



## ARTIGO ORIGINAL

## *Evolução dos linfomas não-hodgkin na criança: análise do estado nutricional e de outros fatores prognósticos*

*Non-Hodgkin's lymphoma in children: analysis of nutritional status and other prognostic factors*

Rosângela C. Alvim<sup>1</sup>, Cláudio J. Mesquita<sup>2</sup>, Tatiana A. Cerqueira<sup>3</sup>, Marcos B. Viana<sup>4</sup>

### Resumo

A influência do estado nutricional e de outros fatores prognósticos para a sobrevida de 43 crianças com linfoma não-Hodgkin foi investigada num estudo retrospectivo. A idade mediana foi de 5,3 anos. A maioria tinha doença abdominal avançada do tipo histológico difuso indiferenciado, segundo a classificação de Rappaport. O tempo mediano de seguimento foi de 4,7 anos (variação de 0,1 a 12,9). A probabilidade estimada de sobrevida aos 5 e 10 anos foi de  $69,0\% \pm 7,0\%$ . As variáveis desfavoráveis foram complicações metabólicas, uso do protocolo LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub> (Sloan-Kettering Hospital), irrissecabilidade tumoral, idade inferior a dois anos e estádios avançados (III e IV). O estado nutricional não influenciou na duração da sobrevida. Ocorreram oito óbitos precoces, cinco dos quais em pacientes com doença abdominal irrissecável tipo Burkitt e altas dosagens de ácido úrico; todos haviam recebido dose elevada, não fracionada, de ciclofosfamida nos primeiros quatro anos do estudo e sofreram complicações metabólicas que provavelmente levaram ao óbito. Os autores concluem que a sobrevida observada assemelha-se à da literatura; o estado nutricional não influenciou na duração da sobrevida; a alta porcentagem de óbitos dos primeiros dias do tratamento deve ter sido causada pelos efeitos tóxico-metabólicos da ciclofosfamida em alta dose não fracionada, mas outros fatores adversos estavam igualmente presentes.

*J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(6):400-410: linfomas não-Hodgkin, fatores prognósticos, desnutrição.*

### Abstract

The influence of the nutritional status and other prognostic factors on the survival of 43 children with non-Hodgkin's lymphoma was investigated in a retrospective study. The median age was 5.3 years. Most children had advanced abdominal disease and Rappaport's diffuse undifferentiated type. The median time of follow-up was 4.7 years (0.1 to 12.9 years). The estimated probability of 5 and 10-year survival was  $69\% \pm 7\%$ . The unfavorable prognostic factors were metabolic disturbances, treatment with the LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub> protocol, unresectable tumoral mass, age below 2 years and stage III or IV disease. The nutritional status did not influence the outcome. Eight children died within the first days of hospital admission; five had extensive abdominal Burkitt's type lymphoma with elevated uric acid concentration. All had been treated with nonfractionated high-dose cyclophosphamide in the first four years of the study and had metabolic complications which probably led to their death. The authors conclude that the overall survival is similar to that reported in the literature; the nutritional status did not influence the outcome; the high frequency of early death in the first days of treatment was probably due to the toxic-metabolic effects of nonfractionated high-dose cyclophosphamide, but other adverse factors were clearly associated.

*J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(6):400-410: non Hodgkin's lymphoma, prognostic factors, malnutrition.*

1. Professora Assistente e Mestre em Medicina - Depto. de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.
2. Acadêmico do último ano da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.
3. Médica Residente em Clínica Médica do Hospital Semper - Belo Horizonte/MG.
4. Professor Titular e Doutor em Medicina - Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais  
Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.  
Parte desta pesquisa foi financiada pelo CNPq / Pró-reitoria de Pesquisa da UFMG.

### Introdução

O diagnóstico, tratamento e acompanhamento sistematizados de crianças com doenças hematológicas tiveram início no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais no ano de 1981. A decisão de desenvolver este estudo surgiu da necessidade de avaliar os resultados do tratamento de crianças com Linfomas não-Hodgkin (LNH) acompanhadas pelo Serviço de Hematologia daquela Instituição há cerca de 12 anos. A inclusão

no estudo da análise do estado nutricional como possível fator prognóstico para a sobrevida foi decorrente da observação - compartilhada pelos especialistas da área - de que a desnutrição dificultaria o tratamento dessas crianças, seja diminuindo a tolerância à quimioterapia, seja predispondo a infecções mais freqüentes e mais graves que exigem hospitalizações mais prolongadas. A questão não respondida era se as dificuldades trazidas pela desnutrição implicavam em menor sobrevida desses pacientes. A influência desfavorável da desnutrição na evolução das leucemias linfoblásticas agudas foi demonstrada em estudos recentes<sup>1,2</sup>. No entanto, são escassos na literatura revisada por 10 anos os estudos desse aspecto no que se refere aos LNH na infância, faltando, na maioria dos casos, análise estatística adequada do significado desse possível fator prognóstico. Para se avaliar o papel da desnutrição como possível fator prognóstico adverso, outras variáveis envolvidas foram estudadas e diversas publicações foram revistas no intuito de comparar os resultados encontrados.

Portanto, os objetivos do estudo foram: verificar o prognóstico geral dos LNH em 43 crianças tratadas no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais no período 1981-1993; verificar se o estado nutricional exerceu influência na sobrevida desses pacientes; analisar a interrelação do estado nutricional com outros fatores prognósticos, avaliando o impacto de cada um deles na duração da sobrevida.

### Métodos e Casuística

O estudo desenvolveu-se através da revisão de prontuários. Os critérios de inclusão foram: idade inferior a 14 anos; LNH primário, ou seja, não secundário à neoplasia prévia; diagnóstico cito-histológico de LNH feito em material tumoral, linfonodo periférico ou líquido neoplásico; medula óssea com porcentagem de blastos no máximo igual a 25% (os casos com taxas superiores foram considerados como leucemias linfoblásticas agudas e excluídos do estudo).

Após anamnese e exame físico completo, com identificação da localização provável do acometimento primário, foram realizados: hemograma completo; dosagens séricas de desidrogenase láctica (LDH) (realizada a partir de 1987), ácido úrico, uréia, creatinina, fosfatase alcalina e transaminases; atividade de protrombina; estudo radiológico do tórax; estudo radiológico da face e do joelho nos pacientes com tumorações nessas regiões; tomografia computadorizada do abdome e face (esse exame não era disponível na Instituição nos primeiros anos de acompanhamento dos pacientes e foi, portanto, realizado somente em alguns casos); ultra-sonografia abdominal; aspiração de medula óssea para mielograma (uma aspiração, na maioria dos casos, na crista ílica posterior).

O sistema de estadiamento adotado foi o do St. Jude Children's Research Hospital, proposto por Murphy em 1980<sup>3</sup>.

Nos pacientes com tumores abdominais pequenos e bem delimitados foi realizada ressecção tumoral total ou parcial; naqueles com doenças irresssecáveis, a laparotomia foi feita para biópsia. Em alguns casos com ascite, procedeu-se à paracentese e estudo citológico do líquido. Nos casos de apresentação mediastinal, a toracotomia não foi necessária, já que havia derrame pleural ou linfadenomegalia superficial significativa; foram então realizados toracocentese e estudo citológico do líquido, ou biópsia linfonodal. Nos pacientes com apresentação facial, cutânea ou linfonodal superficial foi feita biópsia do tumor ou do linfonodo. Feito o diagnóstico de LNH, foram realizados mielograma e punção lombar para estadiamento.

Foi usada a classificação modificada de Rappaport<sup>4</sup>. As lâminas de diagnóstico de 37 pacientes foram revistas para esse estudo por dois professores do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Em seis pacientes essa revisão não foi possível, já que o diagnóstico havia sido feito em líquido pleural ou ascítico e as lâminas deterioraram-se.

**Tratamento de suporte:** nutrição parenteral foi feita em alguns dos pacientes com desnutrição evidente e nos que passaram por períodos mais prolongados de jejum por períodos variáveis e geralmente curtos.

Os pacientes neutropênicos febris com ou sem processos infecciosos evidentes foram hospitalizados e tratados com antibioticoterapia intravenosa visando germes agressivos e freqüentemente oportunistas, sendo imperativa a tentativa de isolamento do germe causador. As infecções por herpes-vírus foram diagnosticadas clinicamente e tratadas com aciclovir. A associação trimetoprim-sulfametoxazol foi usada de forma intermitente para profilaxia de infecção pelo *Pneumocystis carinii*. Antibioticoterapia profilática nos períodos de neutropenia, para prevenção de outros processos infecciosos, não foi feita por falta de suporte na literatura quanto a essa conduta em crianças. Todos os pacientes receberam tratamento para estrogiloidíase e ascaridíase, independentemente do isolamento desses parasitas nas fezes.

Os pacientes com taxas de hemoglobina inferiores a 10,0 g/dl ao diagnóstico receberam concentrados de hemácias. Um paciente com neutropenia severa recebeu concentrados de leucócitos na tentativa de controlar uma septicemia. O uso de outros hemoderivados não foi necessário. A indicação de transfusão de concentrados de hemácias durante o restante do tratamento ficou na dependência de cada caso.

Todos os pacientes receberam hidratação venosa abundante (dois a três litros/m<sup>2</sup>) e alopurinol nos primeiros dias. Hemodiálise antes do início da quimioterapia foi realizada em alguns dos pacientes com função renal comprometida. Alcalinização urinária com bicarbonato de sódio foi usada em todos os pacientes nos primeiros anos do estudo, mas posteriormente essa conduta foi individualizada, dependendo da massa tumoral e da dosagem do

ácido úrico de cada paciente.

Essas condutas foram sistematizadas em forma de protocolo a partir de 1987.

**Tratamento quimioterápico:** até o ano de 1987, o protocolo adotado pelo Serviço de Hematologia para todos os LNH foi uma modificação do protocolo LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub>, utilizado no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center<sup>5,6</sup>, administrado num tempo total ideal de 118 semanas, detalhado na Figura 1.

Os pacientes que sofreram recidivas receberam, a partir delas, protocolos alternativos que não serão abordados. Três pacientes continuaram seu tratamento em outra Instituição; dois foram tratados com o protocolo proposto por Zeigler em 1977<sup>7</sup>, e o outro com um protocolo não identificado.

A partir de 1987, o Serviço de Hematologia adotou, com algumas modificações, os protocolos do Grupo Cooperativo Alemão Berlin-Frankfurt-München (BFM), usados diferentemente caso o LNH fosse do tipo histológico indiferenciado ou linfoblástico, já que a imunofenotipagem não era disponível no estudo como elemento determinante para decisão terapêutica. Esses protocolos são os

mesmos usados no tratamento das leucemias linfoblásticas agudas, conforme as Figuras 2 e 3<sup>8,9</sup>.

O intervalo ideal entre os blocos nas doenças indiferenciadas foi de 15 dias, a contar do início do bloco anterior, intervalo esse freqüentemente alargado devido à depressão medular causada pelo ciclo anterior.

A fase de manutenção das doenças linfoblásticas consistiu da administração de 6-mercaptopurina e methotrexate orais, nas dosagens respectivas de 50mg/m<sup>2</sup>/dia e 20 mg/m<sup>2</sup>/semana, estendendo-se até que fossem completados dois anos de tratamento.

Para quaisquer dos esquemas empregados, o uso da quimioterapia exigiu precauções especiais: não ultrapassagem da dose acumulada de 500 mg/m<sup>2</sup> de daunorrubicina; hidratação venosa concomitante ao uso de ciclofosfamida; modificações terapêuticas devido a reação alérgica a alguma droga.

**Variáveis analisadas:** foram analisadas as seguintes variáveis explicativas: *idade, sexo, estado nutricional (ver a seguir), procedência, apresentação tumoral primária, tipo de intervenção cirúrgica nas doenças abdominais, tipo histológico, estágio, número de leucócitos e de*

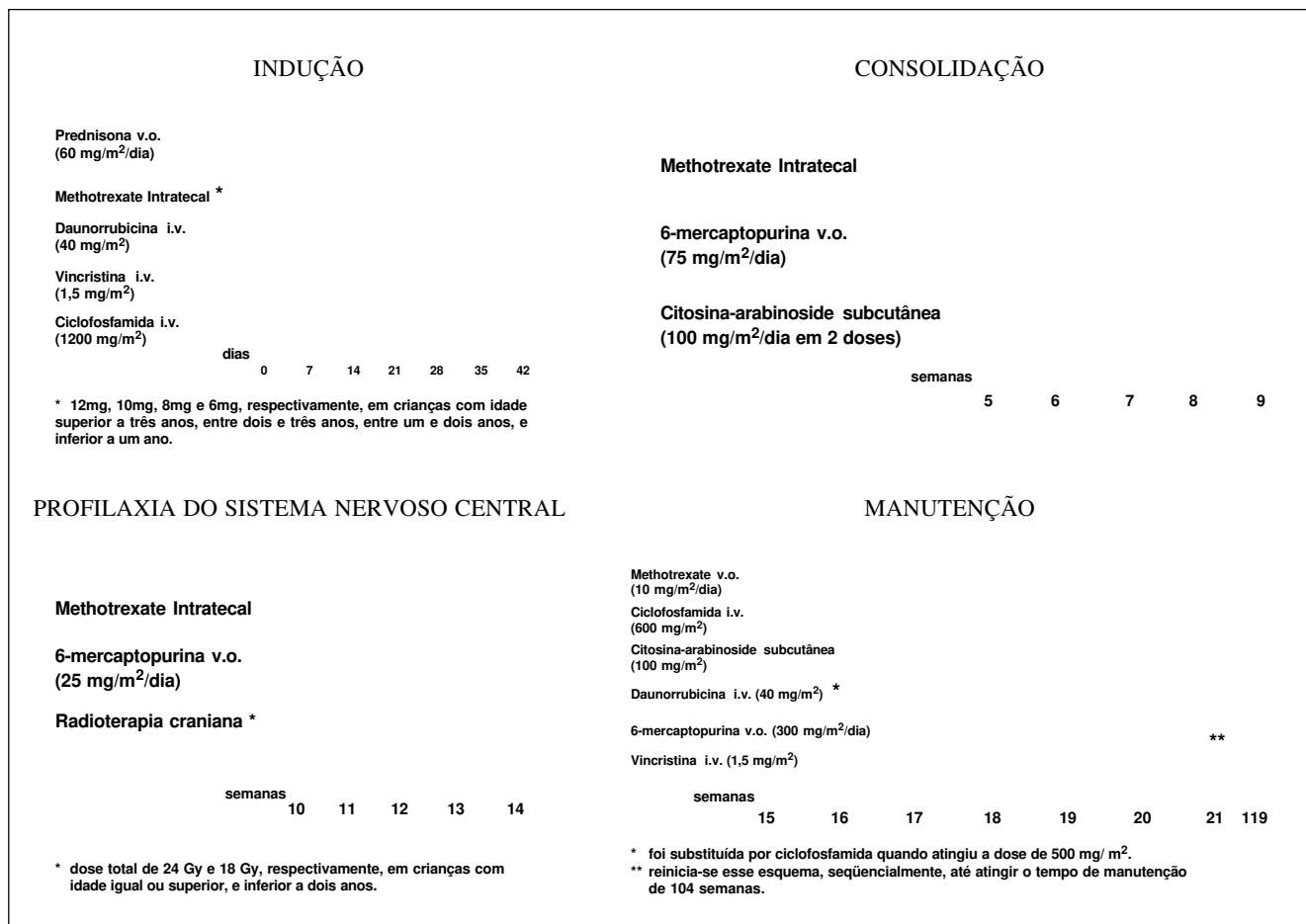


Figura 1 - Protocolo LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub> modificado, do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

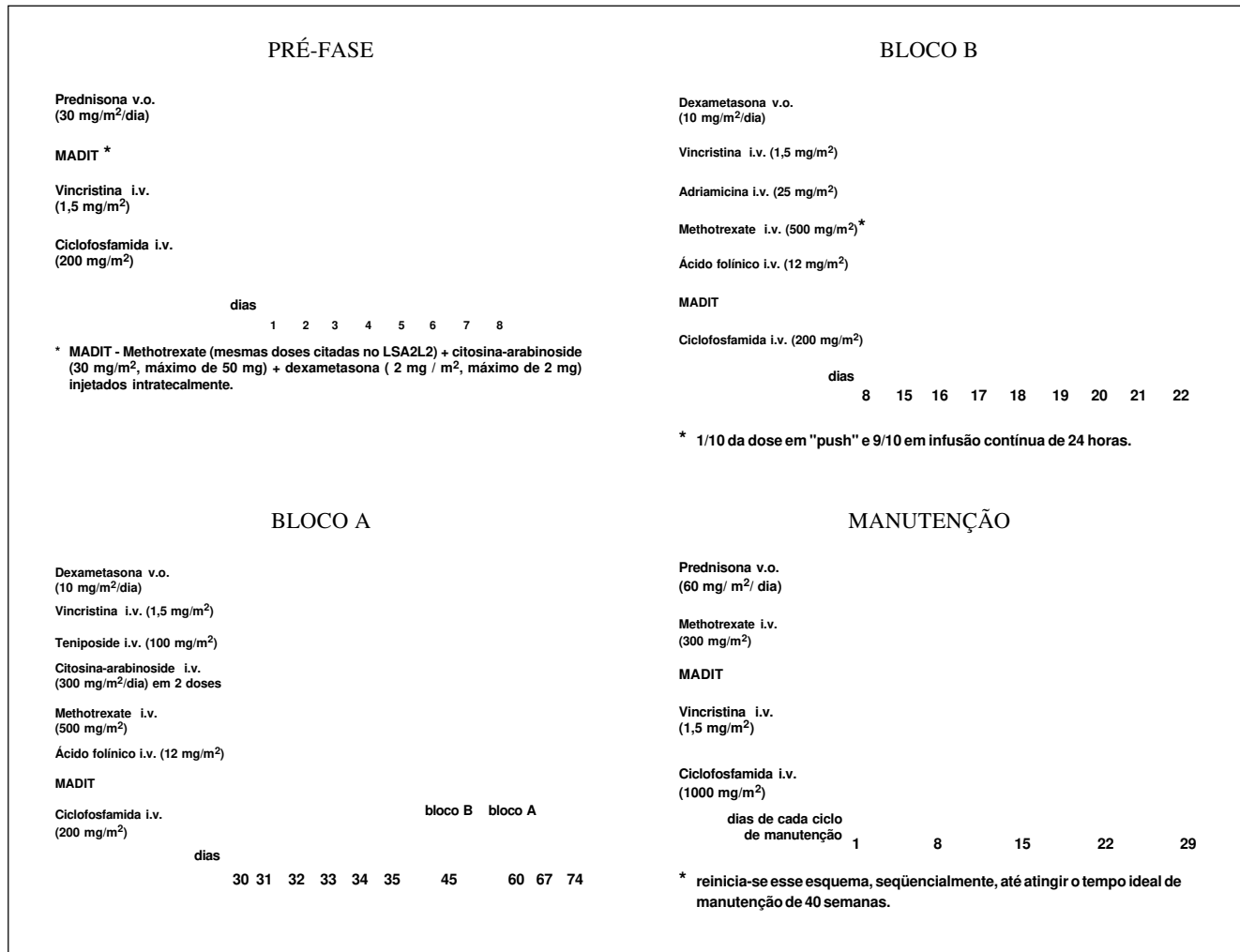


Figura 2 - Protocolo BFM modificado, para LNH do tipo histológico indiferenciado

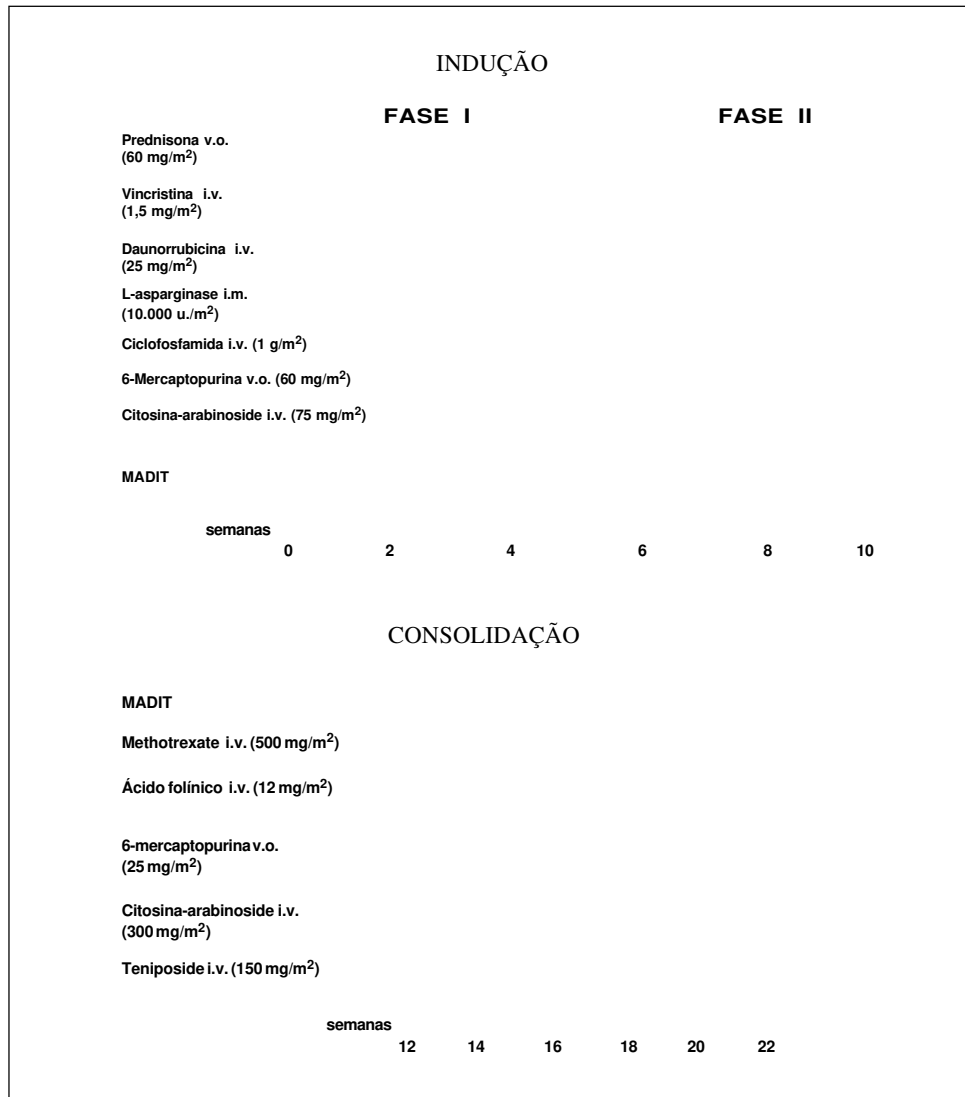
linfócitos ao diagnóstico, dosagens séricas iniciais de ácido úrico e de creatinina, protocolo quimioterápico, nutrição parenteral, complicações metabólicas clínicas e/ou laboratoriais. O protocolo Ziegler foi analisado junto ao BFM por ter características mais semelhantes a este do que em relação ao LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub>, com exceção da análise das complicações metabólicas, em que foi incluído junto ao protocolo LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub> por ambos usarem ciclofosfamida não fracionada. A análise de algumas variáveis prognósticas não foi feita por estas não serem disponíveis na Instituição durante todo o estudo (caracterizações imunofenotípica e citogenética) ou parte dele (dosagem sérica de LDH).

**Avaliação do estado nutricional:** Os escores Z para peso e estatura tiveram como referência as curvas geradas a partir dos dados do National Center of Health Statistics. Os cálculos foram feitos pelo subprograma "Nutritional Anthropometry" do pacote estatístico EPI INFO<sup>11</sup>. Foi adotado um ponto de corte para a caracterização da desnu-

trição em Z = -2,0 (dois desvios padrão abaixo da mediana da população referência), conforme orientação da Organização Mundial da Saúde<sup>12</sup>.

**Métodos estatísticos:** o estimador do produto-limite de Kaplan-Meier para a função de sobrevida foi utilizado para analisar a influência de cada variável na duração da sobrevida global<sup>10</sup>. O teste do logrank foi utilizado para comparação estatística entre as curvas de crianças pertencentes a diferentes estratos de uma variável. Os pacientes vivos na época da análise (23/12/1993) ou que abandonaram o tratamento foram considerados "censurados".

A possível associação de variáveis prognósticas foi testada pelo teste do qui-quadrado. Quando uma das células das tabelas contingenciais continha um valor esperado menor que cinco, empregou-se o teste exato de Fisher, adotando-se sempre o valor bicaudal de p.



**Figura 3** - Protocolo BFM modificado para LNH do tipo histológico linfoblástico

O modelo multivariado de Cox<sup>13</sup> foi utilizado para ajustar a influência na sobrevida de variáveis associadas.

Foram considerados estatisticamente significativos valores de  $p < 0,05$ . Para efeito de discussão, foram igualmente relatadas as probabilidades situadas entre 0,05 e 0,1.

**Casística:** os pacientes estudados foram 43 crianças com LNH diagnosticadas pelo Serviço de Hematologia no período de 02/02/1981 a 23/09/1992, tratadas e acompanhadas até 23/12/1993. O tempo mediano de seguimento para os pacientes que não evoluíram para o óbito foi 4,7 anos (0,1 a 12,9 anos). A distribuição dos casos por períodos trianuais foi 28%, 28%, 23% e 21%.

A relação masculino/feminino foi de 2,3. A idade mediana foi 5,3 anos, sendo que 79% das crianças tinham

entre dois e 10 anos, 14% mais de 10 anos e 7% menos de dois anos de idade. Trinta e quatro pacientes (79,1 %) procederam de zona urbana, oito (18,6 %) de zona rural e uma (2,3 %) não teve sua procedência esclarecida nos prontuários.

Vinte e nove pacientes (67,0%) foram considerados eutróficos e 14 (33,0%) desnutridos quanto ao escore ZPESO. Quanto aos escores ZEST, 4 (9,3%) eram desnutridos, sendo que seis crianças não tinham aferição da estatura.

Em 69,8% dos pacientes a apresentação primária foi abdominal, em 11,6% mediastinal, em 4,7% abdominal + mediastinal, em 9,3% facial, em 2,3% linfonodal superficial e em 2,3% cutânea. Nas cinco apresentações mediastinais foi feita punção de líquido pleural em duas e biópsia de linfonodo superficial em três. Nas quatro apresentações

faciais e na cutânea foi feita biópsia das lesões. Em 50% dos pacientes com tumoração abdominal predominante foi feita biópsia, em 25% ressecção total, em 9,4% ressecção parcial e em 12,6% punção de líquidos neoplásicos. Das crianças com apresentação tumoral abdominal, seis apresentavam invaginação intestinal.

Quanto ao estadiamento, 26% dos casos eram de estádios localizados (4,7% I e 21,0% II) e 74,3% de estádios avançados (67,3% III e 7,0% IV).

O padrão histológico foi difuso em todos os casos: 60,5% indiferenciados (53,5% Burkitt e 7,0% não-Burkitt), 30,2% linfoblásticos, 4,7% histiocíticos e 4,7% inclassificáveis.

A leucometria inicial variou de 4.100 a 35.200, com mediana de 10.400/mm<sup>3</sup>. O número inicial de linfócitos variou de 398 a 17.600, com mediana de 3.360/mm<sup>3</sup>. As dosagens de ácido úrico tiveram variação de 1,7 a 22,0 e mediana de 6,0 mg/dl, com 64,1% dos valores sendo inferiores e 35,9% iguais ou superiores a 7,0 mg/dl. As dosagens de creatinina (variação de 0,2 a 3,5 e mediana de 0,82) foram iguais ou inferiores a 1,2 mg/dl em 86% dos pacientes e superiores em 14%.

O esquema BFM foi utilizado em 18 pacientes (41,8%), o LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub> em 20 (46,4%) e o esquema Ziegler em 2 (4,7%). Um paciente recebeu esquema que não se encaixou em protocolo conhecido. Dois pacientes (4,7%) faleceram antes do início da quimioterapia.

O uso de trimethoprim-sulfametozaxol para profilaxia de acometimento pelo *Pneumocistis carinii* foi feito em todas as crianças que receberam o esquema BFM, com exceção de quatro. Onze pacientes (25,6%) fizeram nutrição parenteral na primeira internação por períodos de tempo variáveis. Dez pacientes (23,2%) sofreram intercorrências metabólicas de tipo e gravidade variáveis. Dois deles fizeram hemodiálise antes do início do tratamento.

## Resultados

**Evolução:** a Tabela 1 resume a evolução geral até 23/12/1993 dos 43 pacientes admitidos no estudo. A remissão completa nos primeiros 30 dias de tratamento foi de 76%. Excluindo-se os oito pacientes que faleceram precocemente, a remissão foi de 95%.

**Tabela 1** - Evolução geral dos 43 pacientes com LNH admitidos no estudo

Total de pacientes admitidos no estudo	43
Óbitos antes do início da quimioterapia	02
Óbitos durante a fase inicial da quimioterapia	06
Resistência primária à quimioterapia e óbito	01
Total de pacientes que alcançaram a remissão	34
Recadas com óbito	03
Óbito em remissão	01
Sem "follow-up"	02
Ainda sob tratamento	01
Atualmente em remissão completa sem quimioterapia	27

A Tabela 2 resume os 13 óbitos e o momento em que ocorreram.

**Tabela 2** - Momento de ocorrência dos 13 óbitos dos pacientes com LNH, em relação à quimioterapia

Óbito em relação à quimioterapia	Nº	%
Antes do início	2	15,3
No início da indução	6	46,2
Resistência primária	1	7,7
Em remissão	1	7,7
Em recidiva	3	23,1
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>100,0</b>

As duas crianças que faleceram antes do início da quimioterapia foram admitidas em precário estado geral, eram portadoras de doença abdominal extensa, diagnosticada por biópsia, do tipo histológico indiferenciado.

Das seis crianças que faleceram nos primeiros oito dias de quimioterapia, cinco apresentavam doença abdominal irressecável do tipo Burkitt, tinham dosagens de ácido úrico superiores a 7,0 mg/dl, foram tratadas nos primeiros quatro anos do estudo, receberam o protocolo LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub> e tiveram complicações metabólicas graves. A análise de algumas variáveis com possível papel prognóstico desfavorável na evolução dessas cinco crianças que faleceram precocemente, em relação ao total das 16 crianças com grandes massas irressecáveis do tipo histológico indiferenciado e que receberam quimioterapia, mostrou valor estatístico adverso para o uso de protocolos (LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub> e Ziegler) com ciclofosfamida em dose alta não fracionada (p = 0,034), conforme mostra a Tabela 3.

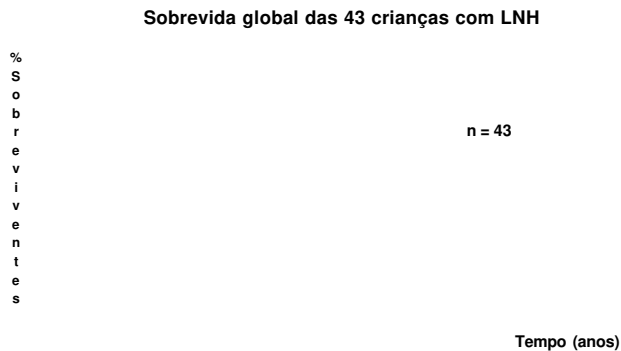
**Tabela 3** - Associação dos óbitos com a forma de administração da ciclofosfamida nas 16 crianças com LNH portadoras de grandes massas não ressecadas do tipo histológico indiferenciado\*

	Ciclofosfamida não fracionada	Ciclofosfamida fracionada	Total
<b>óbito</b>	5	0	5
<b>não óbito</b>	4	7	11
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>16</b>

\* p = 0,034

A criança que faleceu em remissão tinha doença facial do tipo Burkitt, entrou em remissão tardiamente e faleceu no quinto mês de quimioterapia, apresentando pancitopenia e provável septicemia. As três crianças que faleceram em recidiva tinham doença do tipo linfoblástico, sendo duas mediastinais e uma abdominal extensa com acometimento do sistema nervoso central.

**Sobrevida:** a curva de sobrevida global dos 43 pacientes, segundo o método de Kaplan-Meier, está apresentada na Figura 4. A probabilidade estimada de sobrevida global (simplesmente designada por sobrevida daqui por diante) foi  $69,0\% \pm 7,0\%$  a partir dos três anos de diagnóstico, já que a curva, após este intervalo, torna-se uma reta paralela ao eixo do tempo (*plateau*). O maior tempo de seguimento foi 12,9 anos.



**Figura 4** - Curva de sobrevida das 43 crianças com LNH acompanhadas pelo Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período 1981-1993

A análise das variáveis gerais que influenciaram na duração da sobrevida mostrou:

a) complicações metabólicas: a sobrevida dos 30 pacientes sem complicações metabólicas foi  $78,4\% \pm 7,9\%$ , enquanto a dos 11 pacientes que as apresentaram foi  $54,6\% \pm 15,0\%$  ( $p = 0,047$ );

b) ressecabilidade tumoral: a sobrevida dos oito pacientes com doença abdominal nos quais foi possível ressecção total foi  $100,0\%$ , enquanto que os 24 que sofreram outros tipos de intervenções cirúrgicas apresentaram sobrevida de  $62,5\% \pm 9,9\%$  ( $p = 0,057$ );

c) protocolo quimioterápico: a sobrevida dos 20 pacientes que receberam o protocolo Ziegler ou BFM foi  $84,4\% \pm 8,3\%$ , e dos 20 que receberam o protocolo LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub> foi  $58,4\% \pm 11,3\%$  ( $p = 0,061$ );

d) idade: a sobrevida das três crianças com idade inferior a dois anos foi  $33,3\% \pm 27,2\%$ , e das 40 com dois ou mais anos de idade  $71,5\% \pm 7,3\%$  ( $p = 0,09$ );

e) estadiamento: os 11 pacientes com doenças localizadas mostraram sobrevida de  $90,0\% \pm 9,5\%$ , e os 32 com doenças avançadas  $62,0\% \pm 8,7\%$  ( $p = 0,1$ ).

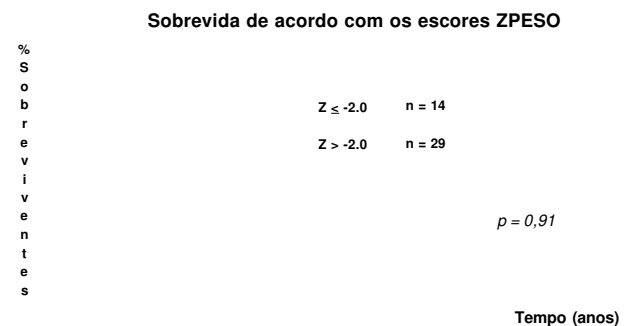
As seguintes variáveis não se mostraram estatisticamente significativas: leucometria ao diagnóstico, local de residência, realização de nutrição parenteral, tipo histológico, sexo, apresentação primária e número de linfócitos ao diagnóstico.

### Análise dos indicadores nutricionais

Escore Z para o peso (ZPESO): considerando-se o ponto de corte de  $Z = -2,0$  (dois desvios padrão abaixo da mediana para idade e sexo) para avaliação da desnutrição, a sobrevida das 14 crianças desnutridas foi  $71,5\% \pm 12,1\%$ , e das 29 crianças eutróficas  $68,2\% \pm 8,9\%$  ( $p = 0,91$ ). As curvas de sobrevida de acordo com o estado nutricional são mostradas na Figura 5.

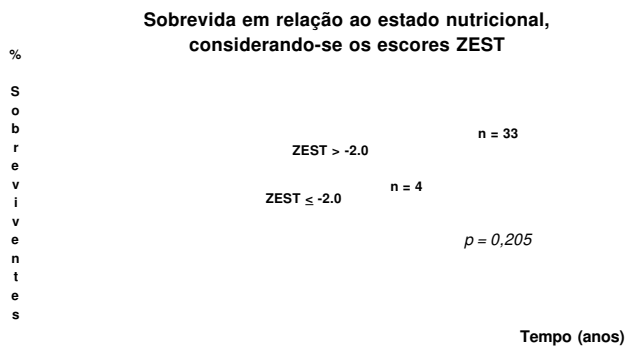
Escore Z para a estatura (ZEST): considerou-se também o ponto de corte de  $Z = -2,0$ , e foram excluídas as seis crianças em cujos prontuários não havia anotação desse dado. A sobrevida foi  $50,0\% \pm 25,0\%$  para os quatro pacientes com  $ZEST \leq -2,0$  e  $74,9\% \pm 7,7\%$  para as 33 crianças com  $ZEST > -2,0$  ( $p = 0,205$ ). As curvas de sobrevida estão ilustradas na Figura 6.

As variáveis que se mostraram associadas com o estado nutricional de forma estatisticamente significativa foram o *tipo de intervenção cirúrgica abdominal* (50% das crianças desnutridas e 10% das crianças eutróficas fizeram ressecção tumoral total, com  $p = 0,01$ ) e a *presença de complicações metabólicas* (35% das crianças eutróficas tiveram complicações metabólicas, e nenhum dos desnutridos as tiveram, com  $p = 0,02$ ). Utilizando o modelo multivariado de Cox, o estado nutricional, ajustado para essas duas variáveis significativas, permaneceu como fator prognóstico não significativo ( $p = 0,64$  e  $p = 0,93$ , respectivamente).



**Figura 5** - Curva de sobrevida das 43 crianças com LNH acompanhadas pelo Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período 1981-1993, de acordo com o estado nutricional, tendo como indicador o escore z (desvio padrão estandardizado) do peso para a idade e sexo. Ponto de corte em  $z = -2$

Não houve associação significativa entre o estado nutricional e as variáveis: protocolo quimioterápico, apresentação tumoral primária, estadiamento, número inicial de linfócitos ou de leucócitos, tipo histológico, idade e remissão tumoral imediata.



**Figura 6** - Curva de sobrevivência de 37 crianças com LNH acompanhadas pelo Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período 1981-1993, de acordo com o estado nutricional, tendo como indicador o escore z (desvio padrão standardizado) da estatura para a idade e sexo. Ponto de corte em  $z = -2$

**Análise de associação de outras variáveis:** foi encontrada associação entre algumas variáveis, mas não serão citadas por serem óbvias ou previsíveis. A associação protocolo quimioterápico x intervenção cirúrgica abdominal mostrou uma tendência de significado estatístico ( $p = 0,092$ ), com 42% dos pacientes que receberam o protocolo BFM tendo feito ressecção tumoral total, enquanto 12% dos que receberam o protocolo LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub> haviam sido submetidos a esse procedimento.

## Discussão

O número de pacientes do estudo aproximou-se de vários outros realizados em crianças. Muitos dos grandes estudos publicados como pediátricos abrangem adolescentes e até mesmo pacientes com até 21 anos de idade, enquanto este só incluiu crianças com até 13 anos. Se o estudo tivesse sido multi-institucional, a amostra seria maior, mas certamente teria que ser considerado o importante efeito inter-institucional de uma análise retrospectiva. Podem ser considerados adequados, em relação à análise estatística e aos dados da literatura, o tempo de seguimento (mediana de 4,7 e tempo máximo de acompanhamento de 12,9 anos, excluindo-se os pacientes que evoluíram para o óbito) e o número de pacientes sem *follow-up* (2/43 = 4,7%). O número relativamente uniforme de doenças diagnosticadas por triênio contribuiu para uma melhor homogeneidade da amostra.

Foram encontradas mediana de idade mais baixa (5,3 anos) e porcentagens mais altas de apresentação abdominal (74,5%) e de tipos histológicos indiferenciados (61,0%) em relação a dados da literatura<sup>3,14,17</sup>. Uma explicação pelo menos parcial para essas diferenças de achados pode ser o fato de o presente estudo não conter pacientes com idade superior a 13 anos, o que faz reduzir a mediana de idade e aumentar a frequência de doenças abdominais do tipo indiferenciado. Madanat et al., 1986<sup>18</sup>, em um estudo

realizado na Jordânia em 24 crianças (idade de três a 12 anos) com Linfomas de Burkitt, encontram a média de idade de quatro anos e consideram-na inferior à da literatura. Os estudos brasileiros de Andrea et al., 1988<sup>19</sup>, em crianças de dois a 14 anos de idade com doença abdominal, e de Salles et al., 1993<sup>20</sup>, em crianças com até 12 anos de idade com Linfomas de Burkitt, relatam respectivamente a média de idade de 5,5 e seis anos. Merece menção a citação de Hutchison et al., 1988<sup>15</sup>, de estudo em 16 crianças com idade inferior a três anos, na qual foram encontrados 38% de tipos indiferenciados, 25% linfoblásticos e 37% histiocíticos.

A remissão completa nos primeiros 30 dias de tratamento, obtida em 76% dos pacientes, é satisfatória, apesar de um pouco inferior à da literatura. Se se desconsiderassem as crianças que faleceram nos primeiros dias de tratamento, a taxa de remissão completa seria de 95%.

A sobrevivência global de  $69,0\% \pm 7,0\%$  também pode ser considerada satisfatória na comparação com a literatura. A curva mostrada na Figura 4 demonstra que quase todos os óbitos ocorreram logo após o diagnóstico. Como os três pacientes que recidivaram morreram, o tempo de sobrevivência iguala-se ao tempo de remissão completa a partir de três anos de acompanhamento, exceção feita para um paciente que recidivou, mas se curou. Esses dados estão de acordo com a literatura, principalmente com relação às doenças do tipo histológico indiferenciado, nas quais as recidivas são precoces, ou seja, os pacientes que sobrevivem por dois anos provavelmente estão curados.

Quase todos os 13 óbitos ocorreram nos primeiros dois anos de tratamento, sendo que oito deles na primeira semana após o diagnóstico. Conforme já relatado, cinco eram portadores de massas irredutíveis do tipo Burkitt. A análise estatística demonstrou que, das variáveis analisadas, foi o uso da ciclofosfamida em alta dose não fracionada a que influiu desfavoravelmente, acarretando toxicidade metabólica letal. Apesar de relatados na literatura como possíveis ocorrências, nos estudos em crianças tratando principalmente de resultados de sobrevivência há pouca menção a óbitos precoces e suas causas. Portanto, parece que as complicações metabólicas letais conseqüentes ao uso da ciclofosfamida não fracionada não são frequentes, o que leva a crer que outros fatores devem ter influenciado na evolução desfavorável dessas crianças, como por exemplo a ainda pouca experiência do Serviço de Hematologia com o protocolo LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub> e as limitações na disponibilidade e manuseio das medidas de suporte, tanto assim que todos esses óbitos ocorreram nos primeiros anos do estudo. A partir de 1987, o Serviço de Hematologia adotou os protocolos BFM, que trazem o benefício de tratar doenças cito-histológicas e imunológicas diferentes com esquemas quimioterápicos diferentes, além de fracionar a ciclofosfamida.

A análise de fatores prognósticos em um estudo retrospectivo de 12 anos é dificultada pelo fato de que, em um período de tempo tão prolongado, o tratamento passa



por modificações em todos os seus aspectos, e isso implica em mudanças dos fatores estudados. Outra dificuldade encontrada é que, por constituírem os LNH um grupo de doenças biologicamente heterogêneas, sua análise em conjunto pode detectar fatores prognósticos adversos não por si mesmos, mas por estarem presentes ou não em pacientes com doenças de naturezas biológicas diferentes. Foram variáveis significativas em relação à sobrevida as *complicações metabólicas*, o *uso do protocolo LSA2L2* a *irressecabilidade tumoral*, a *idade inferior a dois anos* e *os estádios avançados*. As duas primeiras variáveis podem ser comentadas juntas, já que o número elevado de óbitos ocorridos nos primeiros dias do tratamento provavelmente foi influenciado pelo uso de ciclofosfamida em dose alta não fracionada que levou a complicações metabólicas, devendo se levar em conta outras causas prováveis da pior evolução daquelas crianças. Com relação ao papel da exérese tumoral na evolução da doença abdominal, sua análise se confunde com a do próprio volume tumoral, ou seja, a questão que se coloca é se a massa tumoral determina sua própria ressecabilidade e, em última instância, a evolução, ou se a ressecção cirúrgica tem papel primário e independente. Andrea et al., 1988<sup>19</sup>, relatando o fato de terem encontrado, em análise multivariada, valor prognóstico favorável na ressecção tumoral abdominal, comentam que esse efeito favorável pode representar uma associação verdadeira, mas pode também estar relacionado a um julgamento pelo cirurgião do risco da intervenção cirúrgica. Laquaglia et al., 1992<sup>21</sup>, estudaram 68 crianças, 51% delas com doença abdominal avançada, tendo encontrado papel favorável na análise univariada para a exérese tumoral, mas não na multivariada; os autores concluíram um papel favorável da exérese dos tumores localizados, sendo a possibilidade de realizá-la biologicamente determinada. Com relação à influência da baixa idade, o pequeno número de pacientes com menos de dois anos não permite conclusões mais definitivas. Na maioria dos trabalhos realizados em crianças não se faz análise dessa variável, sendo que alguns estudos analisados não incluem crianças menores de dois ou até mesmo de três anos de idade. Murphy et al., 1989<sup>22</sup>, e Laquaglia et al., 1992<sup>21</sup>, não encontraram valor prognóstico da idade. Hutchison et al., 1988<sup>15</sup>, reviram 16 crianças com LNH e idade inferior a três anos e encontraram 62,5% de remissão completa e 37,5% de sobreviventes a longo prazo livre de doença. Finalmente, o fato de os estádios avançados terem mostrado uma tendência de significado estatístico desfavorável na sobrevida está de acordo com grande número de estudos da literatura.

Algumas variáveis tiveram entre si uma associação estatisticamente significativa, mas previsível, e não serão comentadas. Merece menção a de *protocolo terapêutico x tipo de intervenção abdominal*, que revelou que 42% dos pacientes que receberam o protocolo BFM haviam feito ressecção tumoral total, enquanto 12% dos que receberam LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub> puderam ser submetidos a esse procedimento, com  $p = 0,092$ . Como o uso do protocolo LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub> (ciclo-

fosfamida não fracionada) e a irressecabilidade tumoral na doença abdominal foram encontrados como sendo fatores desfavoráveis, o encontro dessa associação coloca a necessidade de se analisar o valor prognóstico independente de cada uma dessas variáveis. A ausência de significado estatístico nas associações *tipo histológico x apresentação tumoral primária*, *tipo histológico x idade* e *apresentação tumoral primária x idade* não encontra suporte na literatura, em que a maioria dos pacientes com doenças linfoblásticas são crianças mais velhas com acometimento mediastinal, enquanto as doenças de tipos indiferenciados são em sua maioria abdominais.

A análise dos indicadores nutricionais não mostrou influência na sobrevida e nem mesmo tendência para tal. Os resultados podem estar comprometidos pelo tamanho relativamente pequeno da amostra, mas apresentaram-se muito distantes de valores estatísticos significativos. O achado de associação de *desnutrição* com *ressecabilidade tumoral total* e com a incidência menor de *complicações metabólicas* não interferiu nos resultados, conforme ficou demonstrado pela análise multivariada.

A literatura é farta na citação da preocupação dos especialistas com relação à possível influência do estado nutricional na evolução dos LNH. Com relação à realização da análise estatística dessa variável, são escassos os estudos na revisão feita do período 1985-1994, através dos sistemas Medline e LILACS, acrescentando-se publicações anteriores selecionadas. Uma deficiência que se coloca em alguns estudos são os métodos inadequados usados para a caracterização da desnutrição. Alguns estudos referem-se à hipoalbuminemia, analisada ou só citada como sendo fator prognóstico adverso na evolução dos linfomas, fazendo ou não uma correlação direta dessa dosagem com o estado nutricional. Independentemente de sua análise rotineira e de seu papel significativo ou não, a hipoalbuminemia não pode ser considerada como sinônimo de desnutrição, já que fatores não nutricionais podem afetar seus valores. Merece menção a publicação de Andrea et al., 1988<sup>19</sup>, que, em um estudo comparativo de dois protocolos terapêuticos em 74 crianças com doença abdominal avançada, encontraram a desnutrição como fator prognóstico adverso na evolução dos pacientes. A avaliação da desnutrição foi feita com dados clínicos, antropométricos e laboratoriais. Esses autores demonstraram o papel adverso da desnutrição, mas usaram critérios em parte subjetivos, o que pode ter ocasionado avaliações imprecisas. Lobato-Mendizábal et al., 1989<sup>1</sup> e Viana et al., 1994<sup>2</sup>, realizaram estudos prospectivos em crianças com leucemias linfoblásticas agudas e concluíram que as crianças desnutridas recidivaram mais freqüentemente na medula óssea. Apesar de esses dois estudos não poderem servir de referência para a presente análise, por tratarem de doenças com fatores prognósticos diferentes, trazem contribuições importantes por serem pioneiros no estudo da influência do estado nutricional na evolução de neoplasias hematológicas, usando métodos estatísticos adequados.

As conclusões tiradas pelos autores são, portanto: 1) a sobrevida global dos 43 pacientes estudados ( $69,0\% \pm 7,0\%$ ) é semelhante aos resultados da literatura; 2) o estado nutricional não influenciou na duração da sobrevida; 3) as variáveis analisadas e que mostraram papel prognóstico adverso na sobrevida foram *complicações metabólicas, irressecabilidade dos tumores abdominais, uso do protocolo LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub> do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, idade inferior a dois anos e doenças de estádios avançados*. Alguns desses fatores estiveram, no entanto, associados entre si. Os resultados da presente análise estão sujeitos às restrições próprias aos estudos realizados em tempos prolongados (que incluem modificações terapêuticas necessárias a cada época), devendo também serem encarados como estudos estatísticos realizados em um grupo de doenças biologicamente heterogêneas; 4) a maior parte dos óbitos ocorreu nos primeiros dias de tratamento. Das variáveis analisadas que influenciaram desfavoravelmente na evolução desses pacientes, o uso do protocolo LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub> com ciclofosfamida em dose alta não fracionada foi a que mostrou valor estatístico significativo. A ausência na literatura de relatos de porcentagens significativas de complicações metabólicas letais conseqüentes ao uso desse protocolo exige uma reflexão no sentido de que outros fatores associados a esses pacientes devem ter também influído em sua evolução desfavorável, principalmente porque o estudo abrangeu um período retrospectivo de 12 anos, o que faz incluir tratamentos quimioterápicos e de suporte não semelhantes.

### Agradecimentos

Aos colegas do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, pela colaboração no levantamento dos dados; aos professores Nivaldo Hartung Toppa e Lúcia Porto Fonseca de Castro, do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, pela revisão cito-histológica das lâminas; à acadêmica Tereza Sebastião Nogueira, pelo auxílio na separação das lâminas para revisão cito-histológica.

### Referências bibliográficas

- Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJJ, Marín-López, A. Leukaemia and nutrition I: Malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Res* 1989; 13:899-906.
- Viana MB, Murao M, Ramos G et al. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Childh* 1994; 71:304-10.
- Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Sem Oncol* 1980; 7:332-9.
- Lieberman PH, Filipa DA, Straus DJ, Thaler HT, Cirrincione C, Clarkson BD. Evaluation of malignant lymphomas using three classifications and the Working Formulation - 482 cases with median follow-up of 11.9 years. *Am J Med* 1986; 81:365-80.
- Wollner N, Wachtel AE, Exelby PR, Centore D. Improved prognosis in children with intra-abdominal non-Hodgkin's lymphoma following LSA2L2 protocol chemotherapy. *Cancer* 1980; 45:3034-9.
- Anderson JR, Wilson JF, Jenkin RDT et al. Childhood non-Hodgkin's lymphoma - the results of a randomized therapeutic trial comparing a 4-drug regimen (COMP) with a 10-drug regimen (LSA2L2). *New Engl J Med* 1983; 308:559-65.
- Ziegler JL. Treatment results of 54 american patients with Burkitt's lymphoma are similar to the African experience. *New Engl J Med* 1977; 297:75-80.
- Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD et al. Favorable outcome of B-Cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: A report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood* 1992; 80:2471-8.
- Riehm H, Gadner H, Henze G et al. Results and significance of six randomized trials in four consecutive ALL-BFM studies. *Haematol Blood Transf* 1990; 33:439-50.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457-81.
- Dean AG, Dean JA, Burton AH, Dicker RC. Epi Info, version 5.01a: a word processing, database and statistics program for epidemiology on micro-computers. USD, Incorporated, Stone Mountain, Georgia, 1991.
- WHO Working Group. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. *Bull World Health Org* 1986; 64:929-41.
- Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc B* 1972; 34:187-220.
- Nathwani BN, Griffith RC, Kelly DR et al. A morphologic study of childhood lymphoma of the diffuse "histiocytic" type. *Cancer* 1987; 59:1138-42.
- Hutchison RE, Pui CH, Murphy SB, Berard CW. Non-Hodgkin's lymphoma in children younger than 3 years. *Cancer* 1988; 62:1371-3.
- Miller LP. Hematologic malignancies: leukemia and lymphoma. In: Miller DR, Baehner RL. *Blood diseases of infancy and childhood*. 6ª ed. St. Louis: CV Mosby Co, 20:604-721.
- Link MP, Donaldson SS. The lymphomas and lymphadenopathy. In: Nathan DG, Oski FA. *Hematology of infancy and childhood*. 4ªed. Philadelphia: WB Saunders Co, 37:1319-53.
- Madanat FF, Amr SS, Tarawneh MS, El-Khateeb MS, Marar B. Burkitt's lymphoma in jordanian children: epidemiological and clinical study. *J Trop Med Hyg* 1986; 89:189-91.
- Andrea MLM, Camargo B, Alves AC, Machado JC, Franco EL. Factors of prognostic importance in childhood non-Hodgkin's lymphoma treated with two modified LSA2L2 protocols - a multivariate analysis approach. *Cancer* 1988; 62:240-50.
- Salles TJM, Werneck FA, Rolim S, Escoteguy CC. Linfoma de Burkitt na infância. *Hematologia Boletim (RJ)* 1993; 4:8-13.

21. Laquaglia MP, Stolar CJH, Krailo M et al. The role of surgery in abdominal non-Hodgkin's lymphoma: experience from the Children's Cancer Study Group. *J Pediat Surg* 1992; 27: 230-35.
22. Murphy SB, Fairclough DL, Hutchison R, Berard CW. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol* 1989; 7:186-93.

Endereço para correspondência:

Dra. Rosângela Carrusca Alvim

Rua David Campista, 207 - Ap. 401 - Bairro Floresta

CEP 30150-090 - Belo Horizonte, MG

Fone: (031) 224.3363 - Fax: (031) 273.4985



---

**ARTIGO ORIGINAL**

---

## *Escore preditivo das complicações infecciosas do Kala-azar na criança*

*Predictive score of infectious complications on Kalazar of child*

Dioclécio Campos Júnior\*

### Resumo

Foram estudadas 54 crianças portadoras de kala-azar com a finalidade de estabelecer, através da análise multivariada, um critério preditivo do risco de complicação infecciosa no curso da doença. A amostra foi dividida em dois grupos segundo a ocorrência ou não desta complicação. O modelo estatístico empregado foi o da análise discriminante de Fisher, segundo o método de Wilks. As variáveis que revelaram poder discriminante entre os dois grupos foram: frequência cardíaca, contagem de glóbulos brancos no sangue periférico, número absoluto de linfócitos, número absoluto de plaquetas e níveis sanguíneos de transaminase glutâmico-oxalacética. O escore de discriminação para o risco de complicação infecciosa foi calculado para cada paciente a partir da equação discriminante definida, obtendo-se uma porcentagem de classificação correta dos casos, em cada grupo, da ordem de 75,93%, com 80,6% de acerto quanto à previsão do risco estudado. O método revelou-se, pois, eficaz como instrumento preditivo de complicação infecciosa no curso do kala-azar na criança, podendo contribuir para maior segurança no tratamento desta doença.

*J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(6):411-414: kala-azar, calazar, complicações infecciosas, critérios preditivos, cálculo do risco, leishmaniose visceral.*

### Abstract

The reports on fifty four children under thirteen years old with visceral leishmaniasis were evaluated to find a prediction criterion for the risk of infectious complications on the course of this disease. The children were divided into two groups according to the presence or absence of infectious complications. The statistic model adopted was the Fisher Discriminant Analysis by the method of Wilks. The variables presenting a good discriminant power were: heart rate, white blood cells count, blood lymphocytes count, platelets count and glutamic-oxalacetic transaminase. The discriminant score for the risk of infectious complications in each case was estimated by means of the defined discriminant function, resulting in 75.93% of correct classification in each group, with 80.60% of correct prediction of the risk. This procedure is then valid as a prediction instrument for infectious complications on the course of kalazar in children and may contribute to improve the quality of treatment of this disease.

*J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(6):411-414: visceral leishmaniasis, kalazar, infectious complications, prediction criteria, risk calculation.*

### Introdução

O tratamento das doenças em geral vem se aprimorando muito em virtude de um melhor conhecimento dos fatores de risco que interferem na sua evolução. O desenvolvimento de métodos objetivos para a formulação de prognósticos tem permitido uma organização mais apurada dos procedimentos terapêuticos e sua utilização mais racional no intuito de se controlar a intervenção das variáveis que determinam os riscos de morbidade e mortalidade em cada caso<sup>1</sup>.

O progresso da bioestatística, aliado aos recursos da informática, gerou instrumental de grande alcance na busca de estimativas de riscos e na análise de variáveis preditivas de determinadas condições mórbidas, frequentemente responsáveis pelo curso desfavorável das doenças<sup>2</sup>.

O kala-azar é uma patologia grave, em plena expansão no Brasil<sup>3</sup>. Seu diagnóstico conta com recursos de razoável precisão, mas seu tratamento é marcado por situações de difícil controle, como é o caso das complicações decorrentes de infecções sobrevindas na sua evolução<sup>4</sup>.

Assim, a possibilidade de se prever o risco real de complicações infecciosas pode ser de interesse prático

---

\* Professor Adjunto. Doutor em Pediatria.  
Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências da Saúde -  
Universidade de Brasília - DF.