves de Mello;

Dra. Maria do Céu Diniz Borborema

RECIFE, 2025

PESQUISADORAS

BRUNA NUNES ALMEIDA – Aluna bolsista do PIBIC CNPq/IMIP

Estudante do 9º período do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde - FPS

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4582602420720840>

GABRIELLA TEODÓSIO FERREIRA GOMES – Aluna colaboradora

Estudante do 9º período do curso de Medicina da FPS

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3840097050316831>

MARIA FERNANDA MULATINHO GOMES – Aluna colaboradora

Estudante do 9º período do curso de Medicina da FPS

Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/0299236704048914>

MECNEIDE MENDES LINS – Orientadora

Médica Pediatra, Doutorado em Oncologia pelo Instituto Nacional de Câncer.

Coordenadora da oncologia pediátrica do IMIP e do protocolo Brasileiro para tratamento da Leucemia Linfóide Aguda Pediátrica e membro do grupo de Estudos da Leucemia Mieloide Aguda (GELMAI).

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3409921701620459>

MARIA JÚLIA GONÇALVES DE MELLO – Coorientadora

Médica Pediatra. Doutora em Medicina Tropical.

Docente e pesquisadora da Pós-graduação do IMIP

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7406135692824562>

MARIA DO CÉU DINIZ BORBOREMA - Coorientadora

Residência Médica em Pediatria e em Oncologia Pediátrica.

Médica da Oncologia Pediátrica do IMIP

Mestranda em Cuidados Intensivos pelo IMIP no Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência Médica.

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7362063672927163>

LOCAL DA PESQUISA

Departamento de Oncologia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP, na cidade de Recife, Pernambuco.

RESUMO EXPANDIDO

Introdução: A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é a neoplasia mais incidente na população pediátrica, sendo a LLA precursora de células T a de maior gravidade. Os fatores de risco predominantes nesse tipo de neoplasia correspondem a determinadas síndromes genéticas, heranças genéticas do sistema imune e fatores ambientais. O cenário clínico inicial é inespecífico, com sintomas comuns a outras doenças que acometem a faixa etária pediátrica e sinais de falhas da medula óssea. Devido a severidade da LLA-T, é imprescindível realizar novos estudos que corroborem para um tratamento aprimorado e mais assertivo no manejo desses pacientes pediátricos. **Objetivo:** Determinar a evolução clínica dos pacientes pediátricos com LLA T tratados com o protocolo RELLA-T e descrever as complicações observadas nas diferentes fases do tratamento. **Métodos:** Estudo do tipo coorte retrospectiva realizado no Departamento de Oncologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP envolvendo menores de 19 anos com LLA-T, submetidos ao tratamento RELLA-T no período de 2011 a 2022 e acompanhados até 2025. As variáveis sociodemográficas e clínico laboratoriais no diagnóstico e na evolução (complicações durante diferentes fases do tratamento, remissão completa, recidiva e óbito), foram coletadas em prontuários físicos e os dados digitais, analisados no Stata 13.0 e apresentados em tabelas como frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas e medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis contínuas. Para o cálculo da sobrevida global foram utilizadas as curvas de sobrevida de Kaplan Meier. **Resultados:** Entre os 95 pacientes com LLA-T avaliados, 69 eram do sexo masculino (72,6%). A idade média no diagnóstico foi de 10,2 anos. A cor autorreferida foi principalmente parda/morena (47,4%). A maioria (56,8%) dos pacientes residia no interior de Pernambuco. A mediana de leucócitos na admissão foi de 112.200 (extremos 1.500-819.700). 67 (72,8%) crianças apresentaram avaliação do Sistema Nervoso Central como SNC 1, 12 (13,0%) apresentaram SNC 2 e 7 (7,6%) SNC 3; 36 (45,0%) pacientes

apresentaram Doença Residual Mínima (DRM) negativa no dia 19 e 53 (67,1%) no dia 49; 88,4% dos pacientes atingiram remissão completa ao final da indução. A sobrevida global (SG) em 5 anos foi de 76,1%. As complicações foram mais frequentes durante a indução (116), predominando a neutropenia febril (38).

Palavras-chave: Leucemia Linfóide Aguda, LLA-T, Tratamento, Pediatria

RESUMO

Objetivo: Determinar a evolução clínica dos pacientes pediátricos com LLA-T tratados com o protocolo RE-LLA-T e descrever as complicações nas diferentes fases do tratamento.

Métodos: Estudo coorte retrospectiva realizado no Departamento de Oncologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP envolvendo menores de 19 anos entre 2011 a 2022 e acompanhados até 2025. As variáveis sociodemográficas e clínico-laboratoriais no diagnóstico e evolução, foram coletadas em prontuários físicos e digitais, analisados no Stata 13.0 e apresentados em tabelas como frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas e medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis contínuas. Para o cálculo da sobrevida global foram utilizadas curvas de sobrevida de Kaplan Meier. **Resultados:** Entre 95 pacientes avaliados, 69 eram do sexo masculino (72,6%). A idade média no diagnóstico foi de 10,5 anos. A cor autorreferida foi principalmente parda/morena (47,4%). A maioria (56,8%) residia no interior de Pernambuco. A mediana de leucócitos na admissão foi de 112.200 (extremos 1.500 - 819.700). 67 (72,8%) apresentaram avaliação do Sistema Nervoso Central como SNC 1, 12 (13,0%) SNC 2 e 7 (7,6%) SNC 3; 36 (45,0%) apresentaram Doença Residual Mínima (DRM) negativa no dia 19 e 53 (67,1%) no dia 49; 88,4% dos pacientes atingiram remissão completa ao final da indução. A sobrevida global (SG) em 5 anos foi de 76,1%. As complicações foram principalmente durante a indução (116), predominando a neutropenia febril (38).

Palavras-chave: Leucemia Linfóide Aguda, LLA-T, Tratamento, Pediatria

ABSTRACT

Objective: To determine the clinical course of pediatric patients with T-cell acute

lymphoblastic leukemia (T-ALL) treated with the RE-LLA-T protocol and to describe complications during the different phases of treatment. **Methods:** A retrospective cohort study was conducted at the Pediatric Oncology Department of the Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), including patients under 19 years of age between 2011 and 2022, followed up until 2025. Sociodemographic and clinical-laboratory variables at diagnosis and during follow-up were collected from physical and electronic medical records, analyzed using Stata 13.0, and presented in tables as absolute and relative frequencies for categorical variables and as measures of central tendency and dispersion for continuous variables. Kaplan-Meier survival curves were used to calculate overall survival. **Results:** Among 95 patients evaluated, 69 were male (72.6%). The mean age at diagnosis was 10.5 years. Self-reported skin color was primarily mixed/brown (47.4%). Most patients (56.8%) lived in the interior of Pernambuco. The median leukocyte count at admission was 112.200 (range: 1.500–819.700). CNS evaluation was CNS1 in 67 (72.8%), CNS2 in 12 (13.0%), and CNS3 in 7 (7.6%) patients; minimal residual disease (MRD) was negative in 36 (45.0%) on day 19 and in 53 (67.1%) on day 49. Complete remission was achieved by 88.4% of patients at the end of induction. Five-year overall survival (OS) was 76.1%. Complications occurred mainly during induction (116), with febrile neutropenia being the most frequent (38).

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, T-ALL, Treatment, Pediatrics

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LLA-T : Leucemia Linfóide Aguda De Células T

IMIP: Instituto De Medicina Integral Professor Fernando Figueira

SNC: Sistema Nervoso Central

DRM: Doença Residual Mínima

SG: Sobrevida Global

LLA-B: Leucemia Linfóide Aguda De Células B

LCR: Líquido Cefalorraquidiano

TVP: Trombose Venosa Profunda

LGPD: Lei Geral De Proteção Dos Dados

NF: Neutropenia Febril

LRA: Lesão Renal Aguda

NOPHO: Nordic Society Of Pediatric Hematology And Oncology

I. INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é a neoplasia maligna mais frequente na faixa etária pediátrica, ocasionada pela proliferação exacerbada de células linfóides precursoras, que pode ocorrer na medula óssea, no sangue ou em sítios extramedulares, como o baço e o fígado.¹ Pode ser dividida em dois grandes grupos a partir da imunofenotipagem: a leucemia linfoblástica aguda de precursor B, que corresponde à maioria dos casos, e a leucemia linfoblástica aguda de precursor T.² A LLA de precursor T, representando aproximadamente 10 a 15% das leucemias na infância e adolescência, é o subtipo mais agressivo da LLA com pior prognóstico e maior letalidade.³

Entre os fatores para a ocorrência de LLA na pediatria, devem ser destacados: síndromes genéticas, como a Síndrome de Down e a Síndrome de Li-Fraumeni; problemas hereditários do sistema imune, como a Síndrome de Bloom e a Ataxia Telangiectasia; ter um irmão ou irmã com leucemia, sendo maior o risco entre gêmeos idênticos; fatores de risco ambientais, como a exposição à radiação, exposição à quimioterapia; e, por fim, tratamento com imunossupressores.⁴

A LLA caracteriza-se por mutações cromossômicas que causam desregulação da expressão gênica, levam à expressão de proteínas de fusão e cursam com comprometimento de inúmeros processos moleculares.^{5,6,7} Essas mutações levarão a um bloqueio da diferenciação celular no estado de blastos e ao aumento da proliferação celular. Dependendo das mutações identificadas, bem como da linhagem podem ser classificadas em LLA-B ou em LLA-T.^{8,9}

A LLA-T caracteriza-se principalmente por mecanismos de translocações e deleções¹⁰. As principais alterações na patogênese dessa neoplasia são a ativação aberrante da via de transdução de sinal NOTCH1, presente em mais de 60% dos casos, e a deleção do locus CDKN2A, identificada em 70%.^{11,12,13}

Os sinais e sintomas mais frequentes da LLA são palidez, hepatoesplenomegalia, febre, manchas hemorrágicas, fadiga, dor osteoarticular e linfadenopatia.¹⁴ No entanto, os exames laboratoriais são necessários para o diagnóstico de LLA, fornecendo informações sobre as características morfológicas das células na medula óssea, sangue periférico e demais órgãos que possam estar envolvidos. A imunofenotipagem confirma o diagnóstico e caracteriza o tipo de LLA, ao evidenciar a presença da linhagem linfóide de células T ou B por citometria de fluxo.³

A LLA-T é considerada uma neoplasia grave, principalmente quando apresenta uma alta contagem de glóbulos brancos $\geq 100 \times 10^9/L$ no momento do diagnóstico.¹³ O estágio de maturação que se encontra o clone dominante é considerado de valor prognóstico, sendo a LLA-T em estágio precoce de diferenciação celular (ETP) de pior prognóstico.¹⁵

O protocolo RELLA-05 foi desenvolvido no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira-IMIP com a finalidade de tratar de forma mais eficiente e com menor toxicidade os pacientes pediátricos portadores de LLA e os resultados deste protocolo já foram analisados e publicados em relação aos pacientes com LLA-B de baixo risco.¹⁶ Devido à gravidade da LLA-T e à baixa sobrevida descrita principalmente em países de baixa e média renda, se faz necessário analisar as principais complicações observadas durante o tratamento desses pacientes e os resultados do RELLA-T utilizado no período de 2011 a 2022, em uma região pobre de um país de média renda.

II. MÉTODOS

Foi realizado um estudo do tipo coorte retrospectiva, envolvendo menores de 19 anos admitidos com diagnóstico de LLA-T entre 2011 e 2022 e acompanhados até agosto de 2025, no setor de Oncologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP, localizado em Recife, Pernambuco – Brasil.

A amostra foi composta por pacientes com LLA-T submetidos ao tratamento com protocolo RELLA-T, que é composto por oito fases: indução, consolidação, manutenção 1, reindução 1, manutenção 2, reindução 2, manutenção 3 e manutenção 4 (vide Quadro 1). Os pacientes foram identificados a partir de uma planilha própria do setor da oncologia pediátrica e os dados necessários para pesquisa foram resgatados em prontuário médico físico existente no período de 2011 à março de 2019 e em prontuário eletrônico nos anos subsequentes.

Foram coletadas variáveis sociodemográficas (idade, sexo, procedência e cor autorreferida), clínico-laboratoriais na admissão (leucócitos células/mm³ no hemograma ao diagnóstico e acometimento do Sistema Nervoso Central segundo a avaliação do líquido cefalorraquidiano (LCR) no início do tratamento que é classificado como: SNC 1 o LCR com menos que 5 células e sem blastos; SNC 2: menos que 5 células e com blastos; SNC 3: maior ou igual a 5 células com blastos. Considerado acometimento o SNC 2 e 3) e na evolução [existência de doença residual mínima no dia 19 (DRM D19) e no dia 49 (DRM D49)]. O percentual de DRM D19 e DRM D49 foi analisado em 5 categorias: negativo; <0,01; de 0,01-0,09; 0,1-0,99 e ≥ 1 .

Os desfechos analisados foram remissão completa, recidiva e óbito. A remissão completa foi definida como a recuperação celular da medula óssea com percentual de blastos < 5% (Medula óssea M1) e sangue periférico com > 1.000 leucócitos, > 500 neutrófilos e plaquetas > 100.000 e recidiva como reaparecimento de blastos leucêmicos na medula óssea (recidiva medular) e/ou no LCR e/ou nos testículos (recidiva combinada/extramedular) após

remissão completa da doença. Na análise dos óbitos foi avaliada a ocorrência de óbito precoce ou seja o óbito em até 49 dias (período de indução do tratamento).

Foram coletados dados referentes às complicações ocorridas nas diferentes fases do protocolo (indução, consolidação, reindução 1 e reindução 2, manutenção 1, manutenção A e B) (Quadro 2). As complicações analisadas foram lise tumoral; neutropenia febril; trombose venosa profunda (TVP); hemorragia; pancreatite; toxicidade hepática, renal e neurológica (crise convulsiva e neuropatia periférica); mucosite grau III/IV; hipertensão arterial; osteonecrose; e infecções de corrente sanguínea (bactérias Gram positivas, Gram negativas e Fungos) conforme informação do prontuário médico.

O tempo de sobrevida foi calculado a partir da data do diagnóstico até a data da censura (considerada como a data da última consulta ou óbito).

Os dados coletados digitalizados em planilha Excel foram analisados no programa Stata 13.0. e apresentados em forma de tabelas ou figuras. Para a descrição das características e evolução da amostra, foram utilizadas as frequências absolutas e relativas das variáveis categóricas e medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis contínuas. Para o cálculo da sobrevida global foram utilizadas as curvas de sobrevida de Kaplan Meier.

A presente pesquisa atende a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e o estudo só foi iniciado após a aprovação do CEP-IMIP (CAAE: 83985624.6.0000.5201). Obedecendo a Lei Geral de Proteção dos Dados – LGPD, os dados sensíveis não foram disponibilizados na análise. Para esse estudo foi solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os cuidadores de pacientes que foram a óbito e para os que não foi possível o contato para assinatura do termo adequado.

III. RESULTADOS

Participaram deste estudo 95 pacientes com LLA-T tratados com o protocolo RE-LLA T 2011 no setor de Oncologia Pediátrica do IMIP. Observou-se predomínio sexo masculino (72,6%) e a idade média ao diagnóstico foi de 10,2 anos com mediana de 10,5. As principais características sociodemográficas dos pacientes encontram-se na Tabela 1.

Do total de pacientes, 20 não completaram todas as fases do tratamento - um paciente foi transferido para outro serviço de saúde e 23 morreram, incluindo 4 pacientes que foram a óbito nos primeiros 4 dias, durante a fase do corticóide, antes de iniciar o tratamento quimioterápico. A sepse e o choque séptico foram as causas de morte mais prevalentes desses pacientes, somando um total de 10 óbitos ocasionados por um desses eventos. As características da doença de base na admissão e a evolução clínica estão apresentadas na Tabela 2.

Ao momento do diagnóstico a contagem de leucócitos variou entre 1500 e 819.700, com uma mediana de 112.200. Desse total, foi observado em 54,7% dos pacientes uma contagem $\geq 10^5$ de leucócitos. Na avaliação do LCR realizada em 92 pacientes, 19 (20,6%) tinham comprometimento do SNC (SNC 2 ou SNC3) e 6 (6,6%) tiveram punção traumática com ou sem blastos.

A doença residual mínima (DRM) nos dias 19 e 49 da indução foi avaliada em 80 e 79 pacientes respectivamente. No dia 19, 44 (55,0%) pacientes possuíam DRM positiva. Na avaliação do dia 49 do protocolo, o número de pacientes com DRM positiva reduziu para 26 (32,9%) com 4 (5,1%) pacientes com $DRM \geq 1,0$.

Até o final da indução (D49) 10 (10,5%) pacientes morreram, um (1,1%) apresentou falha de resposta à quimioterapia e 84 (88,4%) alcançaram remissão completa. Ocorreram 4 recidivas (4,8%) entre os 84 pacientes em remissão completa.

No total do acompanhamento da coorte ocorreram 23 óbitos sendo 10 antes ou durante a fase de indução.

As complicações e toxicidades relacionadas ao protocolo RE-LLA T foram analisadas de acordo com a fase de tratamento conforme apresentado no Quadro 1. A neutropenia febril foi o evento adverso mais frequente, com 215 episódios (58,6%). Considerando o número de dias em cada fase, houve uma maior ocorrência de neutropenia febril na indução (78 eventos por 100 dias de acompanhamento comparado com 19,7 eventos por 100 dias de acompanhamento na manutenção 3 e 4).

Dos 215 episódios de neutropenia febril, houve infecção da corrente sanguínea documentada com isolamento dos agentes etiológicos em 37 (17,2%) com predomínio das infecções bacterianas (78,4%) e, entre essas, das bactérias Gram-negativas (58,6%).

Na fase de indução, 10 dos 95 pacientes apresentaram síndrome da lise tumoral (10,5%). Osteonecrose foi observada em 4 casos sendo todas diagnosticadas nas fases de manutenção 3 e 4.

Houve 9 casos de mucosite graus III/IV; (9,5%). A hipertensão arterial foi registrada em 17 pacientes (17,9%) durante o período estudado, em sua maioria na fase de indução.

Entre os eventos hematológicos, foram registrados 11 episódios de trombose (11,6%) e 5 de hemorragia (5,2%).

A respeito das toxicidades relacionadas ao tratamento, a renal foi a mais prevalente com 28 casos, seguida de neurológica com 19 casos e hepática com 8 casos. A pancreatite foi um evento adverso em 6 pacientes.

A coorte foi acompanhada até 14 anos do tratamento com a sobrevida global de 74,4% (IC95% 63,9-82,4) e de 76,1% aos 5 anos. A diferença da sobrevida no início do acompanhamento com maior queda da probabilidade entre as meninas não foi demonstrada no final do seguimento ($p=0,3097$).

IV DISCUSSÃO

A LLA-T é uma neoplasia hematológica grave e de alto impacto na população pediátrica e o seu tratamento está sendo cada vez mais estudado e modificado de acordo com as novas descobertas relacionadas à doença. No entanto, com o avanço das abordagens terapêuticas, especialmente por meio de esquemas mais intensivos de tratamento, observou-se um aumento na taxa de sobrevida livre de eventos (SLE) em 5 anos, alcançando 85% em países de alta renda¹⁹. Os pacientes incluídos neste estudo eram predominantemente do sexo masculino (72,6%), com idades variando entre 1,7 e 18,3 anos (média de 10,2 anos). A autodeclaração de cor parda/morena foi predominante (47,4%) e a maioria dos participantes residia em municípios do interior do estado de Pernambuco (56,8%). Esses achados epidemiológicos são consistentes com outros estudos de pacientes pediátricos com LLA-T.¹⁷

Dentre as complicações observadas durante o tratamento, a neutropenia febril (NF) foi a mais frequente, com um total de 215 episódios registrados entre os 94 pacientes analisados.

Destes, o maior número absoluto de eventos ocorreu na fase de manutenção 3 e 4, com 108 episódios, o que corresponde a 0,2 episódios por dia. No entanto, proporcionalmente aos dias do protocolo, a indução foi a fase com mais episódios de neutropenia febril, com 0,78 episódios por dia. Ressalta-se que 27,6% dos pacientes concluíram o protocolo terapêutico sem apresentar nenhum episódio de NF. Resultados semelhantes foram observados em um estudo realizado na Turquia, no qual foram identificados 245 episódios em 96 pacientes.¹⁸

A toxicidade renal relacionada com o tratamento quimioterápico foi analisada através dos níveis séricos de creatinina, com 28 eventos evoluindo para lesão renal aguda (LRA), principalmente durante a fase de indução. Observou-se que os quadros apresentavam característica autolimitada, com restabelecimento da função renal em todos os casos. Necessidade de diálise foi vista também em pacientes com hiperleucocitose que apresentaram síndrome de lise tumoral e LRA secundária. A toxicidade renal também foi descrita em pacientes pediátricos tratados com o protocolo ALL-BFM 90.¹⁹

Em um estudo conduzido pela Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO), utilizando o protocolo ALL2008, observou-se uma incidência relevante de eventos neurológicos associados ao tratamento.²⁰ Entre os 1.464 pacientes incluídos, dos quais 190 apresentavam imunofenótipo T, um total de 135 desenvolveram neurotoxicidade, sendo a crise convulsiva a manifestação mais frequente. No presente estudo, identificou-se que 20% dos pacientes evoluíram com algum tipo de toxicidade neurológica ao longo do tratamento, englobando tanto o sistema nervoso central quanto o periférico. Em concordância com os achados da literatura, a forma de apresentação predominante também foi a ocorrência de crises convulsivas, representando 52,6% dos casos.

A hipertensão é um evento adverso associado ao tratamento da LLA-T, especialmente durante a fase de indução. Verificou-se que 17 pacientes (17,9%) apresentaram pressão arterial

acima do percentil 95 para idade e sexo. Desses, 11 (64,7%) ocorreram durante a fase de indução, não havendo registro de alterações pressóricas antes do início do tratamento. Em concordância, dados extraídos do Pediatric Health Information System, nos Estados Unidos da América (EUA), evidenciou que, entre os 5.578 pacientes avaliados, 14,7% apresentaram hipertensão durante a fase inicial do tratamento.²¹

A pancreatite é uma das principais complicações relacionadas ao uso da asparaginase. No presente estudo, seis pacientes evoluíram com pancreatite durante o protocolo, com metade dos casos associados ao uso da asparaginase, correspondendo a 3,2% da amostra inicial. Esse achado é consistente com dados da literatura. Em um estudo realizado no sul da China, que aplicou o protocolo SCCLG-ALL-2016, entre os 957 pacientes avaliados, 35 apresentaram pancreatite atribuída à asparaginase, representando 3,6% da amostra total.²²

Outras complicações foram documentadas. Em ordem decrescente, foram registrados casos de infecções de corrente sanguínea (n=37), incluindo infecções bacterianas (n=29) e fúngicas (n=8), trombose (n=11), síndrome de lise tumoral (n=10), mucosite grau III/IV (n=9), toxicidade hepática (n=8), hemorragia (n=5) e osteonecrose (n=4).

Dos pacientes que alcançaram o final da indução, 88,4% apresentaram remissão completa. Contudo, observou-se que 43,5% dos óbitos ocorreram na indução, um número expressivo, relacionado com o fato de que, em países de baixa e média renda, o diagnóstico tardio ainda é um fator limitante. No momento do diagnóstico, 54,7% pacientes apresentavam leucocitose maior ou igual a 100.000/mm³, condição frequentemente associada a maior carga tumoral e considerada, isoladamente, um fator de risco significativo para óbito durante a indução.

A recidiva foi observada em 4 pacientes (4,8%). Dois desses pacientes concluíram o tratamento e foram a óbito mais de uma anos após. Os outros dois recidivaram no curso do

tratamento, sendo um deles na semana 104 de manutenção, correspondente à última semana do tratamento.

O presente estudo evidenciou que a taxa de sobrevida global (SG) em 5 anos dos pacientes tratados com o protocolo RELLA-T acompanhadas até 2025 foi de 76,1%, resultado equiparável aos países de alta renda e considerando muito bom, principalmente considerando as características de gravidade dos pacientes admitidos para o estudo e o contexto de um país de renda média. Estudo realizado no México mostrou a SG em 5 anos em 44,3% dos pacientes.²³

V. DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses na elaboração do projeto.

VI. AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento deste trabalho não teria sido possível sem a ajuda, direta ou indireta, de muitas pessoas ao meu redor, e a elas registro meu sincero agradecimento.

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus, por ser meu alicerce e por me dar força e perseverança para nunca desistir dos objetivos que considero importantes na vida.

Às minhas orientadoras, Dra. Mecneide e Dra. Maria Júlia, pela paciência, pelos ensinamentos e pelo tempo dedicado a este projeto tão especial. Agradeço também a minha coorientadora, Dra. Maria do Céu, que foi indispensável na criação desse trabalho. A dedicação, o conhecimento e a orientação de vocês foram essenciais para a realização deste trabalho e para meu crescimento acadêmico e profissional.

Às minhas amigas e colaboradoras, Fernanda e Gabriella, por compartilharem comigo cada etapa desta jornada, pelo companheirismo, pela paciência, pela persistência e, principalmente, pela enorme e essencial contribuição em cada detalhe deste projeto. Compartilhar com vocês os momentos de conquista, os desafios superados e, finalmente, a conclusão da escrita deste trabalho tornou esse projeto possível e mais leve.

À minha família, que sempre foi minha base, meu colo e minha maior fonte de inspiração, por celebrarem genuinamente minhas conquistas e compreenderem minhas ausências quando necessário, sem jamais duvidar do meu caminho ou deixar de me apoiar incondicionalmente.

VII. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). *Avaliação epidemiológica das leucemias linfoblásticas*. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Acesso em 18 abril 2024. https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Avaliacao_epidemiologica_das_leucemias_linfoblasticas_em_pa.pdf
2. Neze, Jaqueline. *Prognóstico de crianças e adolescentes com leucemia linfoblástica aguda-Tno Brasil*. Monografia, Instituto Nacional de Câncer (INCA), 2015. Acesso em 18 abril 2024. <https://ninho.inca.gov.br/jsui/bitstream/123456789/10960/1/MONOGRAFIA%20%20NEZE%20JAQUELINE.pdf>
3. Swerdlow, Steven H., Elias Campo, Nancy Lee Harris, et al., eds. *Classificação da OMS de Tumores de Tecidos Hematopoiéticos e Linfóides*. 4ª ed. rev. Lyon: Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), 2017.
4. American Cancer Society. "Risk Factors for Childhood Leukemia." 2024. Acesso em 18 abril 2024. <https://www.cancer.org/cancer/types/leukemia-in-children/causes-risks-prevention/risk-factors.html>

5. Iacobucci, Ilaria, e Charles G. Mullighan. "Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia." *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 9 (2017): 975–83.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7836>.
6. Hunger, Stephen P., e Charles G. Mullighan. "Acute Lymphoblastic Leukemia in Children." *New England Journal of Medicine* 373, no. 16 (2015): 1541–52.
<https://doi.org/10.1056/nejmra1400972>.
7. Mullighan, Charles G. "Genomic Characterization of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia." *Seminars in Hematology* 50, no. 4 (2013): 314–24.
<https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.10.001>.
8. Pui, Ching-Hon, Leslie L. Robison, e A. Thomas Look. "Acute Lymphoblastic Leukaemia." *The Lancet* 371, no. 9617 (2008): 1030–43.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60457-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60457-2).
9. Armstrong, Scott A., A. Thomas Look, e Brent All. "Molecular Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia." *Journal of Clinical Oncology* 23, no. 26 (2005): 6306–15.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.047>.
10. Roberts, J. Kyle, e Charles G. Mullighan. "Genomics in Acute Lymphoblastic Leukaemia: Insights and Treatment Implications." *Nature Reviews Clinical Oncology* 12, no. 6 (2015): 344–57. <https://doi.org/10.1038/nrcclinonc.2015.38>.
11. Herranz, David, Antonia Ambesi-Impiombato, Teresa Palomero, et al. "A NOTCH1-Driven MYC Enhancer Promotes T Cell Development, Transformation and Acute Lymphoblastic Leukemia." *Nature Medicine* 20, no. 10 (2014): 1130–37.
<https://doi.org/10.1038/nm.3665>.
12. Tosello, Valeria, e Adolfo A. Ferrando. "The NOTCH Signaling Pathway: Role in the Pathogenesis of T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia and Implication for Therapy."

Therapeutic Advances in Hematology 4, no. 3 (2013): 199–210.
<https://doi.org/10.1177/2040620712471368>.

13. Van Vlierberghe, Pieter, e Adolfo Ferrando. “The Molecular Basis of T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.” *Journal of Clinical Investigation* 122, no. 10 (2012): 3398–406. <https://doi.org/10.1172/JCI61269>.
14. Clarke, Rebecca T., Ann Van den Bruel, Chris Bankhead, et al. “Clinical Presentation of Childhood Leukaemia: A Systematic Review and Meta-analysis.” *Archives of Disease in Childhood* 101, no. 10 (2016): 894–901.
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311251>.
15. Wu, C. P., Y. Z. Zheng, J. Li, H. Wen, K. Z. Weng, S. Q. Zhuang, X. G. Wu, et al. “Clinical Features and Prognosis of Acute T-cell Lymphoblastic Leukemia in Children—Multi-Center Data Analysis in Fujian.” *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 32, no. 1 (2024): 6–13. <https://doi.org/10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2024.01.002>.
16. Pedrosa, Francisco, Elaine Coustan-Smith, Yongjin Zhou, et al. “Reduced-Dose Intensity Therapy for Pediatric Lymphoblastic Leukemia: Long-Term Results of the Recife RELLA05 Pilot Study.” *Blood* 135, no. 17 (2020): 1458–66.
<https://doi.org/10.1182/blood.2019004215>
17. Jaime-Pérez, Juan Carlos, José Antonio Hernández-López Santos, e David Gómez-Almaguer. “Childhood T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia in a Single Latin American Center: Impact of Improved Treatment Scheme and Support Therapy on Survival.” *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 42, no. 4 (2020): 320–25.
<https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.09.005>
18. Özdemir, Nihal, Gülen Tüysüz, Nigar Çelik, Leman Yantri, Ethem Erginöz, Hilmi Apak, Alp Özkan, İnci Yıldız, e Tiraje Celkan. “Febrile Neutropenia in Children with

- Acute Lymphoblastic Leukemia: Single Center Experience.” *Turk Pediatri Ars* 51, no. 2 (2016): 79-86. <https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2016.2757>
19. Kopečna, L. “Late Effects of Anticancer Therapy on Kidney Function in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia.” *Bratislavské Lekárske Listy* 102, no. 8 (2001): 357–60. PMID: 11763664.
20. Anastasopoulou, Sofia, Rikke L. Nielsen, Bettina Als-Nielsen, et al. “Acute Central Nervous System Toxicity during Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Phenotypes, Risk Factors and Genotypes.” *Haematologica* 107, no. 10 (2022): 2318–28. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.280016>
21. Bakk, Imre, Thomas Koch, Jan Stanek, Sarah H. O’Brien, e Susan Reed. “Hipertensão Induzida por Esteróides Durante a Quimioterapia de Indução para Leucemia Linfoblástica Aguda em Hospitais Infantis dos EUA.” *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 40, no. 1 (2018): 27–30. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001034>
22. Wang, Jian, Wen-Guang Jia, Li-Hua Yang, Wen-Yong Kuang, Li-Bin Huang, Hui-Qin Chen, Li-Na Wang, Dun-Hua Zhou e Ning Liao. “Clinical Summary of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Complicated with Asparaginase-Associated Pancreatitis in SCCLG-ALL-2016 Protocol.” *Hematology* 28, no. 1 (2023): 2171723. <https://doi.org/10.1080/16078454.2023.2171723>
23. Jaime-Pérez, José Carlos, José Antonio Hernández-de los Santos, e David Gómez-Almaguer. “Leucemia Linfoblástica Aguda de Células T em Crianças em um Centro Latino-Americano: Impacto de Esquemas de Tratamento e Terapia de Suporte no Sobrevivência.” *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 42, no. 4 (2020): 320–25. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.09.005>

VII. ANEXOS:

ANEXO I: FIGURAS E TABELAS

TABELA 1 Características sociodemográficas das 95 crianças com LLA-T tratadas com protocolo RELLA 2011-2021. Recife, 2025

CARACTERÍSTICAS	n	(%)
Sexo		
Masculino	69	(72,6)
Feminino	26	(27,4,)
Idade em anos		
Extremos	1,7 – 18,3	
Mediana (IIQ)	10,5 (6,2-13,9)	
Média ± DP	10,2 ± 4,6	
Faixa etária		
< 10	Ita	(44,2)
≥ 10	53	(55,8)
Cor autorreferida		
Branca	43	(45,3)
Parda/Morena	45	(47,4)
Preta	1	(1,0)
Indígena	1	(1,0)
Sem informação	5	(5,3)
Procedência		
Recife	20	(21,1)
Região Metropolitana de Recife	15	(15,8)
Interior de PE e outros estados	54	(56,8)
Outros estados	6	(6,3)

QUADRO 1 Protocolo RELLA 2011-2021. Recife, 2025

Fase	Medicação
4 dias	Dexametas ona
Indução (7 sem)	Fase I: Prednisona, Vincristina, Daunoblastina, Asparaginase (PVDA) Fase II: Ciclofos famida (CTX) Fase III: Tioguanina (TG) + Citarabina (AraC)
Consolidação (8 sem)	HDMTX (Altas doses de metotrexato) + Mercaptopurina (MP)
Reindução 1 e 2 (Nas sem 7 e 17)	Dexametas ona (Dexa), Vincristina (VCR), Doxorubicina (Doxo), Asparaginase (Asp), HDMTX
Manutenção A e B (92 sem)	A: MP + MTX + Dexa + VCR + Asp + Doxo B: MP + MTX + Dexa + VCR
Terapia direcionada para o SNC	Triplo IT MHA MTX + HC + AraC

TABELA 2 Características na admissão e da evolução clínicas das 95 crianças com LLA -T admitidas no período 2011-2021e tratadas com protocolo RELLA – T. Recife, 2025

CARACTERÍSTICAS	N	(%)
Contagem de leucócitos na admissão		
● Extremos	1500 -819700	
● Mediana (IIQ)	112200 (35500 -189000)	
● Média ± DP	158334 ±165754	
Categorização leucócitos		
● $< 10^5$	43	(45,3)
● $\geq 10^5$	52	(54,7)
Status SNC (n=92)		
● SNC 1	67	(72,8)
● SNC 2	12	(13,0)
● SNC 3	7	(7,6)
● Punção traumática	6	(6,6)
Doença residual Mínima		
D19 (n=80)		
● Negativa	36	(45,0)
● Positiva	44	(55,0)
Valor DRM D19 em % n=80		
● $<0,01$	15	(18,8)
● $\geq 0,01 - 0,09$	29	(36,3)
● 0,1 - 0,99	14	(17,5)
● $\geq 1,0$	9	(11,2)
● Negativa	13	(16,2)
D49 (n=79)		
● Negativa	53	(67,1)
● Positiva	26	(32,9)
Valor DRM D49 em % (n=79)		
● $<0,01$	17	(21,5)
● $\geq 0,01 - 0,09$	13	(16,5)
● 0,1 - 0,99	7	(8,8)
● $\geq 1,0$	4	(5,1)
● Negativa	38	(48,1)
Remissão completa		
● Óbito antes ou durante a indução	10	(10,5)
● Falha de resposta à quimioterapia	1	(1,1)
● Sim	84	(88,4)
Recidiva (n=84)		
● Sim	4	(4,8)
● Não	80	(95,2)
Óbitos (n=23)		
● Óbitos precoces (até 53 dias) *	10	(43,5)
● > 53 dias	13	(56,5)

- Os óbitos precoces, ou seja, os que ocorreram antes do início da consolidação representaram 43,5% de todos os óbitos

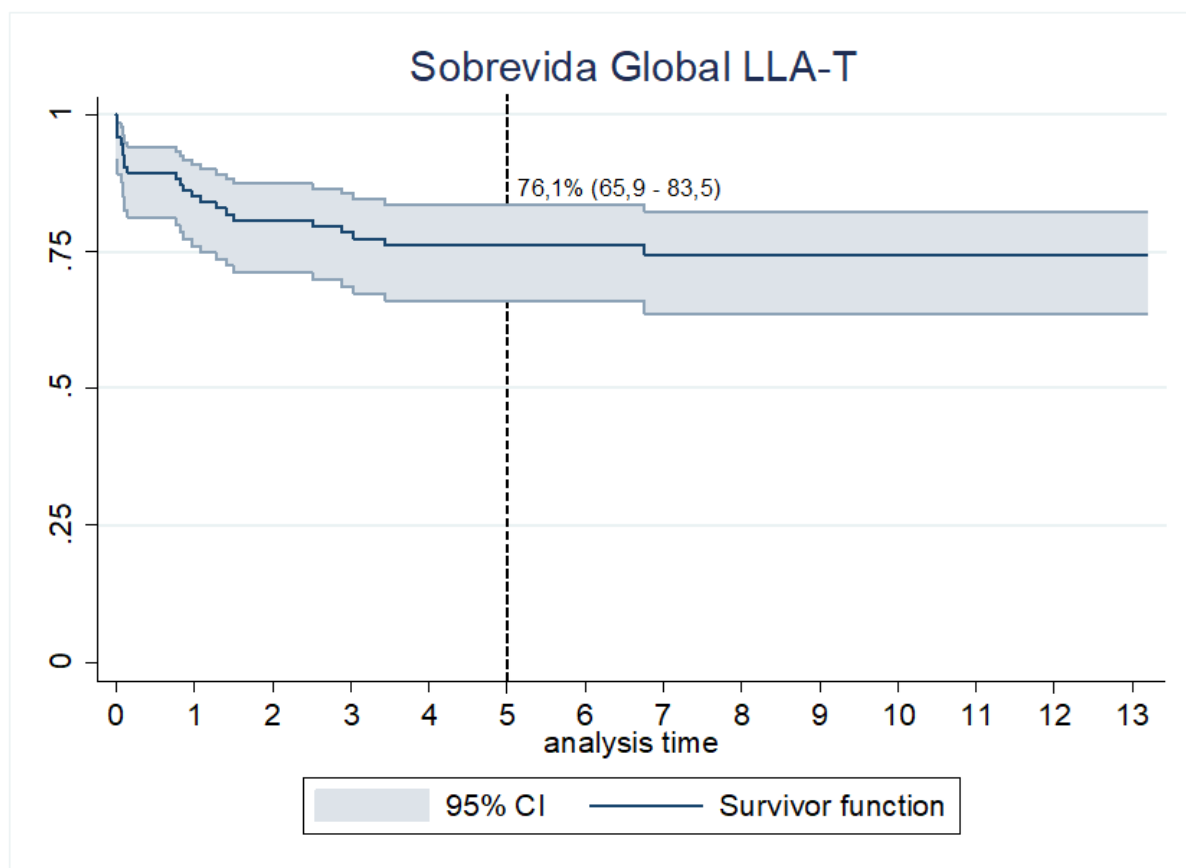


FIGURA 1 Sobrevida global das 95 crianças com LLA-T admitidas no período de 2011-2021, tratadas com protocolo RELLA T e acompanhadas até 2025. Recife, 2025

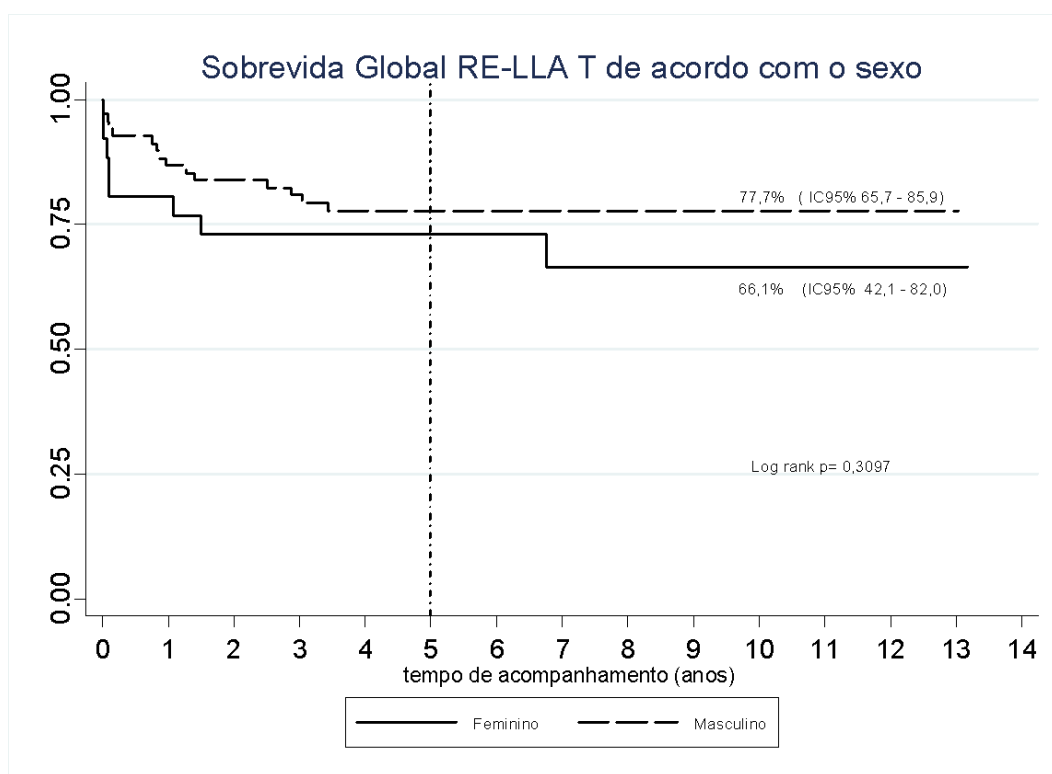


FIGURA 2 Sobrevida global de acordo com o sexo das 95 crianças com LLA -T admitidas no período de 2011-2021, tratadas com protocolo RELLA T e acompanhadas até 2025. Recife, 2025

QUADRO 2 Eventos adversos e complicações de acordo com a fase do tratamento das 94 crianças com o protocolo RELLA -T. Recife, 2025

	Indução	Consolidação	Manutenção 1	Reindução 1	Manutenção 2	Reindução 2	Manutenção 3-4	Total por complicação
Neutropenia Febril	38	11	9	19	15	15	108	215
Trombose	6	2	0	0	0	0	3	11
Hemorragia	2	0	0	0	0	1	2	5
Pancreatite	1	0	0	2	1	0	2	6
Toxicidade Hepática	1	1	1	1	0	1	3	8
Toxicidade Renal	10	4	0	2	2	4	6	28
Toxicidade Neurológica	4	3	0	4	1	0	1	13
Neuropatia periférica	1	0	0	0	0	0	5	6
Mucosite III ou IV	0	3	1	1	0	4	0	9
Hipertensão Arterial	11	1	0	0	0	1	4	17
Osteonecrose	0	0	0	0	0	0	4	4
Lise Tumoral	10	0	0	0	0	0	0	10
Infecção Gram +	10	1	0	0	0	0	1	12
Infecção Gram -	16	1	0	0	0	0	0	17
Fungos	6	1	0	0	0	0	1	8
Total por fase do protocolo	116	25	12	26	19	26	143	367

ANEXO II: Regras da Revista Pediatric Blood & Cancer

PÁGINA DE TÍTULO

- O título completo do manuscrito;
- As afiliações completas de todos os autores;
- Nome, endereço, telefone e e-mail de contato do autor correspondente;
- Contagem de palavras para:
 - a) Resumo (se aplicável) - 250 palavras estruturadas*
 - b) Texto principal (exclui página de título, resumo, conflitos de interesse, agradecimentos, referências, tabelas, figuras e legendas); - 3.500 palavras
- O número de arquivos de Tabelas, Figuras e Informações Complementares**; - Máx 6
- Um título curto (não excedendo 50 caracteres);
- Três a seis palavras-chave para indexar o conteúdo.
- Uma legenda de abreviações em uma tabela. Deve ser uma lista de apenas duas colunas, com a abreviação à esquerda e o termo ou frase completo à direita. TODAS as abreviações usadas no manuscrito devem aparecer nesta tabela. (Embora as abreviações usadas apenas em uma tabela possam ser definidas com notas de rodapé.)
- Os artigos que foram publicados anteriormente como resumos de reuniões devem incluir uma nota de rodapé na página de título indicando o nome da apresentação, o nome e a data da reunião e o local de publicação do resumo.

* Títulos estruturados: (Contexto, Procedimento, Resultados e Conclusões)

** Tabelas e figuras não devem simplesmente repetir informações no texto. Figuras e tabelas adicionais podem ser incluídas como Informações Complementares.

TEXTO PRINCIPAL

- Espaçamento duplo com numeração de linhas consecutivas
- A fonte deve ter 12pt de tamanho, Times New Roman ou Arial
- Ordem dos elementos: Página de título, Resumo, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Declaração de conflito de interesses, Agradecimentos, Referências, Legendas
- Use subtítulos e títulos de parágrafo sempre que possível. Observe, no entanto, que a seção Discussão não deve ter subseções separadas. Os subtítulos não devem ser sublinhados nem seguidos de pontuação.
- Listas numeradas ou com marcadores devem ser usadas no texto do manuscrito somente quando necessário. O PBC prefere que as listas sejam reescritas em formato de parágrafo, se possível.

REFERÊNCIAS

Manual de Estilo de Chicago

Não há exigência de submissão para formatação de referências.

Pedimos que os autores usem um estilo de referência consistente em todo o manuscrito e incluam:

- Nome(s) do(s) autor(es)
- Título do periódico/livro

- Título do artigo (quando aplicável)
- Ano de publicação
- Volume e edição/capítulo do livro
- Paginação
- Opcional: DOI -

Resumos publicados podem ser citados nas referências.

- Dados não publicados e comunicações pessoais não devem ser listados como referências. Se o seu manuscrito for aceito para publicação, atualizaremos a formatação para o Chicago Manual of Style .

MESAS

--Numere as tabelas consecutivamente com algarismos arábicos.

--Não inclua tabelas com várias partes (por exemplo, Tabela 1a, 1b e 1c).

--O número e o título da tabela devem ser colocados **acima** da tabela.

Exemplo correto: TABELA 1 Gráfico demonstrando resultados

Exemplo incorreto: Tabela 1: Gráfico demonstrando resultados

--As abreviações devem estar em notas de rodapé, abaixo da tabela. As abreviações devem estar em forma de parágrafo e as notas de rodapé devem ser uma lista vertical.

--Qualquer fonte em negrito na tabela precisa ser definida com uma nota de rodapé.

-- As tabelas devem ter no máximo 1 a 2 páginas em um arquivo Word, de preferência na orientação retrato. Tabelas muito longas provavelmente devem ser reformatadas como material de informação complementar.

FIGURAS

--Não há cobrança para os autores por figuras coloridas. Use cores para dar ênfase e clareza, mas evite o uso de cores de fundo ou sombreamentos desnecessários.

--As figuras devem ser numeradas usando algarismos arábicos, ou seja, Figura 1, Figura 2, etc., e citadas no manuscrito como (Fig. 1), (Figs. 3A e 3B), etc. Não inclua um rótulo (“Figura X”) na própria imagem.

--O número da figura e a legenda devem ser incluídos em AMBOS:

a) A lista de legendas no **final** do manuscrito E

b) O campo Descrição do formulário de envio on-line para esse arquivo.

--Figuras e textos dentro de figuras não devem ser delimitados por linhas delimitadoras. Corte o espaço em branco extra ao redor das imagens. Não inclua texto de legenda nos arquivos das figuras.

--Etiquete cada painel com uma **letra maiúscula no canto superior esquerdo**

--Os painéis devem ser rotulados como A e B (não A. ou A- ou A)).

--A apresentação de gráficos de crescimento pode ser facilitada pela utilização de ferramentas como as listadas abaixo:

a) <http://www.seattlechildrens.org/about/community-benefit/obesity-program/excel-based-clinical-tools-assist-growth-charts/> b) <http://www.who.int/childgrowth/software/en/> c) <https://itunes.apple.com/us/app/pediatric-growth-charts-by/id617601789?mt=8>

--Faça upload de figuras como arquivos TIF, EPS ou PNG individuais. Arquivos PDF de alta resolução também podem ser enviados.

--Faça upload de figuras compostas (com vários painéis) como um arquivo. Não faça upload de arquivos de painéis separados para uma única figura.

--O periódico exige uma resolução mínima de 300 dpi para todas as figuras.

- 1200 DPI/PPI para imagens em preto e branco, como desenhos ou gráficos
- 300 DPI/PPI para fotografias somente com imagem
- 600 DPI/PPI para fotografias contendo imagens e elementos de linha, ou seja, rótulos de texto, linhas finas, setas

--As figuras devem ser legíveis com zoom de 100% no próprio arquivo. Recomendamos que todo o texto nas figuras tenha pelo menos 6pt.

--Setas devem ser incluídas em radiografias ou figuras histológicas para indicar áreas de interesse descritas nas legendas das figuras abaixo delas.

--Certifique-se de que todos os eixos estejam identificados de forma clara e de acordo com os requisitos de numeração do periódico. Coloque zeros antes das casas decimais. Separe os dígitos com um espaço, não com vírgula, para indicar valores posicionais além dos milhares. Por exemplo: 5034, mas 12 345.

--Qualquer eixo em uma determinada figura deve ter um rótulo centralizado. Observe que os números no eixo y devem ser orientados para serem lidos da esquerda para a direita. Por exemplo:

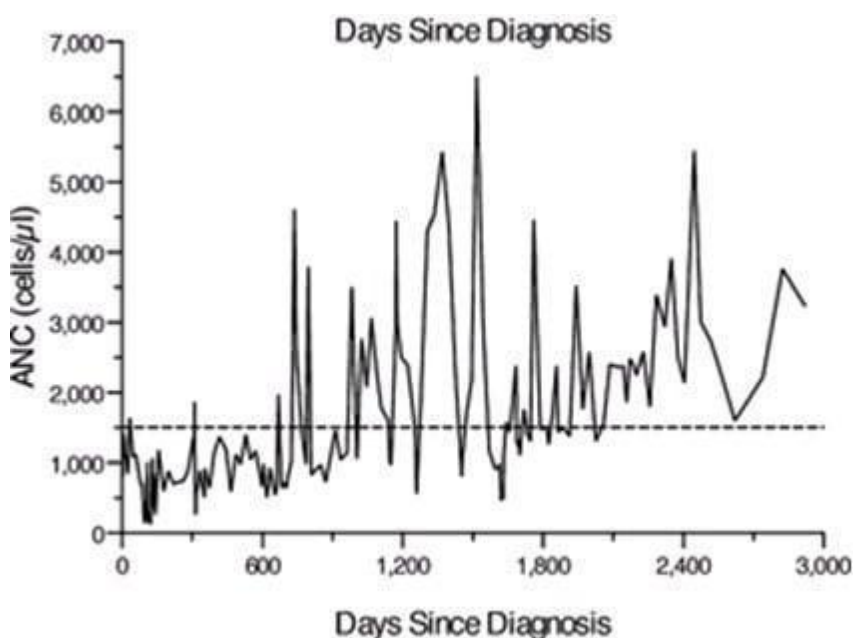


FIGURA 1 Contagem de plaquetas e contagem absoluta de neutrófilos (CAN) versus tempo desde o diagnóstico. Os ciclos de tratamento são indicados na parte superior, com as doses descritas na Tabela 1: Vbl, vinblastina; Pred, prednisona; Ritux, rituximabe; MP,

mercaptopurina. IVIg = imunoglobulina intravenosa de curta duração, 1 g/kg/dia, durante 2 dias, administrada para trombocitopenia imune.

Imagem de: Cooper, SL, Arceci, RJ, Gamper, CJ, Teachey, DT e Schafer, ES (2015), Tratamento bem-sucedido de citopenias autoimunes recorrentes no contexto de histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça usando sirolimus. Pediatr. Câncer de sangue. doi: 10.1002/pbc.25770

MATERIAL DE INFORMAÇÃO DE APOIO

--As Informações Complementares serão publicadas conforme enviadas e não serão corrigidas ou verificadas quanto ao conteúdo científico, erros tipográficos ou funcionalidade. A responsabilidade pela precisão científica e pela funcionalidade do arquivo é inteiramente dos autores. Um aviso de isenção de responsabilidade será exibido para esse efeito em qualquer Informação Complementar publicada.

--As Informações de Apoio devem ser sempre fornecidas em seu formato final, pois não serão editadas ou alteradas em relação ao seu formato original. Elas não estarão disponíveis para revisão antes da publicação.

--Faça upload desses arquivos como “Informações de suporte para revisão” ou “Informações de suporte NÃO para revisão”, conforme apropriado.

--Para cada arquivo de Informações Complementares carregado individualmente, uma legenda correspondente deve ser incluída no arquivo do manuscrito.

--Tabelas ou figuras de apoio devem ser citadas no texto como Tabela Suplementar S1, S2, etc. e Figura Suplementar S1, S2, etc. Elas são facilmente acessíveis aos leitores on-line.

--As tabelas podem ser carregadas como arquivos do Word ou Excel, nos formatos retrato e paisagem. Não há limite de tamanho para as tabelas nas Informações Complementares.

DIRETRIZES ESPECÍFICAS DE ESTILO DE REVISTA

--O estilo americano ou britânico é aceitável. *Americano*: use o Merriam-Webster; *Britânico*: Oxford Shorter Dictionary.

--A declaração "dados não apresentados" não é permitida no texto do manuscrito, pois os leitores não podem avaliar se os dados não forem apresentados. Tais informações devem ser incluídas no manuscrito ou fornecidas como um arquivo de Informações Complementares para Revisão.

--Por favor, não use gírias, como “Por outro lado”.

--Evite afirmações como “Este é o primeiro estudo...” e “Até onde sabemos...” e “este é o maior”. Essas expressões não são significativas.

>>Formatação de Nome

--Os nomes das doenças devem ser escritos sem apóstrofes, como segue: tumor de Wilms, linfoma de Burkitt, doença de Hodgkin, sarcoma de Ewing.

--As abreviações devem ser definidas no primeiro uso, então o uso da abreviação sozinha é aceitável: por exemplo, Tumor de Wilms (WT), então referido como WT na menção subsequente, sem aspas.

--As abreviações devem seguir as diretrizes do Manual de Estilo CBE, 5ª edição (disponível no Council of Biology Editors, Inc., One Illinois Center, Suite 200, 111 East Wacker Drive, Chicago, IL 60601-4298).

--As designações de genes e proteínas devem ser escritas no estilo internacional aprovado pelo Comitê de Nomenclatura de Genes da HUGO em <http://www.genenames.org/guidelines.html>

--Use nomes genéricos com inicial não maiúscula (por exemplo, ciclofosfamida) para todos os medicamentos e preparações farmacêuticas.

--Nomes comerciais (em letras maiúsculas) de aparelhos, etc., podem ser usados na seção Métodos, e os fabricantes podem ser identificados pelo nome.

--O uso de 'menina' e 'menino' deveria ser 'masculino' e 'feminino'.

>>Sujeitos humanos

--Não se refira aos pacientes por suas doenças, por exemplo, “pacientes com tumor de Wilms” ou “pacientes com LLA”. Em vez disso, identifique-os como “pacientes com tumor de Wilms” e “pacientes com LLA”.

--Os pacientes devem ser referidos apenas pelos números de identificação e não por nomes, iniciais ou outros caracteres potencialmente identificáveis.

--Manuscritos relatando os resultados de investigações experimentais em seres humanos devem incluir uma declaração de que os procedimentos receberam aprovação institucional oficial.

--Não deve haver datas no texto ou nas radiografias, pois elas são possíveis identificadores de pacientes.

>>Números

--Todas as medidas devem estar em unidades métricas.

--Números decimais devem ter um zero precedendo o ponto decimal (por exemplo, 0,95g).

--Os pontos decimais devem ser pontos e não vírgulas.

--Não comece frases com números. Por exemplo, deveria ser “Três pacientes...” em vez de “3 pacientes...”

--Separe os dígitos com um espaço, não com vírgula, para indicar valores posicionais além dos milhares. Por exemplo: 5034, mas 12 345.

--Os valores de p não devem ser zero, mas sim referir-se a um número (por exemplo, $p < 0,0001$, não $p = 0,0000$).

