

## **FATORES EPIDEMIOLÓGICOS DAS LEUCEMIAS MIELOIDE E LINFOIDE**

### **EPIDEMIOLOGICAL FACTORS OF MYELOID AND LYMPHOID LEUKEMIA**

JESSICA FERNANDA **AWELINO**. Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Ingá - PR.

RAUL GOMES **AGUERA**. Graduado em Biomedicina pelo Centro Universitário Ingá - PR., Mestrando do Programa de Biociências e Fisiopatologia na Universidade Estadual de Maringá.

FRANCINE MAERY DIAS **FERREIRA-ROMANICHEN**. Graduada em Farmácia pela Universidade Estadual de Maringá, mestre e doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Maringá, Docente do Curso de Graduação em Biomedicina da UNINGÁ - Centro Universitário Ingá.

Rod PR 317, 6114, CEP 87035-510, Maringá-PR. E-mail: prof.francineferreira@uninga.edu.br

#### **RESUMO**

A leucemia é uma propagação neoplásica generalizada ou um acúmulo de células hematopoiéticas, envolvendo ou não o sangue periférico. Na maior parte dos casos, as células leucêmicas extravasam para o sangue, podendo ser vista em grande número. As leucemias são dispostas conforme o tipo celular envolvido e o nível de maturação. Sabe-se que a classificação das leucemias ocorre em duas linhagens sendo elas mieloide e linfóide, desenvolvendo-se de forma aguda ou crônica. O estudo da epidemiologia das leucemias, em específico aqui, a mieloide e linfóide, tem grande importância no desenvolvimento de medidas para o diagnóstico precoce das leucemias, de maneira que através das características do próprio indivíduo e a situação clínica que ele apresenta, já possam ser levadas em consideração para os quadros de leucemia, ocorrendo encaminhamento aos serviços especializados, contribuindo para o aumento da sobrevivência da população. O objetivo geral desse trabalho é avaliar os aspectos epidemiológicos através dos tipos de leucemias. Em Leucemia mieloide tabela 1 diz que a faixa etária mais acometida nos anos avaliados foi entre 40 a 80 anos de idade em homens e mulheres. No entanto na tabela 2 explica que a maior ocorrência está em brancos. Já na Leucemia Linfóide tabela 3 analisou-se que 61-80 anos tem maior número de casos em ambos os sexos. Na tabela 4 foi possível verificar que houve predomínio na raça/cor branca em ambos o sexo. Foi possível analisar que ocorre uma escassez nos estudos epidemiológicos relacionados à leucemia em todo o território nacional.

**PALAVRAS-CHAVE:** Leucemias. Fatores de Risco. Sexo. Faixa Etária e Epidemiologia.

#### **ABSTRACT**

Leukemia is a generalized neoplasm spread or an accumulation of hematopoietic cells, involving or not peripheral blood. In most of cases, the leukemic cells leak out into the blood and can be seen in large numbers. Leukemias are arranged

according to the cell type involved and the level of maturation. It is known that the classification of leukemias occurs in two strains that are myeloid and lymphoid, developing acute or chronic. The study of the epidemiology of leukemias, specific here to myeloid and lymphoid, has great importance in the development of measures for the early diagnosis of leukemias, so that through the characteristics of the individual and the clinical situation that he presents, can already be taken for situations of leukemia, with referral to specialized services, contributing to the increase of the population's survival. The general objective of this research is to evaluate the epidemiological aspects through the types of leukemias. In myeloid leukemia Table 1 says that the age group most affected in the evaluated years was between 40 and 80 years of age in men and women. However, Table 2 explains that the highest occurrence is in White people. Already in the Lymphoid Leukemia table 3 it was analyzed that 61-80 years has a greater number of cases in both sexes. In table 4 it was possible to verify that there was predominance in breed / white color in both sexes. It was possible to analyze that there is a scarcity in epidemiological studies related to leukemia in the whole national territory.

**KEYWORDS:** Leukemias. Risk Factors. Sexes. Age Group and Epidemiology.

## INTRODUÇÃO

A leucemia é uma propagação neoplásica generalizada ou um acúmulo de células hematopoiéticas, envolvendo ou não o sangue periférico. Na maior parte dos casos, as células leucêmicas extravasam para o sangue, podendo ser vista em grande número. As leucemias são dispostas conforme o tipo celular envolvido e o nível de maturação das células (SILVA, 2006). Sabe-se que a classificação das leucemias ocorre em duas linhagens sendo elas mieloide e linfóide, desenvolvendo-se de forma aguda ou crônica (GUIMARÃES, 2015).

De acordo com Guimarães (2015) a Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é o tipo de leucemia mais comum em adultos. Caracteriza-se como uma doença maligna localizada na medula óssea, onde os mieloblastos terão uma expansão, tendo um acúmulo e suprimento da atividade hematopoiética normal. A consequência dessa produção anormal das células da medula óssea é que, ocorre uma insuficiência hematopoiética (trombocitopenia, granulocitopenia ou anemia). Além do mais, é uma neoplasia hematológica heterogênea, na qual impacta um enorme desafio para o diagnóstico terapêutico (BITTENCOURT, 2003).

No caso da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é caracterizada como doença mieloproliferativa clonal das células pluripotentes da medula óssea. Sendo resultado de uma série de mutações em uma determinada célula progenitora, causando um descontrole do crescimento, diferenciação e de apoptose, obtendo uma mudança maligna (NARDINELLI, 2008).

Por meio de estudos apresentados por Farias (2004) a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é descrita como uma doença maligna das células linfóides indiferenciadas (linfoblastos) encontradas com um número grande na medula óssea, no timo e nos gânglios linfáticos. Ocorre o acúmulo de linfoblastos em diversas etapas da maturação, pois ambos sustentam sua competência de multiplicação e a diferenciação não ocorre para formas maduras e normais.

A leucemia Linfocítica crônica (LLC) apresenta características marcantes diferenciando-a dos outros tipos de leucemias, sendo uma neoplasia do sistema

linfo-hematopoético, caracterizada pelo acúmulo de linfócitos pequenos de aspecto maduro no sangue periférico (FERRARINI; CHIORAZZI, 2004; YAMAMOTO; FIGUEIREDO, 2005).

O diagnóstico é realizado por meio de análises morfológicas e cito químicas do sangue periférico e da medula óssea, além disso, a imunofenotipagem pode ser feita por meio de amostra da medula óssea, sangue periférico ou biópsia da medula óssea. Quando o paciente apresenta sintomas neurológicos ou para casos que ocorra o aparecimento dos blastos no sangue periférico é realizada uma punção lombar. A análise citogenética é realizada com uma amostra da medula e por fim, o marcador molecular que utiliza amostras do sangue periférico e medula óssea (CONDUTAS DO INCA, 2002; SILVA, 2009; SILVA, 2013).

O estudo da epidemiologia das leucemias tem grande importância no desenvolvimento de medidas para o diagnóstico precoce das mesmas, de maneira que através das características do próprio indivíduo e a situação clínica que ele apresenta ocorra encaminhamento aos serviços especializados de forma mais eficiente e rápida, contribuindo para o aumento da sobrevivência da população (BARBOSA et al., 2015; NASRALLA, 2008; YAMAMOTO; FIGUEIREDO, 2005). Assim, o objetivo do trabalho foi avaliar os aspectos epidemiológicos das diferentes classificações de leucemias, determinando as características e fatores de risco relacionados ao indivíduo.

## **METODOLOGIA**

Foi realizada uma revisão bibliográfica com intuito de avaliar características demográficas da população. E a fim, de revisar a complementação dos dados obtidos foi feita pesquisas de revisão nas bases de dados como PubMed, Scielo, Lilacs, ScienceDirect e Google acadêmico. Foram selecionados artigos publicados entre 1985 a 2018. Ressaltando que foram utilizadas evidências clássicas. As palavras-chave utilizadas na busca dos bancos de dados foram: Leucemias, fatores de risco, sexo, faixa etária e epidemiologia.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **LEUCEMIA**

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), a estimativa de casos novos de leucemia para o ano de 2018 e 2019 no Brasil foi de 5.940 casos em homens e 4.860 em mulheres para cada biênio (INCA, 2017). Já nos dados cadastrados entre os anos de 2014 e 2015 na base de dados oficiais do INCA demonstrou ter 140 casos de leucemias no país, 70 casos de leucemia mieloide e 70 indivíduos com leucemia linfóide. Moraes (2017) relata ter encontrado 7.807 casos de leucemia no Brasil, entre 2007 a 2011, obtendo uma média anual de 1.951 casos. É possível visualizar que esse dado se mostra superior em relação aos encontrados no INCA, visto que a qualidade das informações depende do registro e do ano (SILVA, 2009). Oliveira (2017), afirma que o registro incompleto de diversos prontuários e ausência de informações impossibilitaram a identificação dos dados e o desenvolvimento de novas políticas públicas de saúde.

Os fatores de risco representados para leucemias no geral são os produtos químicos como benzeno, hidrocarbonetos, pesticidas, formaldeído, radiação ionizante, tabagismo, drogas ilícitas, álcool, fumaça, gasolina, entre outros. Levando em consideração que, quanto mais contato com esses fatores o indivíduo tiver, maior a probabilidade de desenvolver leucemia (BELSON; KINGSLEY; HOLMES, 2006; SIEGEL; JEMAL, 2015).

## LEUCEMIA MIELOIDE

As leucemias mieloides são classificadas como aguda e crônica. A LMA e LMC são consideradas como doenças malignas da medula óssea tendo um acúmulo e suprimento da atividade hematopoiética normal (FERRARA, 2004). Essas células malignas no geral são da linhagem granulocítica, porém podem ter predomínio de blastos eritróides ou megacariócitos (GODOY, 2011; KOLITZ, 2008; SCHUMACHER et al., 2002).

A leucemia mieloide aguda (LMA) desenvolve-se de forma rápida sendo rara em crianças, e as ocorrências que aparecem são devido às anormalidades cromossômicas recorrentes (GREAVES; WIEMELS, 2003.; METAYER et al., 2013). Barboza (2000) relata que na LMC ocorre uma mutação adquirida afetando a célula-tronco hematopoiética. Diferencia-se fisiopatologicamente de outras leucemias pela presença de um “cariótipo marcador” em 90% dos pacientes, o cromossomo Philadelphia (Ph) é resultado de uma translocação que envolve os cromossomos 9 e 22, originando um gene quimérico BCR/ABL.

A Tabela 1 demonstra o número de casos de leucemia mieloide cadastrados no banco de dados do INCA no ano de 2014 e 2015. Nos anos citados anteriormente apresentou-se 70 pacientes cadastrados, sendo 42 do sexo masculino e 28 do sexo feminino. A faixa etária mais acometida nos anos avaliados foi entre 40 a 80 anos de idade em homens e mulheres. Esses dados que corroboram com Smith et al. (2011) demonstram que a leucemia mieloide acomete mais pessoas na vida adulta, equivalente a 90%.

**Tabela 1** - Número de casos de Leucemia Mieloide registrados nos anos de 2014 e 2015, por sexo segundo faixa etária.

<b>Faixa Etária</b>	<b>Masculino</b>	<b>Feminino</b>
00 - 20	6	3
21 - 40	7	4
40 - 60	11	12
61 - 80	14	8
>80	4	1
<b>TOTAL</b>	<b>42</b>	<b>28</b>

**Fonte:** Registros de Base Populacional MS/INCA/Divisão de Vigilância e Análise de Situação.

Estudos relatam que homens fumam mais que mulheres apresentando uma relação com um risco aumentado de desenvolver leucemia, pois o cigarro apresenta diversos produtos químicos que aceleram o desenvolvimento carcinogênico. As diferenças nos dados, possivelmente se relacionam com os

hábitos que o indivíduo tem e não com o sexo (ESTEY; DOHNER, 2006; UGAI et al., 2017).

Com base na Tabela 2 os resultados demonstram que o maior predomínio está na raça/cor branca, em seguida a parda e por último em negro. Os indivíduos brancos correspondem 34,52% (N= 14,5), os pardos formam 28,57% (N= 12), já os negros representam 3,58% (N= 1,5) e por fim evidenciam-se casos onde os pacientes não informaram a raça/cor equivalendo a 33,33% (N=14). No estudo de Patel et al. (2012), onde utilizaram os dados no Instituto Nacional de Câncer, Vigilância, epidemiologia e programa de resultados, onde obteve-se uma maior proporção em pessoas brancas com ambas as classificações da doença (73,6% de LMA e 54,2/5% de LLA).

**Tabela 2** - Número de casos de Leucemia mieloide registrados nos anos de 2014 e 2015, por raça/cor.

RAÇA/ COR				
BRANCO	PARDA	PRETA	SEM INFORMAÇÃO	TOTAL
14,5	12	1,5	14	42

**Fonte:** Registros de Base Populacional MS/INCA/Divisão de Vigilância e Análise de Situação.

Em estudo realizado por Hossain e Xie (2015) foi possível observar que os fatores de risco aumentam a chance de desenvolvimento de leucemia mieloide como exposição à radiação, região geográfica e nível de pobreza. E entre esses fatores podem ser citados a exposição à radiação, vírus e produtos químicos que também interfere nas chances do desenvolvimento da leucemia mieloide (DESCHLER; LUBBERT, 2006; HOSSAIN; XIE, 2015; POGODA et al., 2002).

## LEUCEMIA LINFOIDE

A leucemia linfóide é caracterizada como uma doença maligna que procede das células linfóides indiferenciadas, apresentando-se em grande número na medula óssea (FARIAS; CASTRO, 2004). No estudo realizado por Pedrosa e Lins (2002); Pui e Evans (2006) demonstram que na LLA apresenta ocorrência maior em crianças de 2 a 5 anos mostrando ser o mais frequente nos cânceres infantis. Já a leucemia linfocítica crônica (LLC) ocorre em pessoas com idade mais avançada, sendo raro o acometimento abaixo dos 30 anos e sua ocorrência muda de acordo com a etnia do paciente (YAMAMOTO; FIGUEIREDO, 2005).

Estudos de Greaves (2005; 2006), relatam que no início da vida ou até mesmo na vida intrauterina podem ocorrer translocações associadas à LLA, porém em alguns subtipos de LLA é necessário que ocorra um novo evento mutagênico para que tenha o desenvolvimento. Pui e Evans (2006); Rodrigues (2012); Vardiman et al. (2009), relatam que na leucemia linfóide sendo esta precursora de células B, apresentam hiperdiploidia, abordando que quando apresentados 20% de linfoblastos na medula óssea e não há evidências de massa extra medular é correlacionado com diversas anormalidades genéticas recorrentes como as t(11q23), t(12; 21) gene de fusão TEL-AML1 responsável

por 10% dos casos adultos, t(5; 14), t(1; 19), apresentando um diagnóstico como leucemia linfóide. Farias e Castro (2004) apontam que no cromossomo Philadelphia (Ph) t(9; 22) com fusão BCR-ABL é codificada uma proteína quimérica com atividade tirosinaquinase muito elevada apresentando um resultado de proliferação celular e leucemogênese, aumentando conforme a idade, logo, em adultos apresenta-se 50% em pacientes com mais de 50 anos.

O levantamento de dados realizado através da base de dados do INCA nos anos de 2014 e 2015 está representado na Tabela 3. Foi possível avaliar através dos dados que em 70 casos de leucemia linfóide, 32 eram do sexo masculino e 38 do feminino, com o maior número de casos entre 61-80 anos, em ambos os sexos.

**Tabela 3** - Número de casos de Leucemia Linfóide registrados nos anos de 2014 e 2015, por sexo segundo a faixa etária.

<b>Faixa Etária</b>	<b>Masculino</b>	<b>Feminino</b>
00 – 20	12	9
21 – 40	3	7
40 – 60	6	10
61 – 80	10	12
>80	1	0
<b>TOTAL</b>	<b>32</b>	<b>38</b>

**Fonte:** Registros de Base Populacional MS/INCA/Divisão de Vigilância e Análise de Situação.

A Tabela 4 informa os dados para leucemia linfóide de acordo com a raça/cor, verificando que a raça/cor mais acometida é a parda e em seguida a branca, não havendo diferenças significativas, assim temos a raça/cor parda 40% (N=28) indivíduos. Já em brancos nota-se a representação em 35,71% (N=25). Tendo como resultado da raça/cor negra um baixo valor de prevalência, apresentando 1,42% (N=1). E ainda assim, houveram pessoas sem identificação sobre a raça/cor, obtendo como dados 22,85% (N=16).

Silva (2000) analisou que de acordo com o aspecto raça/cor foi visto que dos 143 indivíduos onde 98,6% eram da cor branca e 2 correspondem a 1,4% na cor negra. No entanto, na última década não observaram diferenças significativas com relação à cor negra e branca. Mais o estudo de Macdougall (1985) mostra que a média de sobrevivência dos negros corresponde a 9,7 meses, já nos brancos equivale há 11,4 meses.

**Tabela 4** - Número de casos de Leucemia linfóide registrados nos anos de 2014 e 2015, por raça/cor.

<b>RAÇA/ COR</b>				
<b>BRANCO</b>	<b>PARDA</b>	<b>PRETA</b>	<b>SEM INFORMAÇÃO</b>	<b>TOTAL</b>
25	28	1	16	70

**Fonte:** Registros de Base Populacional MS/INCA/Divisão de Vigilância e Análise de Situação.

Azevedo-Silva, Camargo e Pombo de Oliveira (2010); Belson, Kingsley e Holmes (2007); Chagas, Guimarães e Boccolini, (2013); Farias (2010); Khalade

(2010) concordam que os fatores de risco mais relevantes para o desenvolvimento da leucemia linfóide são radiação ionizante, produtos químicos como pesticida, hidrocarboneto, exposição ao benzeno, álcool, uso de tabaco e drogas ilícitas, ingestão de álcool, fatores genéticos e infecciosos. No estudo de Farias (2010) relatou-se que estão sendo realizadas pesquisas em ampla escala nos EUA e Inglaterra para avaliar se os fatores de risco como exposição a químicos, vírus, bactérias, ou radiação ionizante interfere no desenvolvimento da leucemia linfóide.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A faixa etária mais acometida na leucemia mieloide foi de 40-80 anos em ambos os sexos, a leucemia linfóide acomete, tanto crianças de 00-10 anos como adultos de 61-80 anos, não havendo valores relevantes de acordo com sexo. Nos aspectos de raça/cor houve mais registros de brancos e pardos em ambas as leucemias, já os negros têm uma baixa porcentagem de casos.

Em busca de justificar as informações encontradas na base de dados oficiais do Instituto Nacional do Câncer (INCA), demonstrou-se uma falta de distribuição dos dados no sistema, com isso foi possível analisar que ocorre uma escassez nos estudos epidemiológicos relacionados à leucemia em todo o território nacional. Sendo assim, outros estudos revelam haver um número muito maior de casos, outro ponto justificável ocorre pela ausência de informações pessoais para cadastro, impossibilitando que o pesquisador encontre tais casos. A epidemiologia tem grande importância no desenvolvimento de métodos de avaliação específicos no intuito de obter um diagnóstico precoce das leucemias.

## REFERÊNCIAS

AZEVEDO-SILVA, F.; CAMARGO, B.; POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S. Implications of infectious diseases and the adrenal hypothesis for the etiology of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Braz J Med Biol Res**, v. 43, n. 3, p. 226-9, Mar. 2010. ISSN 0100-879x.

BARBOSA, S. F. D. C. et al. Aspectos epidemiológicos dos casos de leucemia e linfomas em jovens e adultos atendidos em hospital de referência para câncer em Belém, Estado do Pará, Amazônia, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 6, p. 43-50, 2015. ISSN 2176-6223. Disponível em: <[http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2176-62232015000300006&nrm=iso](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232015000300006&nrm=iso)>.

BARBOZA, L. P. et al. Análise dos transcritos da translocação t(9;22) em Leucemia Mieloide Crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 22, p. 89-98, 2000. ISSN 1516-8484. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842000000200005&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842000000200005&nrm=iso)>.

BELSON, M.; KINGSLEY, B.; HOLMES, A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. **Environmental health perspectives**, v. 115, n. 1, p. 138-145, 2007. ISSN 0091-6765. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17366834>>.

BITTENCOURT, R. et al. Leucemia Mieloide Aguda: perfil de duas décadas do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas de Porto Alegre - RS. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 25, p. 17-24, 2003. ISSN 1516-8484. Disponível em: <  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842003000100004&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842003000100004&nrm=iso) >.

CHAGAS, C. C.; GUIMARÃES, R. M.; BOCCOLINI, P. M. M. Câncer relacionado ao trabalho: uma revisão sistemática. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 21, p. 209-223, 2013. ISSN 1414-462X. Disponível em: <  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1414-462X2013000200017&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2013000200017&nrm=iso) >.

CONDUTAS DO INCA/MS. Leucemia Mieloide Aguda em Adultos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2002.

DESCHLER, B.; LUBBERT, M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. **Cancer**, v. 107, n. 9, p. 2099-107, Nov 1 2006. ISSN 0008-543X.

ESTEY, E.; DOHNER, H. Acute myeloid leukaemia. **Lancet**, v. 368, n. 9550, p. 1894-907, Nov 25 2006. ISSN 0140-6736.

FARIAS, M. G. **Caracterização molecular e imunofenotípica de 35 casos de leucemia linfóide aguda pediátrica**. 2010. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

FARIAS, M. G.; CASTRO, S. M. D. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, p. 91-98, 2004. ISSN 1676-2444. Disponível em: <  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-24442004000200008&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442004000200008&nrm=iso) >.

FERRARA, F. Unanswered questions in acute myeloid leukaemia. **The lancet oncology**, v. 5, n. 7, p. 443-450, 2004.

FERRARINI, M.; CHIORAZZI, N. Recent advances in the molecular biology and immunobiology of chronic lymphocytic leukemia. **Seminars in hematology**, v. 41, n. 3, p. 207-223, 2004.

GODOY, C. R. T. **Genes hSecurina e VEGF e células endoteliais circulantes como marcadores de angiogênese em portadores de leucemia mieloide crônica**. 2001. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2011.

GREAVES, M. F.; WIEMELS, J. Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. **Nat Rev Cancer**, v. 3, n. 9, p. 639-49, Sept. 2003. ISSN 1474-175X.

GREAVES, M. In utero origins of childhood leukaemia. **Early Hum Dev**, v. 81, n.



1, p. 123-9, Jan 2005. ISSN 0378-3782.

GREAVES, M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. **Nat Rev Cancer**, v. 6, n. 3, p. 193-203, Mar 2006. ISSN 1474-175X.

GUIMARÃES, L. O. **Caracterização de subpopulações de Leucemia Mieloide Aguda portadora do rearranjo MLL quanto à resposta diferencial ao tratamento em longo prazo com Citarabina**. 2015. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2015.

HAMERSCHLAK, N. Leucemia: fatores prognósticos e genética. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 4, 2008.

HOSSAIN, M. J.; XIE, L. Sex disparity in childhood and young adult acute myeloid leukemia (AML) survival: Evidence from US population data. **Cancer Epidemiol**, v. 39, n. 6, p. 892-900, Dec 2015. ISSN 1877-7821.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil: Coordenação de Prevenção e Vigilância**. Rio de Janeiro: INCA, 2017. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/> Acesso em: 15 de jun. 2018.

KHALADE, A. et al. Exposure to benzene at work and the risk of leukemia: a systematic review and meta-analysis. **Environ Health**, v. 9, p. 31, Jun 28 2010. ISSN 1476-069x.

KOLITZ, J. E. Acute leukemias in adults. **Disease-a-month: DM**, v. 54, n. 4, p. 226, 2008.

MACDOUGALL, L. G. Acute childhood leukaemia in Johannesburg. **Leuk Res**, v. 9, n. 6, p. 765-7, 1985. ISSN 0145-2126.

METAYER, C. et al. Tobacco smoke exposure and the risk of childhood acute lymphoblastic and myeloid leukemias by cytogenetic subtype. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 22, n. 9, p. 1600-11, Sept. 2013. ISSN 1055-9965.

MORAES, E. S. et al. Análise de indivíduos com leucemia: limitações do sistema de vigilância de câncer. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, p. 3321-3332, 2017. ISSN 1413-8123. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232017021003321&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232017021003321&nrm=iso) >.

NARDINELLI, L. **Acompanhamento molecular de pacientes com leucemia mieloide crônica tratados com mesilato de imatinibe e avaliação dos mecanismos de resistência ao tratamento: mutação do gene BCR-ABL e expressão dos genes MDR1 e BCRP**. 2008. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2008.

NASRALLA, F. D. **Avaliação Do Dano De DNA Causado Por Drogas Antineoplásicas E Outros Fatores Ambientais Em Pacientes Com**

**Leucemia.** 2008. Dissertação (Mestrado em qualidade ambiental) – Programa de Pós-Graduação em Gestão Tecnológica, Centro Universitário Feevale, Novo Hamburgo, 2008.

OLIVEIRA, T. F. Perfil clínico epidemiológico de pacientes com leucemia aguda de um hospital público do Distrito Federal. **Revista de Enfermagem da FACIPLAC**, v. 2, n. 3, 2017. ISSN 2526-6098.

PATEL, M. I. et al. Understanding disparities in leukemia: a national study. **Cancer Causes Control**, v. 23, n. 11, p. 1831-7, Nov 2012. ISSN 0957-5243.

PEDROSA, F.; LINS, M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 2, p. 63-68, 2002. ISSN 1519-3829. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1519-38292002000100010&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292002000100010&nrm=iso) >.

POGODA, J. M. et al. Smoking and risk of acute myeloid leukemia: results from a Los Angeles County case-control study. **Am J Epidemiol**, v. 155, n. 6, p. 546-53, Mar 15 2002. ISSN 0002-9262.

PUI, C. H.; EVANS, W. E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. **N Engl J Med**, v. 354, n. 2, p. 166-78, Jan 12 2006. ISSN 0028-4793.

RODRIGUES, S. S. **Análise retrospectiva das características clínicas e laboratoriais dos pacientes portadores de leucemias agudas tratados no serviço de hematologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre 2006 e 2010.** 2012. Monografia apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Residência Integrada Multiprofissional em Saúde. Florianópolis, 2012.

SCHUMACHER, H. R. et al. Acute leukemia. **Clinics in laboratory medicine**, v. 22, n. 1, p. 153-192, 2002. ISSN 0272-2712.

SIEGEL, R.; JEMAL, A. Cancer facts & figures 2015. **American Cancer Society Cancer Facts & Figures**, 2015.

SILVA, D. B.; POVALUK, P. Epidemiologia das leucemias em crianças de um Centro de Referência Estadual. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 29, n. 1-4, 2000.

SILVA, E. F. D. et al. Prevalência de morbidades e sintomas em idosos: um estudo comparativo entre zonas rural e urbana. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, p. 1029-1040, 2013. ISSN 1413-8123. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232013000400016&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232013000400016&nrm=iso) >.

SILVA, F. A. Avaliação epidemiológica das leucemias linfoblásticas em crianças brasileiras e implicação de infecções na sua patogênese. **Rio de Janeiro (RJ): Instituto Nacional de Câncer**, 2009.

SILVA, G. C. D. et al. Diagnóstico laboratorial das leucemias mieloides agudas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, p. 77-84, 2006. ISSN 1676-2444. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-24442006000200004&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442006000200004&nrm=iso) >.

SMITH, A. et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. **Br J Cancer**, v. 105, n. 11, p. 1684-92, Nov 22 2011. ISSN 0007-0920.

UGAI, T. et al. Smoking and subsequent risk of leukemia in Japan: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. **J Epidemiol**, v. 27, n. 7, p. 305-310, Jul 2017. ISSN 0917-5040.

VARDIMAN, J. W. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. **Blood**, v. 114, n. 5, p. 937-51, Jul 30 2009. ISSN 0006-4971.

YAMAMOTO, M.; FIGUEIREDO, V. L. P. Epidemiologia da leucemia linfocítica crônica e leucemia linfocítica crônica familiar. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 27, p. 229-232, 2005. ISSN 1516-8484. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842005000400002&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842005000400002&nrm=iso) >.