

Gabriele de Souza Severino¹
Isadora Fernanda Campos Nepomuceno¹
Rangel Vinicius Xavier¹
Anna Clara Araújo Moreira¹
Thamirys Cristina Patrocínio¹
Grasiele Damas de Oliveira¹
Silmara Nunes Andrade¹

Risk factors for the diagnosis of acute lymphoid leukemia in childhood: scope review

Fatores de risco para o diagnóstico de leucemia linfóide aguda na infância: revisão de escopo

ABSTRACT | Introduction: *Childhood is a period of changes in the individual's life, which can influence adult life. Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) has a high incidence among children and adolescents, with nonspecific symptoms in most cases.* **Objectives:** *To analyze the risk factors that can be identified in the face of the diagnosis of acute lymphoblastic leukemia in childhood.* **Methods:** *This is a scope review carried out from January to March 2022, using the Virtual Health Library database and using previously validated descriptors in the Health Sciences Descriptors.* **Results:** *After the search, 9 articles were selected for the respective study. Sociocultural and genetic characteristics were identified as risk factors for the diagnosis of Acute Lymphoblastic Leukemia in childhood.* **Conclusion:** *A trained team capable of identifying risk factors for Acute Lymphoblastic Leukemia is extremely important for adequate and quality care.*

Keywords | *Lymphoid Leukemia; Diagnosis; Child Health; Risk Factors.*

RESUMO | Introdução: A infância é um período de mudanças na vida do indivíduo, podendo influenciar na vida adulta. A leucemia linfóide aguda (LLA) possui alta incidência no público infantojuvenil e, na maioria dos casos, tem sintomas inespecíficos. **Objetivos:** Analisar os fatores de risco que podem ser identificados frente ao diagnóstico de leucemia linfóide aguda na infância. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de escopo realizada no período de janeiro a março de 2022, utilizando por base de dados Biblioteca Virtual em Saúde e utilizando descritores previamente validados no Descritores em Ciências da Saúde. **Resultados:** Após a busca, 9 artigos foram selecionados para o respectivo estudo. Características socioculturais e genéticas foram apontadas como fatores de risco para diagnóstico da leucemia linfóide aguda na infância. **Conclusão:** Uma equipe capacitada capaz de identificar os fatores de risco para leucemia linfóide aguda é de extrema importância para um atendimento adequado e de qualidade.

Palavras-chave | Leucemia Linfóide; Diagnóstico; Saúde da Criança; Fatores de Risco.

¹Universidade do Estado de Minas Gerais. Divinópolis/MG, Brasil.

INTRODUÇÃO

A infância é um período de vida compreendido entre o nascimento e os 12 anos de idade¹, sendo essa fase composta por mudanças significativas no desenvolvimento da criança, influenciando na vida adulta do ser humano de maneira permanente². O Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA) garante que a criança é um sujeito de pleno direito, para garantir que esses sejam cumpridos, foi criada a lei nº 8.069 de 13 de julho de 1990, que dispõe acerca do ECA³.

O termo câncer é utilizado para designar um conjunto de doenças que tem por característica comum o crescimento celular desordenado, podendo invadir tecidos e outras partes do corpo. O câncer pode ter várias causas ou fatores externos ou internos ao organismo do ser humano, contribuindo para o desenvolvimento da doença⁴. No Brasil, tem-se a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer, instituída por meio da Portaria nº 874 de 16 de maio de 2013. Nela, o Ministério da Saúde estabelece princípios e diretrizes para diagnóstico, tratamento, promoção e prevenção do câncer no sistema público de saúde⁵. O câncer infantojuvenil compreende um conjunto de várias neoplasias que podem ocorrer em diversas áreas do organismo. Atualmente no sistema de saúde, têm-se diversas tecnologias que auxiliam no diagnóstico e tratamento do câncer, porém, mesmo com esse prognóstico, no Brasil o câncer é a doença que mais causa óbitos entre crianças e adolescentes de 1 a 19 anos⁶. Foram estimados 8.460 novos casos para o ano de 2020⁷.

Quando se trata de câncer infantojuvenil a maior incidência é da leucemia linfóide aguda (LLA). Essa neoplasia tem por característica a mutação genética de células linfoblásticas, que acabam armazenadas na medula óssea e resultam na morte das células saudáveis⁸. Atualmente, são conhecidos quatro tipos principais de leucemia, que recebem classificações de acordo com a evolução do quadro: linfóide crônica e aguda; mielóide crônica e aguda⁶. Alguns fatores como a exposição à radiação, imunodeficiências e produtos químicos contribuem para o surgimento da neoplasia⁸.

Considerando que a leucemia linfóide aguda possui alta incidência no público infantojuvenil, e por possuir sintomas por vezes inespecíficos⁸, observou-se a necessidade da realização de um estudo acerca dos fatores de risco para o diagnóstico desse tipo de câncer. Logo, este estudo tem por objetivo analisar os fatores de risco que podem ser identificados frente ao diagnóstico de leucemia linfóide aguda na infância.

MÉTODOS

Refere-se a um estudo de revisão de escopo, de acordo com o método de revisão proposto pelo Instituto Joanna Briggs (JBI). Para a realização do estudo seguiu-se os seguintes passos: elaboração da pergunta de pesquisa, busca na literatura, seleção dos artigos, extração dos dados, avaliação da qualidade metodológica, síntese dos dados (meta-análise), avaliação da qualidade das evidências e redação⁹.

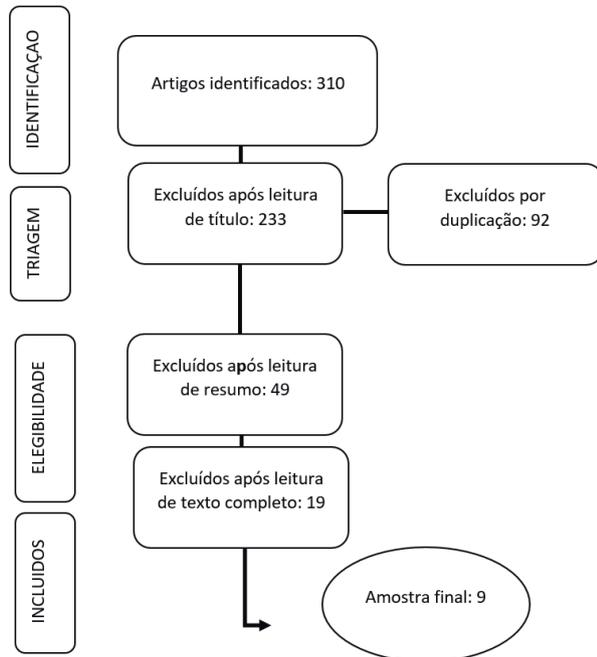
Foi realizada uma revisão de artigos relacionados com o objetivo proposto do estudo, no período de janeiro a março de 2022. Para a estruturação da pergunta de pesquisa, utilizou-se a estratégia *Population, Concept e Context (PCC)*, para a realização da revisão de escopo em questão. Esse método permite a realização do estudo a partir do mapeamento dos principais conceitos, clareza sobre as áreas de pesquisa e identificação das lacunas do conhecimento¹⁰. Utilizando essa estratégia, nesta pesquisa caracteriza-se **P** – população infantil, **C** – crianças que apresentam fatores de risco e **C** – fatores de risco para o diagnóstico de leucemia linfóide aguda na infância; formulando a seguinte pergunta norteadora: “Quais os fatores de risco para o diagnóstico de leucemia linfóide aguda na infância?”.

Para seleção das publicações foram realizados levantamentos na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Os descritores e sinônimos utilizados na pesquisa foram validados pelos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS/MeSH) e definidos sendo: Leucemia Linfóide; Diagnóstico; Saúde da Criança; e Fatores de Risco. A busca foi feita a partir das seguintes equações: “Leucemia Linfóide AND Diagnóstico AND Saúde da Criança AND Fatores de Risco”; “Leucemia Linfóide AND Diagnóstico AND Saúde da Criança”; e “Leucemia Linfóide AND Diagnóstico AND Fatores de Risco”.

Delimitou-se a pesquisa a partir da busca pelo conhecimento acerca dos fatores de risco que podem ser identificados para o diagnóstico de leucemia linfóide aguda na infância. Os critérios de inclusão foram: texto completo disponível; artigos publicados nos últimos 5 anos; de domínio público e que responderam à questão norteadora. Os critérios de exclusão se basearam na exclusão de artigos repetidos pela base de dados utilizada, textos não-científicos, teses, dissertações, monografias, anais de revista e trabalhos que não se apresentavam compatíveis com o objetivo do estudo em questão.

A seleção dos artigos foi realizada a partir da leitura dos títulos e resumos com a finalidade de selecionar aqueles que melhor se adequavam ao tema proposto. Posteriormente, os artigos foram lidos na íntegra para extração de dados e construção do referido estudo. O detalhamento do processo está descrito na Figura 1.

Figura 1 - Processo de seleção dos artigos



Fonte: Os autores, 2022.

RESULTADOS

Através das buscas realizadas com as equações citadas acima, foram encontrados um total de 310 artigos na base de dados utilizada, com a utilização dos filtros pré-estabelecidos. Após a realização da busca, foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos artigos para seleção daqueles que condizem com o tema proposto, sendo então excluídos 301 artigos que não atenderam aos critérios de inclusão, sendo selecionados 9 artigos para a realização do presente trabalho.

Posteriormente, foi realizada a leitura de todos os artigos selecionados na íntegra, com intuito de responder à pergunta norteadora e variáveis explicativas do estudo. Os artigos selecionados foram listados abaixo no Quadro 1.

DISCUSSÃO

É notória a escassez de estudos acerca da leucemia linfóide aguda, apesar dessa doença acometer uma parcela significativa da população infantil acometida de algum tipo de neoplasia⁸, representando aproximadamente 26% dos cânceres infantis²⁰. Tal fato faz refletir acerca da necessidade de um estudo mais aprofundado sobre os fatores de risco para a leucemia linfóide aguda infantil.

Com relação a gênero e faixa etária, o estudo realizado por Nascimento (2020) demonstrou que a maior incidência de câncer infantojuvenil era em pacientes do sexo masculino, entre 1 a 4 anos de idade¹³. Os estudos de Mahmood *et al.* (2020) demonstraram que a LLA foi comum em crianças menores de 5 anos, sexo masculino e de famílias pertencentes à classe média¹⁴. No Brasil, em uma pesquisa sobre o perfil clínico-epidemiológico de crianças e adolescentes atendidos em um hospital de referência de Porto Alegre, no período de 2015 a 2017, também foi verificado que a maior parte das crianças era do sexo masculino, representando cerca de 53,3% dos casos²¹. Nos estados do Espírito Santo e Piauí observou-se o mesmo cenário, sendo 56,2% e 56,0% dos casos²². Essa incidência maior no sexo masculino, pode indicar uma fragilidade ou uma associação a fatores genéticos de predisposição ligados ao cromossomo Y²³. A maior frequência de câncer em crianças na faixa etária de 1 a 4 anos de idade pode ser explicada devido a maior agressividade da doença e manifestação da sintomatologia mais rápida em crianças mais jovens, fato que favorece o diagnóstico precoce e tratamento oportuno²⁴.

Com relação ao diagnóstico, um estudo sírio evidenciou que os principais meios utilizados para o diagnóstico foram os sintomas sistêmicos apresentados pelos pacientes, plaquetopenia, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e organomegalia¹⁵. Atualmente, citogenética, imunofenotipagem e genética molecular são, além dos sinais e sintomas, o meio utilizado para diagnóstico da doença²⁵.

Fatores genéticos também foram apontados como fatores de risco para o desenvolvimento de LLA na infância. Estudos demonstraram que mutações em genes como o alelo GATA3 rs3824662, ALPK1, ACTN4, CALR, ZNF695 e haplótipo metileno tetra-hidrofolato redutase 677T-1298C foram responsáveis pelo surgimento da neoplasia¹⁷⁻¹⁹. Há evidências convincentes de que o subtipo mais comum dessa doença, LLA precursora de células B (LLA BCP),

Quadro 1 - Variáveis explicativas do estudo

TÍTULO, REVISTA E ANO	AUTORES	FATOR APONTADO
Evaluation of diet as a risk factor in the development of childhood leukemia: a case control study ¹¹ . J Pak Med Assoc. 2020.	Ayub A, Ahmad QM, Javed T, et al.	Alto consumo de cafeína e alimentos industrializados (fast food).
Metabolomics of neonatal blood spots reveal distinct phenotypes of pediatric acute lymphoblastic leukemia and potential effects of early-life nutrition ¹² . Cancer Lett. 2019.	Petrick LM, Schiffman C, Edmands WMB, et al.	Crianças que não receberam leite materno tiveram risco aumentado para surgimento da LLA.
Câncer infantojuvenil: perfil dos pacientes atendidos na unidade de alta complexidade em oncologia (Unacon) em Rio Branco ¹³ . Arq Ciênc Saúde UNIPAR. 2017.	Nascimento ASM, Nobre IC, Lima MFS, Arruda EF, Volpáti NV.	Maior incidência em pacientes do sexo masculino; faixa etária de 1 a 4 anos, pardos, renda de 1 salário.
Identification of significant risks in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) through machine learning (ML) approach ¹⁴ . Med Biol Eng Comput. 2020.	Mahmood N, Shahid S, Bakhshi T, et al.	LLA foi comum em crianças menores de 5 anos; pacientes do sexo masculino pertencentes a famílias de classe média da zona rural; B-ALL frequente; consanguinidade; hemograma alterado.
Rates and trends of childhood acute lymphoblastic leukemia: an epidemiology study ¹⁵ . Sci Rep. 2020.	Kakaje A, Alhalabi MM, Ghareeb A, et al.	Idade: 3-6 anos; Sintomas, resultados de hemograma e organomegalia.
Secondary acute lymphoblastic leukemia is a distinct clinical entity with prognostic significance ¹⁶ . Blood Cancer J. 2017.	Rosenberg AS, Brunson A, Paulus JK, et al.	Risco de desenvolver LLA após um tumor prévio.
Identification of prognostic risk factors of acute lymphoblastic leukemia based on mRNA expression profiling ¹⁷ . Neoplasma. 2017.	Li C, Kuang L, Zhu B, et al.	ALPK1, ACTN4, CALR e ZNF695 como potenciais fatores de risco prognóstico na LLA.
GATA3 rs3824662 gene polymorphism as possible risk factor in a cohort of Egyptian patients with pediatric acute lymphoblastic leukemia and its prognostic impact ¹⁸ . Leuk Lymphoma. 2017.	Mosaad YM, Elashery R, Darwish A, et al.	Alelo GATA3 rs3824662 A; genótipo AA.
The methylenetetrahydrofolate reductase 677T-1298C haplotype is a risk factor for acute lymphoblastic leukemia in children ¹⁹ . Medicine United States. 2017.	Kaluzna EM, Strauss E, Swiatek-Koscielna B, et al.	Haplótipo metilenotetrahydrofolato redutase 677T-1298C.

Fonte: Os autores, 2022.

é causado por dois eventos distintos. Primeiro, um clone pré-leucêmico é iniciado no útero pela formação do gene de fusão em aproximadamente 1% dos recém-nascidos. Então, cerca de 1% das crianças com clones pré-leucêmicos evoluem para leucemia evidente, com pico de incidência entre dois e cinco anos de idade²⁶.

O risco de desenvolver a LLA após um tumor prévio também foi apontada¹⁶. Um estudo evidenciou que incidência de LLA foi maior do que o esperado em sobreviventes de linfoma de Hodgkin, câncer de pulmão e ovário de pequenas células, e que pacientes mais jovens eram quase 20 vezes mais propensos a para desenvolver LLA²⁷.

Com relação ao estilo de vida, a alimentação foi citada como um fator que pode influenciar o surgimento da doença. O estudo realizado por Ayub *et al.* (2020) evidenciou que o alto consumo de cafeína e alimentos industrializados pode influenciar diretamente no surgimento da LLA¹¹. Um estudo evidenciou que crianças que não receberam leite materno tiveram um risco aumentado para surgimento de LLA¹².

Neste estudo, pode-se apontar como fatores limitantes: a delimitação cronológica para a busca de artigos (foram considerados apenas artigos dos últimos 5 anos), e a limitação de uma base de dados. Ainda assim, o número de artigos selecionados que respondiam à questão norteadora foi baixo, o que justifica o estudo da temática.

CONCLUSÃO

Com este estudo, foi possível identificar e analisar alguns dos fatores de risco que podem ser identificados frente ao diagnóstico de leucemia linfóide aguda na infância. Percebeu-se que circunstâncias como a não inclusão correta do aleitamento materno ou uma alimentação inadequada, com oferta de muitos alimentos industrializados, idade, sexo, fatores hematológicos e genéticos contribuem para tal situação. A necessidade de ter uma equipe profissional capacitada a perceber e diagnosticar os sinais e sintomas da LLA é fator imprescindível para o início precoce do tratamento, o que pode colaborar positivamente com o processo de cura. A LLA advém de inúmeros fatores, não apenas genéticos, mas ambientais e nutricionais, acometendo vários sistemas corporais, o que compromete suas funções e a qualidade de vida do paciente. Cabe ao profissional de saúde entender a realidade em que o paciente está inserido e identificar fatores de risco para a doença.

A metodologia usada para pesquisa contribuiu de forma ativa e eficaz para a seleção e identificação das variáveis de interesse, o que culminou em dados seguros para a confecção deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. 24/8 – Dia da Infância | Biblioteca Virtual em Saúde MS [Internet]. [citado em 28 de setembro de 2022]. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/24-8-dia-da-infancia/>
2. Nascimento CT do, Brancher VR, Oliveira VF. A construção social do conceito de infância: algumas interlocuções históricas e sociológicas. *Context Educ.* 2008;1:47-64
3. Brasil. Estatuto da Criança e do Adolescente: Disposições Constitucionais Pertinentes: Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990. Senado Fed. 2005. 177 p.
4. Brasil. ABC do Câncer: Abordagens Básicas para o Controle do Câncer. 6ª ed. Rio de Janeiro; 2020. 114 p.
5. Ministério da Saúde. Portaria nº 874, de 16 de maio de 2013. [Internet]. 2011 [citado em 22 de setembro de 2022]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0874_16_05_2013.html
6. Ministério da Saúde. Leucemia. [Internet]. 2011 [citado em 22 de setembro de 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/leucemia>
7. Ministério da Saúde. Câncer Infantojuvenil. [Internet]. 2022 [citado em 22 de setembro de 2022]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/cancer-infantojuvenil>
8. Azevedo-Silva F, De Camargo B, Pombo-de-Oliveira MS. Implications of infectious diseases and the adrenal hypothesis for the etiology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Brazil J Med Biol Res.* 2010;43(3):226-9
9. Cordeiro L, Baldini C, Li S, Soares CB, Associada P. Revisão de escopo: potencialidades para a síntese de metodologias utilizadas em pesquisa primária qualitativa. *Bis.* 2019;37-43.
10. Hortelan MS, Almeida ML, Fumincelli L, Zilly A, Nihei OK, Peres AM, *et al.* The role of public health managers in a border region: a scoping review. *ACTA Paul Enferm.* 2019;32(2):229-36.
11. Ayub A, Ahmad QM, Javed T, Hayat MZ, Farooq MA, Anwar HMZ, *et al.* Evaluation of diet as a risk factor in the development of childhood leukemia: a case control study. *J Pak Med Assoc.* 2020;70(3):404-9.

12. Petrick LM, Schiffman C, Edmands WMB, Yano Y, Perttula K, Whitehead T, et al. Metabolomics of neonatal blood spots reveal distinct phenotypes of pediatric acute lymphoblastic leukemia and potential effects of early-life nutrition. *Cancer Lett.* 2019;452:71-8.
13. Nascimento ASM, Nobre IC, Lima MS, Arruda EF, Volpáti NV. Câncer infantojuvenil: perfil dos pacientes atendidos na unidade de alta complexidade em oncologia (Unacon) Em Rio Branco, Acre, Brasil, 2017. *Arq Ciênc Saúde UNIPAR.* 2020;24(1):35-9.
14. Mahmood N, Shahid S, Bakhshi T, Riaz S, Ghufran H, Yaqoob M. Identification of significant risks in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) through machine learning (ML) approach. *Med Biol Eng Comput.* 2020;58(11):2631-40.
15. Kakaje A, Alhalabi MM, Ghareeb A, Karam B, Mansour B, Zahra B, et al. Rates and trends of childhood acute lymphoblastic leukaemia: an epidemiology study. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-12.
16. Rosenberg AS, Brunson A, Paulus JK, Tuscano J, Wun T, Keegan THM, et al. Secondary acute lymphoblastic leukemia is a distinct clinical entity with prognostic significance. *Blood Cancer J.* 2017;7(9):2-7.
17. Li C, Kuang L, Zhu B, Chen J, Wang X, Huang X. Identification of prognostic risk factors of acute lymphoblastic leukemia based on mRNA expression profiling. *Neoplasma.* 2017;60(5):607-16.
18. Mosaad YM, Elashery R, Darwish A, Sharaf Eldein OA, Barakat T, Marouf S, et al. GATA3 rs3824662 gene polymorphism as possible risk factor in a cohort of Egyptian patients with pediatric acute lymphoblastic leukemia and its prognostic impact. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(3):689-98.
19. kałuzna, EM, Strauss E, SwateK-Koscielna B, Zajac-Spychala O, Gowin E, Nowak, JS, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase 677T-1298C haplotype is a risk factor for acute lymphoblastic leukemia in children. *Medicine (Baltimore),* 2017 Dec;96(51):e9290.
20. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(4):277-85.
21. Hintz LG, de Castro Jr CG, Lukrafka JL. Perfil clínico-epidemiológico de crianças e adolescentes em tratamento oncológico. *Clinical-epidemiological profile of children and adolescents on cancer treatment.* 2019;12(1):1-7.
22. Zouain-Figueiredo GP, Zandonade E, Amorim MC, Figueiredo LZ, Binda LA. Perfil epidemiológico dos casos novos de câncer infantojuvenil em hospital de referência no Espírito Santo, Brasil, de 1986 a 2010. *Rev Bras Pesqui Saúde/Brazil J Health Res.* 2016;17(4):109-20.
23. Diniz AB, Regis CA, Brito NP de, Conceição LS, Moreira LA. Perfil epidemiológico do câncer infantil em população atendida por uma unidade de oncologia pediátrica em Salvador-Bahia. *Rev Ciênc Méd e Biol.* 2005;4(2):131-9.
24. Ministério da Saúde. Protocolo de diagnóstico precoce para oncologia pediátrica [recurso eletrônico]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. 2017. 29 p. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_diagnostico_precoso_cancer_pediatico.pdf
25. Farias MG, Castro SM de. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. *J Bras Patol e Med Lab.* 2004;40(2):91-8.
26. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(8):471-84.
27. Curtis RE, Freedman M, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, et al. New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries, 1973-2000. *J Epidemiol Community Health.* 2008;62(4):375-6.

Correspondências para/ Reprint request to:

Gabriele de Souza Severino

Rua São Francisco de Assis, 591

Nossa Senhora do Carmo, Carmo do Cajuru/MG, Brasil

CEP: 35-557-000

E-mail: gabrielesouzagabi@gmail.com.

Recebido em: 29/09/2022

Aceito em: 18/01/2023