

AVALIAÇÃO DOS FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS NA PREDISPOSIÇÃO A LEUCEMIA INFANTIL – UMA REVISÃO DE LITERATURA

EVALUATION OF GENETIC AND ENVIRONMENTAL FACTORS IN PREDISPOSITION TO CHILDHOOD LEUKEMIA - A LITERATURE REVIEW

Flávia Maria Teixeira de Lima¹

RESUMO: A leucemia infantil é uma doença multifatorial influenciada por fatores genéticos e ambientais. A análise genética revela predisposição em certos indivíduos, destacando mutações genéticas como fatores de risco significativos. Além disso, exposições ambientais, como radiação e produtos químicos, também estão associadas às causas desta doença. A combinação desses fatores pode desencadear a leucemia infantil, representando um desafio significativo para a saúde pública. O presente projeto investiga a relação gene-ambiente através da análise de artigos científicos, explorando estudos epidemiológicos, associação genômica, exposição ambiental e revisões sistemáticas. Foram utilizadas bases de dados como PubMed, Scielo e Google Scholar, utilizando palavras-chave como: leucemia infantil, fatores genéticos, fatores ambientais e interações gene-ambiente. Os resultados oferecem uma visão abrangente da contribuição relativa desses fatores no desenvolvimento da leucemia infantil, discutindo também os mecanismos biológicos subjacentes às interações gene-ambiente e suas implicações clínicas e de saúde pública. Compreender melhor essas influências pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes para mitigar o impacto da leucemia infantil.

6574

Palavras-chave: Leucemia infantil. Fatores Genéticos. Fatores Ambientais. Relação Gene-ambiente. Saúde Pública.

ABSTRACT: Childhood leukemia is a multifactorial disease influenced by genetic and environmental factors. Genetic analysis reveals predisposition in certain individuals, highlighting genetic mutations as significant risk factors. Additionally, environmental exposures such as radiation and chemicals are also associated with the causes of this disease. The combination of these factors can trigger childhood leukemia, posing a significant challenge to public health. This study investigates the gene-environment relationship through the analysis of scientific articles, exploring epidemiological studies, genomic association, environmental exposure, and systematic reviews. Databases such as PubMed, Scielo, and Google Scholar were used, employing keywords such as childhood leukemia, genetic factors, environmental factors, and gene-environment interactions. The results provide a comprehensive view of the relative contribution of these factors to the development of childhood leukemia, also discussing the underlying biological mechanisms of gene-environment interactions and their clinical and public health implications. Better understanding of these influences can contribute to the development of more effective preventive and therapeutic strategies to mitigate the impact of childhood leukemia.

Keywords: Childhood leukemia. Genetic factors. Environmental factors. Gene-environment relationship. Public health.

¹ Faculdade Metropolitanas Unidas. FMU.

I. INTRODUÇÃO

A leucemia representa a neoplasia maligna mais prevalente entre as crianças, sendo responsável por uma significativa proporção dos casos de câncer infantil. Este tipo de câncer é caracterizado pela proliferação descontrolada de células hematopoiéticas imaturas originárias da medula óssea. As principais variantes são a leucemia linfoblástica aguda (LLA) e a leucemia mieloide aguda (LMA). Apesar dos avanços em pesquisa e tratamento, que elevaram as taxas de sobrevivência a até 90% em determinados casos, a leucemia continua sendo a principal causa de mortalidade entre crianças com câncer, destacando a necessidade urgente de mais pesquisas e terapias inovadoras¹.

Tanto os fatores genéticos quanto os ambientais contribuem para a predisposição à leucemia infantil. Alterações genéticas, sejam hereditárias ou adquiridas, desempenham um papel crucial, onde variações genéticas específicas estão associadas a um risco aumentado de leucemia agressiva².

Paralelamente, fatores ambientais, como a exposição a substâncias químicas, radiação ionizante e certas infecções virais durante a gestação ou infância, também elevam a probabilidade de desenvolvimento da leucemia. A hipótese da "infecção tardia" sugere que a falta de exposição precoce a agentes patogênicos pode resultar em respostas imunológicas anormais, aumentando o risco de leucemia. A complexidade surge da interação entre predisposições genéticas e exposições ambientais, onde certos produtos químicos podem ter um efeito exacerbado em crianças com variações genéticas específicas³.

A identificação de crianças em situação de vulnerabilidade através de exames genéticos e o controle ambiental pode auxiliar na prevenção e no diagnóstico precoce da leucemia. Compreender as alterações genéticas individuais de cada paciente permite a personalização dos tratamentos, aumentando a eficácia e reduzindo os efeitos adversos⁴.

A análise dos fatores ambientais e genéticos na susceptibilidade à leucemia infantil constitui um campo interdisciplinar essencial, com potencial para avanços significativos na compreensão, prevenção e tratamento da doença. As informações obtidas a partir dessas pesquisas podem salvar vidas, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e orientar políticas públicas de saúde mais eficazes. Portanto, a abordagem científica deste tema é fundamental, dado o potencial de novas descobertas que uma análise aprofundada, investimento em pesquisas e discussões sobre o assunto podem proporcionar futuramente.

2. MÉTODO

Este artigo tem como objetivo investigar e analisar criticamente a relação entre os fatores genéticos e ambientais na etiologia da leucemia infantil, por meio de uma análise aprofundada de artigos científicos recentes buscando compreender como os fatores genéticos e ambientais interagem e contribuem para o desenvolvimento desta doença em crianças. Além disso, visa-se identificar lacunas de conhecimento e áreas de pesquisa que necessitam de mais investigação para melhorar a compreensão dos mecanismos subjacentes à leucemia infantil.

Os critérios de inclusão são estudos epidemiológicos, estudos de associação genômica, estudos de exposição ambiental e revisões sistemáticas publicadas nos últimos dez anos, excluindo estudos com amostras pequenas, relatos de casos e estudos sem revisão por pares.

O presente projeto deu-se por meio de uma busca abrangente na literatura científica utilizando bases de dados como PubMed, Scielo e Google Scholar. Os termos de pesquisa incluem combinações de palavras-chave relacionadas à leucemia infantil, fatores genéticos, fatores ambientais e interações gene-ambiente. Os achados são integrados para fornecer uma visão abrangente da contribuição relativa de fatores genéticos e ambientais no desenvolvimento da leucemia infantil. Serão discutidos os mecanismos biológicos subjacentes às interações gene-ambiente e as implicações clínicas e de saúde pública dessas descobertas.

6576

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A leucemia é o tipo mais prevalente de câncer maligno em crianças pequenas, representando aproximadamente 30% de todos os casos de câncer infantil em jovens adultos. A doença é caracterizada pelo desenvolvimento desenfreado de células sanguíneas imaturas, originadas da medula óssea. As formas mais comuns de leucemia são a leucemia linfoblástica aguda e a leucemia mieloide aguda, sendo que a LLA corresponde a cerca de 75% dos casos de leucemia infantil⁵.

Em crianças, os sintomas da leucemia podem variar amplamente, incluindo cansaço, anemia, febre persistente, maior suscetibilidade a infecções, tendência a hematomas, dores ósseas e articulares, além de inchaço dos gânglios linfáticos, fígado e baço. O diagnóstico é confirmado por meio de exames laboratoriais como hemograma completo (HC), aspiração e biópsia de medula óssea, e análise de cariótipo⁶.

Os índices de sobrevivência da leucemia infantil aumentaram significativamente devido aos avanços na pesquisa e nos tratamentos. Há apenas uma década, menos de 10% das crianças

com leucemia sobreviviam. Hoje, devido a melhorias em terapias e protocolos de tratamento, a taxa de sobrevivência pode chegar a 90% em certas categorias. No entanto, a leucemia ainda é a principal causa de morte entre crianças afetadas, ressaltando a necessidade contínua de estudos e novos tratamentos⁷.

Os sintomas da leucemia infantil são pouco específicos, dificultando a distinção de outras condições comuns na infância, como febre, fadiga, palidez e propensão a hematomas. A detecção precoce é desafiadora, exigindo uma avaliação médica detalhada e exames laboratoriais precisos. O tratamento da leucemia infantil geralmente envolve quimioterapia, radioterapia e, ocasionalmente, transplante de medula óssea. A escolha do tratamento depende de vários fatores, como o tipo e a classificação da leucemia, além da resposta inicial do paciente à terapia⁸.

Condições genéticas como síndrome de Down, síndrome de Li-Fraumeni e neurofibromatose tipo 1 aumentam a probabilidade de desenvolver leucemia. Pesquisas identificaram que polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) podem influenciar genes relacionados ao ciclo celular, apoptose e reparação do DNA⁹.

A exposição a certos produtos químicos, radiação e infecções durante a gravidez ou infância pode elevar o risco de desenvolver leucemia. A exposição à radiação ionizante, como radioterapia e acidentes nucleares, é um fator de risco bem documentado para leucemia. Substâncias químicas industriais, como pesticidas e benzeno, também estão associadas ao desenvolvimento de leucemia infantil. Crianças com pais frequentemente expostos a essas substâncias químicas apresentam um risco aumentado (Novais, 2019).

6577

Algumas teorias sugerem que infecções virais na infância podem desencadear leucemia em crianças geneticamente predispostas. A teoria da "infecção tardia" propõe que a falta de exposição precoce a agentes infecciosos pode resultar em respostas imunológicas atípicas, aumentando o risco de leucemia mais tarde (Wanderley, Melo e Ramos, 2019).

A predisposição genética pode ser modulada por fatores ambientais, e vice-versa. Estudos indicam que o risco de leucemia aumenta quando predisposições genéticas específicas são combinadas com exposições ambientais. Por exemplo, certos produtos químicos podem ser mais propensos a causar leucemia em crianças com variações genéticas específicas (Sousa, 2023).

Identificar crianças vulneráveis pode ajudar na prevenção, reduzindo a exposição a fatores ambientais prejudiciais e proporcionando acompanhamento clínico rigoroso. Testes genéticos podem identificar crianças com alto risco de desenvolver leucemia, permitindo intervenções precoces para prevenir a doença. Compreender as alterações genéticas únicas de

cada paciente pode auxiliar na seleção de terapias apropriadas, melhorando os resultados e reduzindo os efeitos (Souza, 2013).

3.1 Um conceito geral da leucemia infantil

A leucemia infantil é um tipo de câncer que compromete os glóbulos brancos, células fundamentais para a defesa do organismo. Representa a forma mais comum de câncer pediátrico e pode ser classificada em diferentes tipos, de acordo com a célula de origem e as características moleculares da doença. A leucemia é um câncer dos tecidos hematopoiéticos, incluindo a medula óssea e o sistema linfático. Em crianças, essa doença se manifesta de formas variadas, sendo majoritariamente classificada em dois grandes tipos: leucemia linfoblástica aguda e leucemia mieloide aguda (Herkert, Pinto e Cardoso, 2022).

A LLA é o tipo mais prevalente de leucemia em crianças, correspondendo a aproximadamente 75% dos casos. Nesta condição, a medula óssea produz linfoblastos, um tipo de glóbulo branco imaturo, de maneira descontrolada. Esses linfoblastos não funcionam adequadamente e se acumulam na medula óssea, prejudicando a produção normal de células sanguíneas. A LLA é subdividida com base nas características moleculares e imunológicas das células cancerosas. O subtipo mais comum é a LLA de células B, onde as células B imaturas proliferam de maneira descontrolada, enquanto a LLA de células T, menos comum, afeta as células T imaturas (Pinheiro, 2018).

6578

Por outro lado, a LMA representa cerca de 20% dos casos de leucemia infantil. Caracteriza-se pela produção excessiva de mieloblastos, outro tipo de glóbulo branco imaturo, que se acumulam na medula óssea e interferem na produção normal de células sanguíneas. A LMA pode ser subdividida com base nas características específicas das células cancerosas, incluindo mutações genéticas, como a translocação entre os cromossomos 8 e 21. Um subtipo específico, a leucemia promielocítica aguda, é identificado pela presença de promielócitos anormais e uma translocação entre os cromossomos 15 e 17 (Shinzato, *et al*, 2020).

Embora rara, a leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) é uma forma de leucemia que afeta predominantemente crianças pequenas. Caracteriza-se pela proliferação de monócitos e mieloblastos, apresentando um quadro clínico e biológico distinto, frequentemente associado a síndromes genéticas, como a neurofibromatose tipo 1 (Prazeres, Dantas, *et al*, 2017).

3.2 Diagnósticos e tratamentos

Os primeiros sinais de leucemia frequentemente são detectados em exames de sangue, que podem revelar anormalidades como anemia, trombocitopenia (redução no número de plaquetas) e leucocitose ou leucopenia (aumento ou diminuição dos glóbulos brancos). Para confirmar o diagnóstico, é realizada uma biópsia da medula óssea, procedimento que envolve a coleta de uma pequena quantidade de medula óssea, geralmente do osso do quadril, para exame microscópico (Santos, et al, 2022).

Exames de imagem, como radiografias, tomografias computadorizadas (TC) e ressonâncias magnéticas (RM), são empregados para detectar a presença de leucemia em outras partes do corpo, incluindo linfonodos e órgãos internos. Testes citogenéticos são utilizados para identificar anormalidades cromossômicas que auxiliam na classificação da leucemia e na previsão da resposta ao tratamento. Adicionalmente, testes moleculares detectam mutações genéticas específicas associadas à doença (Dias, et al, 2019).

A quimioterapia é o tratamento primário para a maioria dos tipos de leucemia infantil, consistindo no uso de medicamentos que eliminam as células cancerígenas ou impedem seu crescimento. O tratamento geralmente é dividido em fases: indução, consolidação e manutenção. Na fase de indução, o objetivo é induzir a remissão eliminando o máximo possível de células leucêmicas. A fase de consolidação visa destruir qualquer célula leucêmica remanescente para prevenir a recidiva. Durante a manutenção, são administradas doses mais baixas de quimioterapia para manter a remissão e prevenir a recorrência (Melo, et al, 2023).

Para alguns tipos de leucemia, especialmente aqueles com mutações específicas, terapias alvo podem ser utilizadas. Um exemplo é o uso de inibidores de tirosina quinase em leucemias associadas ao cromossomo Filadélfia. O Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) pode ser necessário para crianças com leucemia de alto risco ou para aquelas que não respondem adequadamente à quimioterapia. Este procedimento envolve a substituição da medula óssea doente por células-tronco saudáveis de um doador compatível (Franco e Souza, 2024).

A terapia de suporte inclui o tratamento de infecções, controle da dor e administração de transfusões de sangue para tratar os sintomas e melhorar a qualidade de vida da criança durante o tratamento. Recentemente, a imunoterapia, que utiliza o sistema imunológico do próprio paciente para combater o câncer, tem se mostrado promissora em casos específicos. Um

exemplo notável é a terapia com células CAR-T, que modifica as células T do paciente para atacar as células leucêmicas (Carvalho, *et al*, 2023).

3.3 Epidemiologias: no Brasil e no mundo

A incidência de leucemia infantil apresenta variações geográficas significativas. Nos Estados Unidos e na Europa, a taxa de incidência é de aproximadamente 4 a 5 casos por 100.000 crianças por ano. Em contraste, regiões da Ásia, como China e Índia, registraram uma incidência ligeiramente menor, embora tenha sido observada uma elevação notável nas últimas décadas, atribuída às melhorias nos diagnósticos e na notificação dos casos (Sumuano, *et al*, 2020).

Estudos indicam que a incidência de leucemia infantil é ligeiramente superior em meninos comparado às meninas, com uma razão de aproximadamente 1,2:1. A leucemia linfoblástica aguda manifesta um pico de incidência entre 2 e 5 anos de idade, enquanto a leucemia mieloide aguda não exibe uma distribuição etária tão marcada (Weber, *et al*, 2021).

No Brasil, a leucemia infantil é o câncer pediátrico mais prevalente. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), a LLA corresponde a aproximadamente 80% dos casos de leucemia infantil no país, enquanto a LMA representa cerca de 15%. A incidência de leucemia infantil no Brasil é comparável à observada em países desenvolvidos. No entanto, há variações regionais significativas que refletem as diferenças socioeconômicas e o acesso aos cuidados de saúde. As regiões Sul e Sudeste apresentam taxas de incidência ligeiramente mais altas em comparação com as regiões Norte e Nordeste²⁵.

Os fatores de risco para a leucemia infantil no Brasil são semelhantes aos observados globalmente, incluindo fatores genéticos, como síndromes hereditárias (por exemplo, síndrome de Down), e fatores ambientais, como exposição a radiações ionizantes e certos químicos. Estudos sugerem também que infecções virais na infância podem estar associadas a um risco aumentado de leucemia²⁵.

A distribuição da leucemia infantil no Brasil mostra variações regionais marcantes. As regiões Sul e Sudeste tendem a apresentar maiores taxas de incidência, possivelmente devido a melhores sistemas de diagnóstico e notificação. Além disso, diferenças na prevalência de fatores de risco ambientais e genéticos entre as diversas regiões podem influenciar essa distribuição²⁶.

O prognóstico da leucemia infantil no Brasil tem melhorado significativamente nas últimas décadas, graças aos avanços nos tratamentos e na infraestrutura de saúde. No entanto,

ainda existem desafios, especialmente relacionados ao acesso desigual aos cuidados de saúde e à adesão ao tratamento, o que pode afetar negativamente os desfechos em populações mais vulneráveis²⁷.

O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são cruciais para a sobrevivência das crianças com leucemia. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) oferece tratamento gratuito para câncer infantil, incluindo leucemia, o que é um fator positivo. No entanto, desafios persistem em termos de atraso no diagnóstico e desigualdade no acesso ao tratamento especializado, especialmente em regiões mais remotas do país²⁸.

Entre os principais desafios para a gestão da leucemia infantil no Brasil estão as desigualdades no acesso ao diagnóstico precoce e ao tratamento adequado, especialmente em regiões menos desenvolvidas. Há uma necessidade de mais pesquisas focadas em entender os fatores de risco específicos para a população brasileira e desenvolver estratégias de prevenção e tratamento adaptadas às condições locais².

A taxa de sobrevida para leucemia infantil no Brasil tem melhorado significativamente nas últimas décadas devido aos avanços no tratamento. Atualmente, a taxa de sobrevida em cinco anos para crianças com LLA é de cerca de 70-80%, comparável aos índices de países desenvolvidos. No entanto, a taxa de sobrevida para LMA é menor, refletindo a natureza mais agressiva desse tipo de leucemia e a necessidade de tratamentos mais intensivo²⁹.

6581

Os avanços no tratamento da leucemia infantil, especialmente no manejo da LLA, levaram a uma melhora significativa nas taxas de sobrevivência. Nos países desenvolvidos, a taxa de sobrevida em cinco anos para crianças com LLA pode superar 90%. Entretanto, essa taxa é consideravelmente menor em países em desenvolvimento, refletindo desigualdades no acesso a tratamentos de alta qualidade e suporte médico adequado³⁰.

Apesar dos avanços significativos no tratamento, a leucemia infantil continua sendo um desafio significativo em termos de saúde pública. As pesquisas atuais focam em compreender melhor os mecanismos biológicos subjacentes à leucemia e em desenvolver terapias mais eficazes e menos tóxicas. Abordagens emergentes como a imunoterapia, incluindo o uso de células CAR-T, mostram-se promissoras para melhorar os resultados para crianças com leucemia³¹.

3.4 Fatores genéticos, mutações e síndromes predisponentes

Diversos genes foram identificados como associados à leucemia, exercendo influência tanto no desenvolvimento quanto na progressão da doença. A etiologia da leucemia é multifatorial, resultando de uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Entre os fatores genéticos, destacam-se mutações genéticas e síndromes predisponentes, que aumentam significativamente o risco de desenvolvimento da doença. As mutações genéticas frequentemente associadas à leucemia infantil envolvem alterações nos genes reguladores da proliferação e apoptose celular³².

Translocações que envolvem o gene MLL estão associadas a um subtipo agressivo de leucemia, comumente encontrado em lactentes. Estas mutações resultam na formação de proteínas de fusão que desregulam a expressão gênica, levando à proliferação celular descontrolada. O gene MLL, localizado no cromossomo 11q23, é frequentemente rearranjado em leucemias infantis, resultando na fusão com vários parceiros gênicos, o que contribui para o desenvolvimento tanto de leucemia mieloide aguda quanto de leucemia linfoblástica aguda³³.

Por outro lado, a fusão do gene ETV6 no cromossomo 12 com o gene RUNX1 no cromossomo 21 ($t(12;21)(p13;q22)$) é uma das alterações genéticas mais comuns na leucemia linfoblástica aguda infantil. Esta translocação é observada em cerca de 25% dos casos de LLA pediátrica e está associada a um prognóstico relativamente favorável³⁴.

A fusão BCR-ABL1, resultante da translocação $t(9;22)(q34;q11)$, conhecida como cromossomo Filadélfia, é comum em leucemias mieloides crônicas, mas também está presente em aproximadamente 3% das leucemias linfoblásticas agudas infantis³⁵.

PAX5 é um gene que codifica um fator de transcrição essencial para o desenvolvimento das células B. Mutações em PAX5, incluindo deleções, mutações pontuais e fusões gênicas, são frequentemente encontradas na LLA infantil. Essas alterações podem levar à desregulação da diferenciação e proliferação das células B, contribuindo para a leucemogênese³⁶.

IKZF1, que codifica a proteína Ikaros, é outro gene frequentemente mutado na LLA infantil. Deleções e mutações em IKZF1 estão associadas a um prognóstico desfavorável, uma vez que esta proteína desempenha um papel crítico na regulação da proliferação e diferenciação das células linfóides³⁷.

Além das mutações, várias síndromes genéticas são conhecidas por aumentar o risco de leucemia infantil. Crianças com Síndrome de Down têm um risco significativamente maior de desenvolver leucemia, especialmente leucemia megacarioblástica aguda (AMKL) e leucemia

linfoblástica aguda. A Síndrome de Li-Fraumeni, causada por mutações germinativas no gene TP53, também está associada a um aumento do risco de diversos tipos de câncer, incluindo leucemia³⁸.

A compreensão das mutações genéticas e das síndromes predisponentes associadas à leucemia infantil é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de diagnóstico precoce e terapias direcionadas. Estas síndromes exemplificam condições genéticas que aumentam o risco de leucemia infantil. É importante notar que tais condições são relativamente raras, e a maioria dos casos de leucemia infantil ocorre em crianças sem qualquer condição genética predisponente identificável. Estudos contínuos são essenciais para aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos moleculares subjacentes e melhorar o prognóstico para as crianças afetadas por esta doença.

3.5 Fatores ambientais, sociais e econômicos

Embora a etiologia exata da leucemia infantil ainda não seja completamente compreendida, diversos fatores ambientais têm sido implicados em seu desenvolvimento. Estes incluem exposição a substâncias químicas, radiação ionizante, poluição do ar e estilo de vida.

A exposição a radiações ionizantes é um dos fatores ambientais mais estudados, incluindo radiação eletromagnética e ionizante, proveniente tanto de fontes naturais (como raios cósmicos) quanto artificiais (como radioterapia e acidentes nucleares). Estudos, como os conduzidos pelo Comitê Científico das Nações Unidas sobre os Efeitos das Radiações Atômicas, concluíram que essa exposição aumenta o risco de leucemia infantil, possivelmente devido a alterações genéticas que predispõem ao desenvolvimento da doença³⁹. Além disso, Spycher et al⁴⁰ encontraram uma associação significativa entre a exposição a radiações ionizantes e o aumento do risco de leucemia infantil.

A poluição do ar, especialmente originada de fontes industriais e veiculares, está associada ao desenvolvimento de várias doenças, incluindo câncer, devido à exposição a poluentes como benzeno e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. Estudos epidemiológicos têm mostrado uma correlação entre a exposição a esses poluentes e um maior risco de leucemia infantil. Adicionalmente, estudos sugerem que a exposição a material particulado e compostos orgânicos voláteis pode aumentar o risco de leucemia infantil⁴¹.

Certos produtos químicos, como pesticidas, solventes orgânicos e produtos petroquímicos, também foram associados a um aumento no risco de desenvolver leucemia

infantil. Por exemplo, Infante-Rivard; Weichenthal⁴² encontraram uma associação entre a exposição pré-natal a pesticidas e o desenvolvimento de leucemia em crianças. Estudos adicionais têm relacionado solventes orgânicos como tolueno e benzeno ao risco aumentado de leucemia infantil em crianças⁴³. Da mesma forma, a exposição a pesticidas como organofosforados e carbamatos tem sido investigada como fator de risco para leucemia infantil⁴⁴.

Fatores de estilo de vida, como exposição ao fumo passivo durante a gravidez ou infância, também podem aumentar o risco de leucemia em crianças⁴⁵.

Embora esses fatores ambientais estejam associados ao desenvolvimento de leucemia infantil, é crucial notar que a doença é multifatorial, e outros fatores genéticos e individuais também desempenham um papel significativo em sua etiologia.

Os índices de sobrevivência da leucemia infantil aumentaram significativamente devido aos avanços na pesquisa e nos tratamentos. Há apenas uma década, menos de 10% das crianças com leucemia sobreviviam. Hoje, devido a melhorias em terapias e protocolos de tratamento, a taxa de sobrevivência pode chegar a 90% em certas categorias. No entanto, a leucemia ainda é a principal causa de morte entre crianças afetadas, ressaltando a necessidade contínua de estudos e novos tratamentos⁴⁶.

6584

A predisposição genética pode ser modulada por fatores ambientais, e vice-versa. A relação gene-ambiente na leucemia infantil é um campo de estudo complexo que objetiva entender como fatores genéticos e ambientais interagem para influenciar o desenvolvimento dessa doença.

Estudos indicam, portanto, que o risco de leucemia aumenta quando predisposições genéticas específicas são combinadas com exposições ambientais e ressalta que certas mutações genéticas podem predispor uma criança a desenvolver leucemia, mas essa predisposição pode precisar ser "ativada" por uma exposição ambiental específica, ou seja, o ambiente pode desencadear a mutação em uma célula-tronco hematopoiética já predisposta a certas alterações genéticas, levando ao desenvolvimento da leucemia. Por exemplo, crianças que têm certas variantes genéticas em genes como ARID5B podem ser mais sensíveis a certos agentes ambientais, como pesticidas ou radiação, do que aquelas que não possuem essas variantes⁴⁷.

Além do mais, estudos sugerem que predisposições genéticas agem na suscetibilidade à leucemia infantil, onde certas mutações são associadas a um maior risco de desenvolvimento

dessa doença. Um estudo realizado identificou mutações somáticas recorrentes em várias formas de leucemia infantil, evidenciando a importância das bases genéticas da doença⁴⁸.

Além disso, estudos de famílias e gêmeos têm demonstrado que a predisposição genética desempenha um papel importante. Por exemplo, estudos epidemiológicos e de genética de populações indicam que crianças com parentes de primeiro grau que tiveram leucemia têm um risco aumentado de desenvolver a doença⁴⁹.

Um estudo de caso-controle de grande escala realizado encontrou interações significativas entre variantes genéticas em *IKZF1* e exposição pré-natal a pesticidas, destacando a complexidade das interações gene-ambiente na etiologia da leucemia infantil. Outro estudo indica que crianças com certas mutações genéticas, como variantes do gene *NQO1*, podem ter um risco aumentado de leucemia quando expostas a altos níveis de radiação^{50,51}.

Identificar crianças vulneráveis pode ajudar na prevenção, reduzindo a exposição a fatores ambientais prejudiciais e proporcionando acompanhamento clínico rigoroso. Testes genéticos podem identificar crianças com alto risco de desenvolver leucemia, permitindo intervenções precoces para prevenir a doença. Compreender as alterações genéticas únicas de cada paciente pode auxiliar na seleção de terapias apropriadas, melhorando os resultados e reduzindo os efeitos adversos do tratamento⁵².

6585

Em suma, a leucemia infantil é um exemplo claro de como fatores genéticos e ambientais interagem para influenciar o desenvolvimento de doenças. A compreensão dessas interações é essencial para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes. A investigação contínua sobre a relação gene-ambiente na leucemia infantil é crucial para melhorar as taxas de sobrevivência e a qualidade de vida das crianças afetadas.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A leucemia infantil é um problema significativo de saúde pública, com avanços contínuos em diagnóstico e tratamento que melhoraram as taxas de sobrevivência nos últimos anos. No entanto, desafios persistentes incluem a detecção precoce da doença, a gestão de fatores genéticos e ambientais de risco, e a adaptação de tratamentos para melhorar ainda mais os resultados. Pesquisas futuras devem continuar explorando esses aspectos para desenvolver estratégias mais eficazes de prevenção e tratamento da leucemia infantil.

O entendimento dos fatores genéticos e ambientais que contribuem para a leucemia infantil é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento mais

eficazes. A identificação precoce de crianças com predisposição genética pode permitir uma intervenção mais cedo, potencialmente reduzindo o risco de desenvolvimento da doença.

Além disso, a conscientização sobre os fatores ambientais pode levar a políticas públicas mais rigorosas e mudanças no comportamento para minimizar a exposição a fatores de risco conhecidos.

O conhecimento dos fatores genéticos e ambientais relacionados à leucemia infantil também são necessários para a identificação precoce, prevenção e tratamento eficaz desta doença devastadora. Estudos contínuos e colaborações entre geneticistas, oncologistas, epidemiologistas e outros profissionais da saúde são necessários para avançar nosso entendimento e melhorar os resultados para crianças afetadas.

Esta revisão destaca a complexidade da leucemia infantil, abordando fatores genéticos, ambientais, diagnóstico, tratamento e epidemiologia, contribuindo para um entendimento abrangente da doença e orientando futuras investigações na área.

Por fim, mais estudos são necessários para investigar os fatores genéticos e ambientais que influenciam a predisposição à leucemia, visando entender, prevenir e mitigar os impactos dessa doença, destacando que mutações genéticas, herdadas ou adquiridas, ligadas a fatores ambientais e estilo de vida podem aumentar significativamente o risco de leucemia em crianças.

6586

REFERÊNCIAS

- 1 - PIRES, M. N. **Terapias biológicas no tratamento da leucemia linfoblástica aguda: eficácia e segurança.** 2023. Tese de Doutorado.
- 2- MELO, J. M., *et al.* O cenário de pesquisas sobre o cuidado farmacêutico no acompanhamento da leucemia infantil: Revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 11, p. e40121143672-e40121143672, 2023.
- 3 - PEREIRA, F. A. C., *et al.* Fatores de risco ambientais e leucemia linfoblástica aguda na infância. **Revista Ciencias de la Salud**, v. 15, n. 1, p. 129-144, 2017.
- 4 - SOUSA, I. V. **Fatores de risco associados a comorbidades, recaídas e óbitos de pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda: implicações para os cuidados de enfermagem.** 2023.
- 5- VILPERT, J. M. **Perfil sociodemográfico e clínico das crianças e adolescentes hospitalizados na oncopediatria.** 2021.
- 6- DUTRA, R. A., *et al.* A importância do hemograma no diagnóstico precoce da leucemia. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 7, p. e3529-e3529, 2020.

- 7 - SPYCHER, B. D., *et al.* Background ionizing radiation and the risk of childhood cancer: a census-based nationwide cohort study. **Environmental health perspectives**, v. 123, n. 6, p. 622-628, 2015.
- 8 - CANUTO, C. H. O. **Estudo epidemiológico de casos de leucemia linfóide aguda no estado de alagoas entre os anos de 2015 a 2020.** 2022.
- 9 - MELO, J. M., *et al.* O cenário de pesquisas sobre o cuidado farmacêutico no acompanhamento da leucemia infantil: Revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 11, p. e40121143672-e40121143672, 2023.
- 10 - NOVAIS, M. E. F. **Exposição parental à pesticida e o risco de leucemia mieloide aguda na infância: Uma revisão sistemática e metanálise.** 2019.
- 11- WANDERLEY, L. D. F., MELO, E. G. S. S., RAMOS, J. A. C. Reatogenicidade de imunizações artificiais em neonatos e pós neonatos: uma revisão da literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 3, p. 1661-1687, 2019.
- 12 - SOUSA, I. V. **Fatores de risco associados a comorbidades, recaídas e óbitos de pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda: implicações para os cuidados de enfermagem.** 2023.
- 13 - SOUZA, M. S. **Estudo epidemiológico dos casos de leucemia linfóide aguda nas crianças e adolescentes tratados no centro de tratamento onco-hematológico infantil-CETOHI, do hospital regional de Mato Grosso do Sul.** 2013.
- 14 - HERKERT, C. M. M., PINTO, A. M. A. C., CARDOSO, A. I. Q. Caracterização das internações por leucemia infantil em uma capital brasileira. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 15, p. e194111536548-e194111536548, 2022.
- 15 - PINHEIRO, M. L. A. **Citogenética no diagnóstico da Leucemia Linfocítica Aguda em crianças-uma revisão de literatura.** 2018.
- 16 - SHINZATO, A., *et al.* Caracterização das alterações citogenéticas e classificação de risco das leucemias mieloides agudas. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 9, p. 65122-65135, 2020.
- 17 - PRAZERES M., DANTAS, L., *et al.* Leucemia mielomonocítica juvenil: um relato de caso. **Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research**, v. 20, n. 2, 2017.
- 18 - SANTOS, J. C. O., *et al.* Leucemia em crianças e adolescentes: implicações do diagnóstico e assistência em saúde no núcleo familiar. **Archives of Health Sciences**, v. 29, n. 1, p. 36-40, 2022.
- 19 - DIAS, P. B., *et al.* Apresentação Atípica de Leucemia Linfóide Aguda em Criança: Relato de Caso. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 65, n. 4, 2019.
- 20 - MELO, J. M., *et al.* O cenário de pesquisas sobre o cuidado farmacêutico no acompanhamento da leucemia infantil: Revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 11, p. e40121143672-e40121143672, 2023.
- 21 - FRANCO, L. C. S., SOUZA, T. A. Estudo das terapias e o impacto na remissão dos pacientes pediátricos portadores de leucemia linfoblástica aguda com cromossomo philadelphia positivo. **Repositório Institucional do UNILUS**, v. 3, n. 1, 2024.

- 22 - CARVALHO, Á. S. R., et al. O papel das células CAR-T na imunoterapia da leucemia linfoblástica aguda de células B: revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 6, p. e4412642035-e4412642035, 2023.
- 23 - SUMUANO, J. L. S., et al. Radiación electromagnética, leucemia infantil y regulación. **Revista internacional de contaminación ambiental**, v. 36, n. 2, p. 229-240, 2020.
- 24 - WEBER, D. M., et al. Leucemia mieloide e linfóide. **Saber Científico (1982-792X)**, v. 9, n. 2, p. 43-61, 2021.
- 25 - SPIRONELLO, R. A., et al. Mortalidade infantil por câncer no Brasil. **Saúde e Pesquisa**, v. 13, n. 1, 2020.
- 26 - VELAME, K. T., ANTUNES, J. L. F. Mortalidade por câncer na infância e adolescência: análises de tendência e distribuição espacial nas 133 regiões intermediárias brasileiras agrupadas por macrorregiões. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 27, p. e240003, 2024.
- 27 - SALES, P. A. S. S., et al. **Prognóstico de crianças e adolescentes com leucemia mieloide aguda no Brasil**. 2015.
- 28 - COBAITO, F. C., COBAITO, V. Q. SUS–Sistema Único de Saúde: A Gênese, Contemporaneidade, e os desafios do amanhã. **Inova Saúde**, v. 12, n. 1, p. 160-177, 2022.
- 29 - VIANI, K. H. C. **Estado nutricional e sobrevida global de crianças e adolescentes com câncer acompanhados pelo serviço de nutrição**. 2019. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- 30 - ALENCAR, C. G. **Sobrevida e fatores de risco para mortalidade na leucemia linfoblástica aguda pediátrica em um serviço público de referência no nordeste do Brasil**. 2019.
- 31- RODRIGUES, R. A. O. **Desenvolvimento de medicamentos biológicos: desafios e futuro**. 2022. Tese de Doutorado.
- 32- RIBEIRO, B. F. **Avaliação da resposta molecular e da expressão dos genes ABCF2, ALOX15B, PAWR, ncFOXO3A, ncMYLIP e ncSLC44A2 em pacientes com leucemia mieloide crônica em uso de inibidores de tirosina quinase de segunda geração**. 2015. Tese de Doutorado. [sn].
- 33- FERNANDES, J. P. **Potencial terapêutico do sirolimus e da metformina em células de leucemia linfoblástica aguda**. 2016. Dissertação de Mestrado.
- 34 - ARAÚJO, L. B. L. **Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) em crianças e adolescentes: diagnóstico citogenético e molecular**, RS. **Monografia (Especialização em Biologia Molecular Aplicada à Saúde)-Universidade Feevale, Nova Hamburgo**, 2019.
- 35 - SILVA, M. R., et al. Diagnóstico da leucemia mieloide crônica: o papel das novas técnicas de biologia molecular. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 45, p. S121, 2023.
- 36 - PEREIRA, F. A. C., et al. Fatores de risco ambientais e leucemia linfoblástica aguda na infância. **Revista Ciencias de la Salud**, v. 15, n. 1, p. 129-144, 2017.

- 37 - MOREIRA, L. B. P. **Aumento da expressão das isoformas Ik6 e Ik10 do gene IKZF1 ao diagnóstico e seu impacto no prognóstico da leucemia linfóide aguda da infância.** 2018. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- 38 - ALENCAR, C. G. **Sobrevida e fatores de risco para mortalidade na leucemia linfoblástica aguda pediátrica em um serviço público de referência no nordeste do Brasil.** 2019.
- 39 - NETO, I. R. R. **Radiações do cotidiano e da medicina na carcinogênese.** 2021.
- 40 - SPIRONELLO, R. A., et al. **Mortalidade infantil por câncer no Brasil.** *Saúde e Pesquisa*, v. 13, n. 1, 2020.
- 41- SILVA, J. C. **Desenvolvimento de biossensor para monitoramento do tratamento de doença intensificada pela poluição de áreas urbanas.** 2021.
- 42- LYRA, Y. C., LEITE, J. B. **Associação entre leucemia e síndrome de Down: revisão sistemática.** *Revista Saber Digital*, v. 12, n. 2, p. 77-90, 2019.
- 43 - FILHO, A. A. C. **Polimorfismos em genes relacionados ao metabolismo de antineoplásicos e associações de risco em leucemia linfoblástica aguda pediátrica.** 2019.
- 44 - PIRES, M. N. **Terapias biológicas no tratamento da leucemia linfoblástica aguda: eficácia e segurança.** 2023. Tese de Doutorado.
- 45 - VILPERT, J. M. **Perfil sociodemográfico e clínico das crianças e adolescentes hospitalizados na oncopediatria.** 2021.
- 46- MONTEIRO, Y. M. C. **Profilaxia antibiótica com levofloxacino na indução quimioterápica em crianças com leucemia linfoblástica aguda-uma revisão sistemática.** 2022.
- 47 - FILHO, A. A. C. **Polimorfismos em genes relacionados ao metabolismo de antineoplásicos e associações de risco em leucemia linfoblástica aguda pediátrica.** 2019.
- 48 - LYRA, Y. C., LEITE, J. B. **Associação entre leucemia e síndrome de Down: revisão sistemática.** *Revista Saber Digital*, v. 12, n. 2, p. 77-90, 2019.
- 49 - SILVA, F. F., LATORRE, M. R. D. O. **Sobrevida das leucemias linfóides agudas em crianças no Município de São Paulo, Brasil.** *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, p. e00008019, 2020.
- 50 - POUBEL, C. A. P. **Identificação de deleções em IKZF1 na leucemia linfoblástica aguda de células precursoras B por PCR multiplex.** 2015.
- 51 - SANTOS, S. S., et al. **Câncer de mama em mulheres jovens: incidência, mortalidade e associação com os polimorfismos dos genes NQO1, CYP17 e CYP19.** 2013. Tese de Doutorado.
- 52 - ANDRADE, L. S. **Aspectos genéticos da Leucemia Megacarioblástica Aguda em crianças com Síndrome de Down.** 2018.