

LEUCEMIA MIELOIDE E LINFOIDE: TAXA DE MORTALIDADE NO ESTADO DO PARÁ-BRASIL ENTRE OS ANOS DE 2000 E 2017**Douglas Mroginski WEBER^{1*}; Marcia Juciele da ROCHA¹; Karina Oliveira dos SANTOS¹; Marillia Gomes de SOUZA¹**

1. Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida - FESAR, Redenção, Pará, Brasil.

*Autor correspondente: douglasbiomed@outlook.com

RESUMO: As leucemias são neoplasias hematopoiéticas heterogêneas, podendo ser classificadas em mieloides e linfoides de acordo com a linhagem celular acometida, e subdivididas em agudas e crônicas. Estudos conduzidos em outros países e no Brasil evidenciam, diminuição de sua mortalidade e aumento da sobrevivência. O objetivo do presente estudo foi avaliar as taxas de mortalidades por leucemias no estado do Pará em crianças, adolescentes, adultos e idosos. Os pacientes foram categorizados em grupos de idade de amplitude 0 até 19 anos, conforme o IARC, e os adultos com amplitude 10, até 70 anos acima conforme o IBGE. Foram utilizados dados de óbitos por leucemias obtidos no Sistema de Informação de Mortalidade para o período de 2000 a 2017. O período de análise foi estratificado em triênios e foram calculadas taxas de mortalidade, para o estado do Pará, ajustadas pela população mundial. Quanto as estatísticas foram utilizadas o software minitab versão 18, com análise descritiva dos dados, com intervalo de confiança de 95%, para média populacional tanto do sexo masculino quanto do feminino e raças. No período estudado, ocorreram cerca de 3.632 óbitos por leucemias no estado. Observou-se uma média de óbitos, de 1,01 e 1,58/100 mil habitantes por leucemia linfóide no sexo feminino e masculino, respectivamente. Na leucemia mieloide houve uma média de 1,69 e 1,86/100 mil habitantes para o sexo feminino e masculino. Nas raças houve uma predominância da parda em todas as idades, sexo e leucemias, com 2.390 óbitos de um total de 3.134. Notou-se uma média de mortalidade de 1,52 e 1,51/100 mil habitantes para sexo feminino e masculino, respectivamente, na leucemia linfóide. E na leucemia mieloide houve uma média de 1,06 e 1,35/100 mil habitantes para sexo feminino e masculino. No período de 2000 a 2017, observou-se um decréscimo em todas as leucemias, com o sexo masculino sendo o mais afetado em quase todas as leucemias.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias Hematopoiéticas. Leucemia. Mortalidade.**INTRODUÇÃO**

A Organização Mundial de Saúde (OMS), evidenciou que no ano de 2018 havia cerca de 18 milhões de novos casos de neoplasias e 10 milhões de mortes por neoplasias em todo o mundo. O número de novos casos no mundo previstos para ocorrerem até o ano de 2040 é de cerca de 29-37 milhões, e ainda possuindo um agravante, pois casos e mortes por neoplasias no mundo ocorrem de forma desigual, porém, com uma maior prevalência em países subdesenvolvidos (WHO, 2020).

No Brasil, trata-se de um problema grave de saúde pública, por sua abrangência epidemiológica, social e econômica, afetando pessoas de diferentes gêneros e classes sociais, acometendo desde crianças a idosos (IARC, 2015; SILVA; O'DWYER; CASTRO, 2019).

No ano de 2018, o Brasil registrou cerca de 243.588 mortes por neoplasias, se sobressaindo o tumor maligno de pulmão com

31.856 mortes, seguido de mama com 18.442; as leucemias ocuparam a 12^o posição com 7.917 mortes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Na região Norte do país, as neoplasias são a quinta patologia mais frequente em homens (4,17/100 mil) e a sexta mais frequente em mulheres (3,29/100 mil) (INCA, 2018).

Para as leucemias foram estimados para o biênio de 2018-2019 cerca de 10.800 casos (OLIVEIRA *et al.*, 2020). As leucemias são um grupo heterogêneo de neoplasia hematológica, composta por vários subtipos, biologicamente distintos e com características clínicas e prognósticos diferentes (CORREA-NETTO *et al.*, 2020).

As leucemias podem ser classificadas em mieloides e linfoides de acordo com a linhagem celular acometida. Além disso, podem ser subdivididas em agudas e crônicas, onde a aguda apresenta uma linhagem celular mais imatura no sangue periférico em relação à crônica. Já em células normais, a linhagem mieloide dá origem aos eritrócitos, monócitos,

neutrófilos, eosinófilos, basófilos e plaquetas, e a linhagem linfoide origina os linfócitos B e T (JUNG *et al.*, 2019).

As leucemias agudas são classificadas em Leucemia Linfoide Aguda (LLA) e Leucemia Mieloide Aguda (LMA). A LLA é subclassificada em linhagem B e T, na qual a linhagem B é mais comum que a linhagem T, afetando principalmente crianças (SILVEIRA *et al.*, 2017), enquanto na LMA ocorre uma proliferação anormal de células progenitoras da linhagem mieloide, ocasionando uma produção insuficiente de células maduras normais, afetando principalmente adultos com idade acima de 40 anos (KANSAL, 2019).

No caso das leucemias crônicas, estas podem ser classificadas em Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e Leucemia Linfoide Crônica (LLC). As células atingidas são as maduras e a insuficiência medular é menos pronunciada, geralmente associadas a um curso clínico mais longo. A LMC frequentemente é caracterizada pela translocação cromossômica t (9; 22) (q34; q11.2), ocorrendo uma fusão BCR-ABL, formando assim o cromossomo *Philadelphia* (Ph) (MIRANDA *et al.*, 2018). Enquanto a LLC na maioria dos casos, ocorre um acúmulo lento e progressivo de linfócitos B clonais maduros, porém sem função alguma (KOSCHMIEDER; VITRIE, 2017).

Quanto as suas etiologias, ainda não estão bem estabelecidas, contudo existem estudos sugerindo fatores correlacionados às leucemias, como radiação ionizante, amônia, chumbo e agentes infecciosos, os quais aumentaram a taxa de incidência de novos casos e de mortalidade das mesmas (TOWLE; GRESPIN; MONNOT, 2017; ANDRADE *et al.*, 2019). A obesidade e os fatores dietéticos podem estar associados, assim como o tabagismo (VASCONCELOS *et al.*, 2015). Os agrotóxicos também são considerados carcinogênicos, e ainda vírus como vírus da imunodeficiência humana (HIV), Epstein-barr e vírus T-linfotrópico humano (HTLV) (ANDRADE *et al.*, 2019; SARAIVA; SANTOS; MONTEIR., 2018).

Em um estudo realizado de 2005 a 2009 foi relatado que os índices de

sobrevivência da LLA foram acima de 90%, nos seguintes países: Áustria, Bélgica, Canadá, Alemanha e Noruega. Enquanto em países como Indonésia e Mongólia estes índices se encontram abaixo de 50%. Já no Brasil no período de 1995 a 2009, a sobrevida teve variação de 72% a 66% (SILVA; LATORRE, 2020).

No período de 1980 a 2015 ocorreram 10.135 óbitos por leucemias em crianças e adolescentes (0 a 19 anos) residentes nas 26 capitais dos estados brasileiros e no Distrito Federal (LÓSS *et al.*, 2020). Em um estudo realizado nas regiões Norte e Nordeste no ano de 2010, os percentuais de óbitos por leucemias em crianças foram de 13,5% e 10,7%, respectivamente (SCHWARTZ; MASCARENHAS, 2019). Em outra pesquisa no município de Salvador (BA) foram registrados 2.109 óbitos por leucemias, sendo 1.036 (49,12%) em homens e 1.073 (50,88%) em mulheres, com uma razão aproximada de 1:1 (SARAIVA; SANTOS; MONTEIRO, 2018).

Dessa forma o presente trabalho tem como objetivo avaliar as taxas de mortalidades por leucemias no estado do Pará em crianças, adolescentes, adultos e idosos entre os anos de 2000 a 2017. Este levantamento propiciará conhecimento acerca desses dados, e assim contribuirá para a literatura científica relacionada ao tema. Além disso, o estudo se mostra importante pela escassez de pesquisas que abordem o tema em específico no estado. Sua economia é voltada para a agricultura, a qual há maior risco devido ao uso de agrotóxicos, assim como outros fatores já mencionados podem ocasionar doenças hematológicas.

MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma pesquisa retrospectiva e quantitativa (BARBOSA *et al.*, 2015), realizada no Brasil, especificamente no estado do Pará localizado na região Norte do país. Para a classificação das leucemias, os dados foram obtidos de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID BR-10). Os dados de

mortalidade foram coletados do Sistema de Informação sobre Mortalidades (SIM)/Ministério da Saúde, do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), considerando leucemias mieloides e linfoides no estado do Pará, entre os anos de 2000 a 2017.

Como critério de inclusão, utilizou-se dados de indivíduos que foram diagnosticados com leucemias mieloides e linfoides com seus subtipos, que evoluíram para óbito. Quanto as taxas de mortalidade, foram analisadas por sexo (masculino e feminino), faixa etária e raça, em ambos os sexos. Os pacientes foram categorizados em grupos de idade de amplitude 4 para crianças e adolescentes, conforme preconizado pelo IARC (IARC, 2015) assim, utilizou-se as seguintes faixas etárias: 0 a 4, 5 a 9, 10 a 14, 15 a 19 anos, e os adultos com amplitude 10, de 20 a 29 anos 30 a 39, 40 a 49, 50 a 59, 60 a 69 e acima de 70 anos (IBGE, 2019).

Para as pesquisas de mortalidade, foram utilizadas a base de dados do Ministério da Saúde. Foram calculadas taxas de mortalidade para leucemias (por 100 mil habitantes) específicas por idade (em anos: 0 a 4, 5 a 9, 10 a 14, 15 a 19) padronizadas utilizando-se a população mundial proposta por Segi e modificada por Doll, Payne e Waterhouse (1970), e para as idades > 20 foram seguidas conforme o IBGE (DOLL; PAYNE; WATERHOUSE, 1970, IBGE, 2019).

Os procedimentos estatísticos para a taxa de mortalidade foram utilizados do software minitab versão 18, com análise descritiva dos dados; os gráficos demonstram o Intervalo de Confiança (IC) para variável de 95% significância ($p < 0,05$), para média populacional tanto do sexo masculino quanto do feminino e raças, das leucemias mieloides e linfoides por 100 mil habitantes; e a tabela indica as médias trienais da taxa de mortalidade por 100 mil habitantes das leucemias de acordo com raça e sexo.

O estudo não foi submetido à apreciação de Comitê de Ética em Pesquisa por tratar de dados secundários, de domínio público, sem a utilização de dados nominais que possibilitassem a identificação dos indivíduos, em conformidade com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 510, de 7 de abril de 2016.

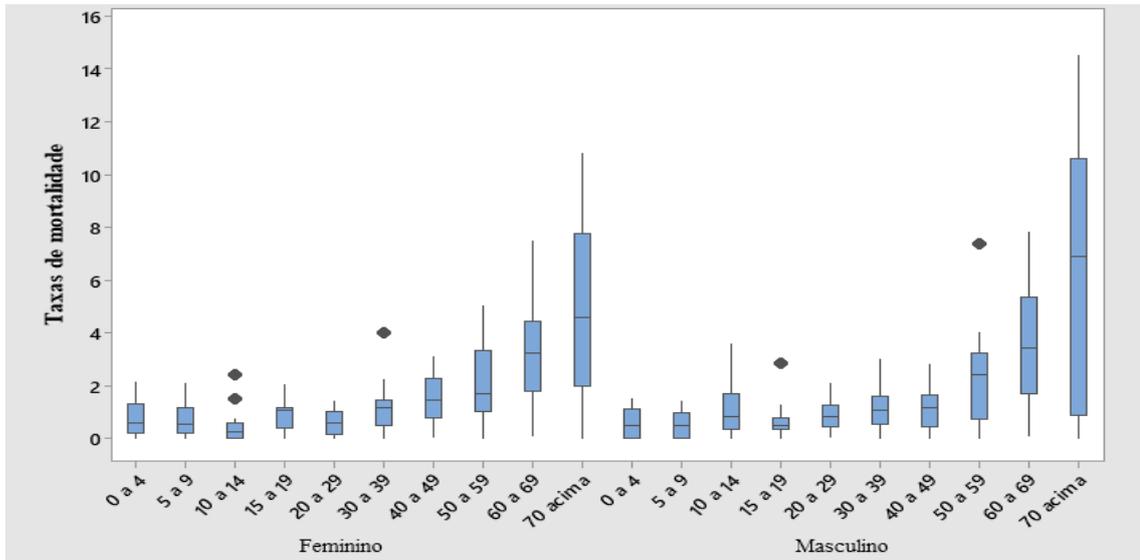
RESULTADOS

No período de 2000 a 2017, ocorreram cerca de 3.632 óbitos por leucemias linfóide e mieloide em adultos, crianças e idosos residentes no estado do Pará, sendo 1.830 (50,38%) mortes por leucemia linfóide e 1.802 (49,62%) por leucemia mieloide. Somente no sexo masculino houve 2.029 (55,86%) óbitos e no sexo feminino 1.603 (44,14%), demonstrando uma predominância de óbitos no sexo masculino para todos os grupos estudados.

As taxas de mortalidade por leucemia entre os anos de 2000 a 2017 mostraram uma predominância de óbitos na leucemia mieloide com uma média de 1,7/100 mil habitantes para o sexo feminino e 1,9/100 mil habitantes na leucemia mieloide, prevalecendo o grupo com idade superior a 70 anos com 154 mortes com a doença no sexo masculino e 122 no sexo feminino. Por sua vez, a leucemia linfóide apresentou uma taxa de mortalidade de 1,0/100 mil habitantes no sexo feminino e 1,6/100 mil habitantes para o sexo masculino. Porém, o grupo que foi mais acometido por esta leucemia é o jovem, com idade entre 0 a 9 anos, apresentando 230 mortes referentes ao sexo masculino com idade entre 5 a 9 anos e 135 óbitos em crianças de 0 a 4 anos do sexo feminino.

Conforme os dados do gráfico 1, pode-se observar que tanto o sexo feminino quanto o masculino da leucemia mieloide, as idades com maiores taxas de mortalidade foram entre 50, 60 e acima de 70 anos, e as menores taxas foram de 0 a 29 anos, seguindo o padrão de idades atingidas para esse tipo de leucemia.

Gráfico 1: Taxas de mortalidade por leucemia mieloide, padronizadas por idade e sexo masculino e feminino.



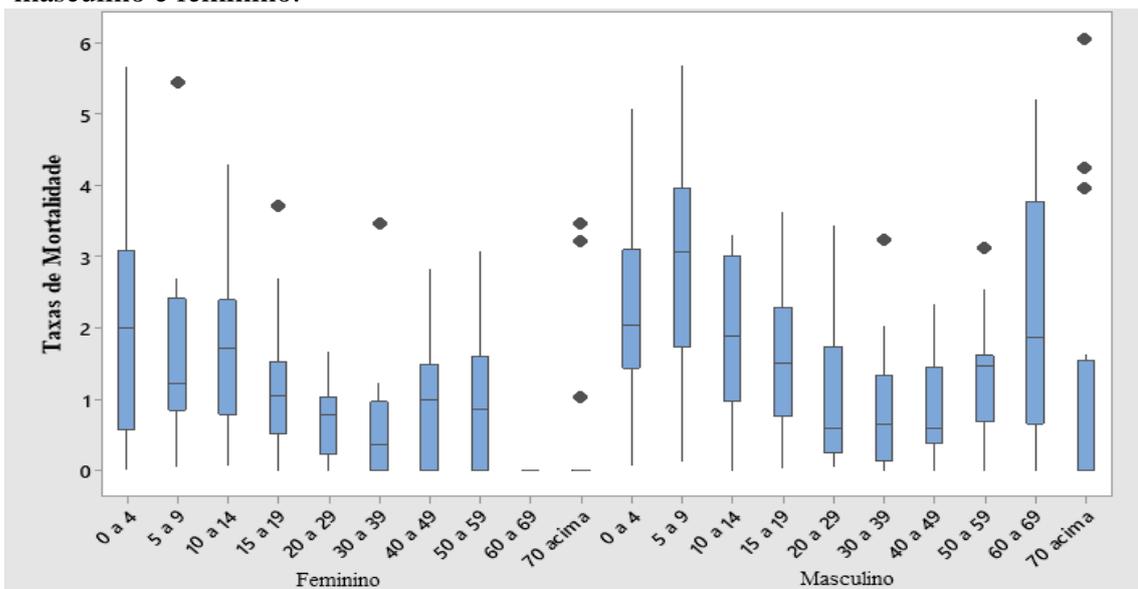
Dados apresentados em número absoluto. Os pontos simbolizam as idades com uma maior discrepância das taxas de mortalidade. IC95%, sexo feminino (1,26;1,98), sexo masculino (1,39;2,32).

*Fonte: Dados retirados do Ministério da Saúde, DATASUS e IBGE para obtenção dos resultados.

De acordo com o gráfico 2, observou-se que para a leucemia linfóide as idades com maiores taxas de mortalidade foram de 0 a 19 anos para ambos os sexos. No entanto, as idades de 60 a 69 anos apresentaram um aumento da taxa, isso ocorreu devido ao

número da população ser menor em relação a população mais jovem. As idades dos óbitos de 20 a 50 anos e acima de 70 anos seguiram as normalidades de faixa etária menos atingidas.

Gráfico 2: Taxas de mortalidade por leucemia linfóide, padronizadas por idade e sexo masculino e feminino.



Dados apresentados em número absoluto. Os pontos simbolizam os anos em que houve uma discrepância entre as taxas de mortalidade. IC95% sexo feminino (0,81;1,21), sexo masculino (1,95;1,90).

*Fonte: Dados retirados do Ministério da Saúde, DATASUS e IBGE para obtenção dos resultados.

Quando observado o fator raças, verificou-se um total de 3.134 óbitos para as leucemias linfóide e mieloide, valores estes para ambos os sexos e idades. Desse valor 2.390 (76,26%) foram da cor parda, 535 (17,07%) da cor branca, 101 (3,22%) da cor preta, 9 (0,28%) da amarela, 8 (0,25%) da indígena e 91 (2,90%) para ignorado. A raça parda teve uma predominância em relação as outras. Sendo assim, utilizou-se somente a raça parda para exposição dos dados em gráficos e análise estatística.

Na raça parda ocorreram 1.107 (46,32%) óbitos por leucemia mieloide, desse valor aproximadamente 578 (24,18%) foram do sexo feminino e 529 (22,14%) do sexo masculino entre os anos de 2000 a 2017. Já na leucemia linfóide ocorreram cerca de 1.283 (53,68%) óbitos, sendo que no sexo feminino ocorreram 561 (23,48%) óbitos e no sexo masculino 722 (30,20%) óbitos, durante o período estudado.

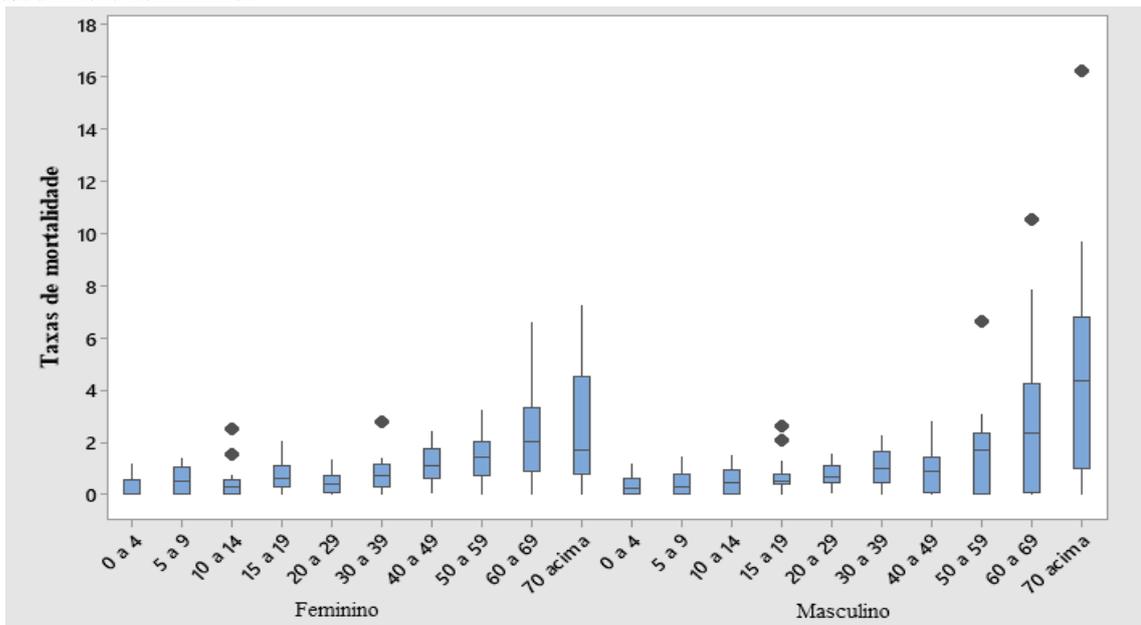
Quando observado os óbitos por sexo e idade sem a inclusão da divisão por raças, verificou que na leucemia mieloide as idades mais atingidas foram de 40 a 49 anos, com 96 mortes para o sexo feminino, já para o sexo

masculino foram de 20 a 29 anos com 93 mortes. Porém quando observadas as taxas referentes a leucemia linfóide, as idades em que ocorreram mais óbitos foram de 10 a 14 anos com 114 mortes do sexo masculino, e para o sexo feminino ocorreram 182 mortes de crianças entre 5 a 9 anos durante os anos de 2000 a 2017.

Notou-se ao longo do período estudado, que na leucemia mieloide por raça parda houve uma média geral de 1,06/100 mil habitantes para sexo feminino e 1,35/100 mil habitantes do sexo masculino. Enquanto na leucemia linfóide ocorreu uma média geral de mortalidade de 1,52/100 mil habitantes para sexo feminino e 1,51/100 mil habitantes para o sexo masculino.

De acordo com o gráfico 3, as idades com maiores taxas de mortalidade para os sexos feminino e masculino, por raça parda da leucemia mieloide, foram de 60 a 70 anos e acima. Já as idades de 0 a 59 anos obtiveram as menores taxas, verificando também, que ao longo do período estudado as idades entre 0 e 4 anos, e entre 10 e 14 anos obtiveram os menores índices de mortalidade.

Gráfico 3: Taxas de mortalidade por leucemia mieloide, padronizadas por idade, sexo e raça masculino e feminino.



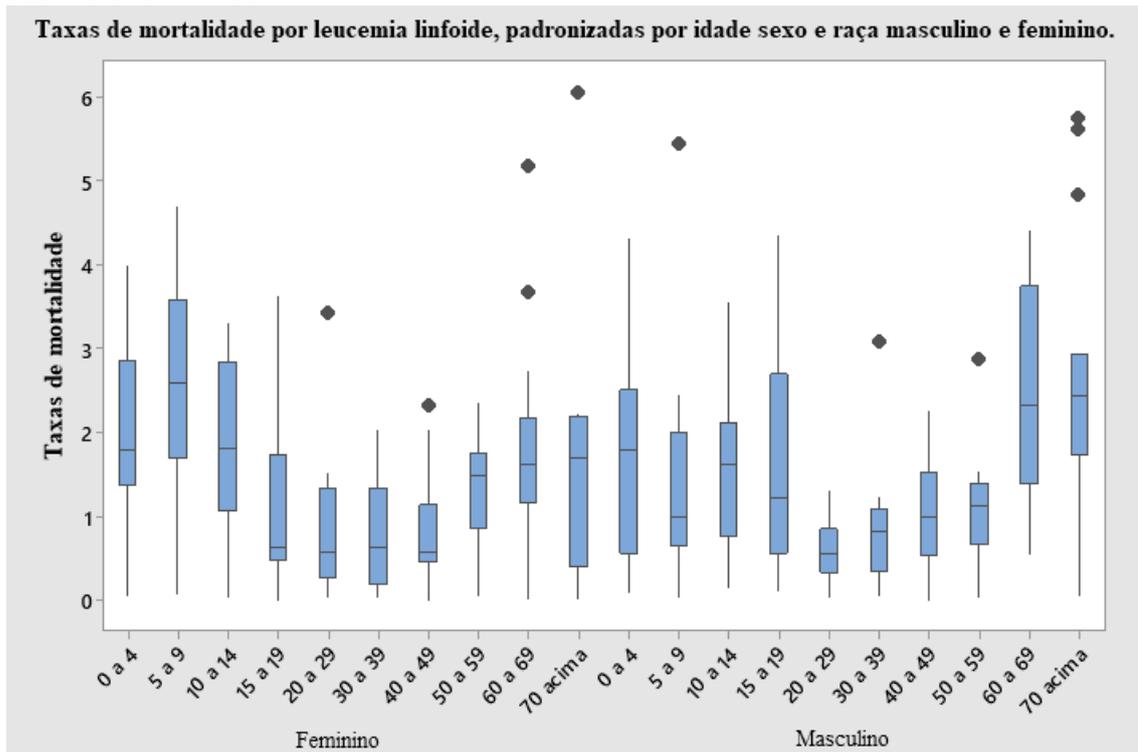
Dados apresentados em número absoluto. Os pontos simbolizam os anos em que houve uma discrepância entre as taxas de mortalidade. IC95% sexo feminino (0,79;1,33), sexo masculino (0,89;1,81).

*Fonte: Dados retirados do Ministério da Saúde, DATASUS e IBGE para obtenção dos resultados.

Como observado no gráfico 4 as idades mais atingidas para ambos os sexos por raça parda da leucemia linfóide foram de 0 a 19 anos. Em contrapartida, se observou que a taxa de óbito nas idades de 60 a 69 está elevada, também em ambos os sexos, fato que

pode ser verificado devido ao número da população ser menor em relação a população mais jovem, e por essa patologia afetar mais adultos e idosos.

Gráfico 4: Taxas de mortalidade por leucemia linfóide, padronizadas por idade, sexo e raça masculino e feminino.



Dados apresentados em número absoluto. Os pontos simbolizam os anos em que houve uma discrepância entre as taxas de mortalidade. IC95% sexo feminino (1,21;1,82), sexo masculino (1,20;1,82).

*Fonte: Dados retirados do Ministério da Saúde, DATASUS e IBGE para obtenção dos resultados.

As médias trienais da taxa de mortalidade foram utilizadas devido a pesquisa se tratar de um longo período. As médias trienais ocorridas na leucemia mieloide foram de 1,7 para o feminino em 100 mil habitantes e 1,8 para o sexo masculino por 100 mil habitantes. Nos três primeiros triênios ocorreram cerca de 1,9 óbitos por 100 mil habitantes em mulheres e nos últimos triênios ocorreu uma média de 1,4 óbitos por 100 mil habitantes. Para os homens, nos três primeiros triênios houve uma média de óbitos de 2,2/100 mil habitantes e nos últimos triênios cerca de 1,9/100 mil habitantes. As médias trienais foram calculadas a partir das médias anuais.

Na leucemia linfóide, em todos os anos estudados, verificou-se uma média de

óbitos, de 1,0 para sexo feminino e 1,6 para o sexo masculino em 100 mil habitantes. Para os três primeiros triênios observou-se uma média de 1,10/100 mil habitantes para população do sexo feminino e nos últimos com uma média de 0,91/100 mil habitantes. Na população do sexo masculino houve nos três primeiros triênios a média de 1,65/100 mil habitantes e nos últimos triênios 1,49/100 mil habitantes.

As médias trienais de leucemia mieloide por raça parda, no sexo feminino, apresentaram uma diminuição em relação aos três primeiros triênios, com média de 1,25/100 mil habitantes e nos últimos triênios média de 0,86/100 mil habitantes em todo período estudado. Por sua vez, no sexo masculino houve uma diminuição em relação aos triênios

anteriores, com valor de 1,87/100 mil habitantes e nos últimos uma média de 0,97/100 mil habitantes.

As médias trienais de leucemia linfóide por raça parda também diminuíram em relação aos três primeiros triênios, com valores de 1,75/100 mil habitantes e nos últimos triênios 1,27/100 mil habitantes para o sexo feminino. Para o sexo masculino

notou-se uma diminuição quando comparado com os triênios anteriores, com valor de 1,67/100 mil habitantes para sexo feminino e 1,5/100 mil habitantes de 2000 a 2017.

Todas as médias trienais, segundo sexo, idade e raça podem ser observadas na tabela 1.

Tabela 1: Média das taxas trienais de Leucemia Mieloide e Linfóide segundo sexo, idade e raça.

Ano	Leucemia Mieloide		Leucemia Mieloide	
	Feminino	Raça Parda	Masculino	Raça Parda
2000-2002	1,72	1,06	2,14	1,8
2003-2005	2,12	1,13	2,37	2,06
2006-2008	2,08	1,56	2,26	1,77
2009-2011	1,71	1,25	1,75	0,95
2012-2014	1,82	0,9	1,85	1,32
2015-2017	0,78	0,44	0,74	0,66

Ano	Leucemia Linfóide		Leucemia Linfóide	
	Feminino	Raça Parda	Masculino	Raça Parda
2000-2002	1,1	1,41	1,69	1,6
2003-2005	1,15	2,15	1,55	1,7
2006-2008	1,06	1,71	1,71	1,67
2009-2011	1,16	1,56	2,04	1,53
2012-2014	1,05	1,58	1,82	1,06
2015-2017	0,53	0,68	0,63	1,5

*Fonte: Dados retirados do Ministério da Saúde, DATASUS e IBGE para obtenção dos resultados. Dados apresentados em número absoluto.

DISCUSSÃO

De 2000 a 2017 a taxa de mortalidade por leucemias em crianças, adultos e idosos apresentou um decréscimo no estado do Pará, em ambos os sexos. Em outros estudos realizados no Brasil, pode-se observar um decréscimo das mortes relacionadas as leucemias corroborando assim com os achados desta pesquisa (RANGEL *et al.*, 2013; BRANDALISE *et al.*, 2010). Em um estudo realizado na capital do estado do Pará, Belém, no período de 1983 a 1985 foi observado uma taxa de mortalidade de 4,15/100 mil habitantes (CARVALHO; PEDROSA; SEBASTIÃO, 2011). Em

contrapartida dos anos de 2000 a 2017 houve um declínio significativo das taxas de mortalidade dessa neoplasia com uma média de 1,5/100 mil habitantes no estado do Pará.

Em um estudo realizado no Brasil entre os anos de 2007 a 2011 ocorreram 7807 casos de leucemias. O estado que registrou maior número de casos foi Minas Gerais com 1351 (17,30%), seguido do Rio Grande do Sul 1082 (13,85%) e depois Rio de Janeiro 1047 (13,41%). Além disso, este estudo observou uma tendência crescente nas cidades de São Luís, Palmas e João Pessoa (LIMA *et al.*, 2016). Divergindo do presente trabalho quanto aos achados sobre mortalidade para o

estado do Pará, pois foi constatado uma diminuição de óbitos.

Este declínio nas taxas de mortalidade observado no presente estudo, pode ser em parte explicada pela melhora na assistência à saúde, de avanços na padronização de protocolos terapêuticos e pela melhoria nos diagnósticos das leucemias (REDANIEL; PULTE; JEFFREYS, 2015). Fatos estes, que vem permitindo um aumento na sobrevivência de pacientes neoplásicos, principalmente os com doenças hematológicas (HUNGRIA *et al.*, 2019). Porém, durante o levantamento de dados foi observado uma grande taxa de óbitos por causas mal definidas, dados estes que podem ter influenciado os resultados encontrados. Estes achados podem ser devido ao processo de transição demográfica tardia da região Norte, quando comparada com outras regiões do país (SILVA *et al.*, 2017).

Quando analisada a taxa de mortalidade por gênero, se observou uma maior predominância de óbitos no sexo masculino. A explicação para este sexo ser mais atingido ainda não está bem claro, mas alguns estudos sugerem alterações do gene KDM6A, este quando mutado pode replicar células de forma acelerada e com mutações, ou seja, transformando-as em células malignas (STIEF *et al.*, 2020; BISWAS *et al.*, 2019). Estudos descrevem ainda que essa predisposição pode ser devido a possíveis recaídas testiculares ou a uma depuração do quimioterápico metotrexato, medicamento utilizado no tratamento de tumores sólidos, ser mais rápida em pacientes do sexo masculino (OLIVEIRA, 2017; LIU *et al.*, 2017; WARTMAN *et al.*, 2011).

Verificou-se que na leucemia mieloide, as faixas etárias mais afetadas foram de 50, 60 e acima dos 70 anos, sendo o sexo masculino com a maior taxa de mortalidade, pois a taxa de mortalidade foi de 10,78 para sexo feminino e 14,48 para sexo masculino a cada 100 mil habitantes nas idades acima de 70 anos. Pacientes diagnosticados com leucemia mieloide têm uma idade média de 65 anos, sendo raramente diagnosticada antes dos 40 anos; depois disso a incidência aumenta

progressivamente com a idade (JULIUSSON; HOUGH, 2016).

A leucemia mieloide é uma patologia associada a adultos, principalmente idosos. Estudos apontam que indivíduos com idades mais avançadas apresentam geralmente, um aumento na probabilidade de mutações celulares, predispondo assim o aparecimento de células neoplásicas (KADIA *et al.*, 2016; HÖGLUND; SANDIN; SIMONSSON, 2015; KHWAJA *et al.*, 2016).

Com base na progressão frequente documentada de síndromes mielodisplásicas (SMD), patologia que pode vir a evoluir para LMA, com isso um aumento da incidência de SMD com a idade parece explicar em parte a alta incidência de leucemia mieloide em idosos. Outro fator importante para o aparecimento de leucemia mieloide em pacientes com idade avançada é o uso de agentes alquilantes (antineoplásicos), pois entre 10% a 15% das pessoas tratadas com estes medicamentos desenvolvem esta neoplasia hematológica (DESCHLER; LÜBBERT, 2006; THE CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK, 2013).

Em um estudo realizado nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, constatou que as idades mais afetadas pela leucemia linfóide foram de 0 a 14 anos e o sexo mais acometido foi o masculino (CORREA-NETO, 2020). Dados estes que entram em consenso com os encontrados nesta pesquisa, na qual evidenciou que as idades e o sexo mais atingidos seguiram o padrão descrito por Correa-Neto *et al.*, ou seja, verificando que a leucemia linfóide foi mais comum entre as idades de 0 a 14 anos e no sexo masculino no estado do Pará. Porém sua alta incidência ocorre entre as faixas etárias de 2 a 5 anos.

Além disso, alguns países como Alemanha e EUA mostraram taxas de incidência de leucemia linfóide de 56,5 e 53,1 por milhão crianças de 0 a 14, respectivamente (KAATSCH; SPIX, 2016; HOWLADER *et al.*, 2016). As taxas de incidência variam por subtipo, raça/etnia, sexo e idade, que podem dar indicações para sua etiologia. Os meninos têm um risco 20% maior de desenvolver LLA do que meninas.

Há um pico distinto de incidência de LLA nas idades de 2 a 4 anos, em comparação com crianças mais novas ou mais velhas. Para LMA, os meninos têm um risco ligeiramente maior do que meninas (LINET *et al.*, 2016; STELIAROVA-FOUCHER; FRAZIER, 2014).

Essa maior incidência de leucemia linfóide e consequente maior taxa de mortalidade por esta neoplasia, está relacionada a uma maior exposição de crianças a agentes cancerígenos (SCHÜZ; ERDMANN, 2016). Além disso, as crianças passam mais tempo no chão, onde podem entrar em contato direto com agentes cancerígenos, podendo levar vários objetos a boca. Outro fator a ser levado em consideração, são algumas predisposições hereditárias ao câncer, como as síndromes, por exemplo, pacientes com síndrome de Down têm um risco 10 a 20 vezes maior de desenvolver leucemia na infância. Síndromes herdadas têm sido informativas na compreensão da biologia do câncer, mas são raras e explicam apenas uma pequena minoria de casos de leucemia infantil (SAVAGE; SCHÜZ, 2011; ERDMANN; GHANTOUS; SCHÜZ, 2019).

Analisando os dados obtidos através da pesquisa no estado do Pará, constatou-se que a leucemia que houve mais óbitos foi a linfóide. Corroborando com esses dados um estudo realizado por Santana e colaboradores (2007) no estado da Bahia também observou dados semelhantes, onde de um total de 327 casos de leucemia em um centro, 270 foram somente para leucemia linfóide correspondendo a 82,1% de casos (SANTANA *et al.*, 2007).

A leucemia linfóide é o tipo mais comum de leucemia na Europa, nos EUA, na Austrália e na América latina, sendo responsável por mais da metade de todos os casos de leucemia em homens (MATSUDA; NIINO, 2016). Embora a etiologia da leucemia linfóide não seja totalmente esclarecida, numerosos fatores ambientais, incluindo radiação, produtos químicos e infecções, foram associados com a doença (GÓMEZ-ALMAGUER *et al.*, 2017).

Estudos apontam uma relação direta entre a exposição a agrotóxicos e o aumento da incidência de leucemia linfóide. A associação mais forte foi vista por exposição residencial durante a gravidez. Análises de quase 15.000 casos controles mostraram uma associação de exposição ocupacional paterna antes da concepção com leucemia linfóide (risco 30% aumentado) (YE *et al.*, 2017). Segundo estudo realizado por Pignati *et al* no ano de 2015, o estado do Pará utilizou cerca de 9.443.170 litros de agrotóxicos, fator que pode elucidar a maior prevalência da leucemia linfóide no período estudado (PIGNATI *et al.*, 2015).

Quando falamos de raça, é importante destacar que no estado do Pará a maioria da população é parda. A definição da raça é uma mistura de cor, ou seja, é uma pessoa gerada a partir de alguma miscigenação, seja ela mulata, cabocla, cafuza, mameluca ou mestiça (WESCHENFELDER; SILVA, 2018). Em razão deste fato ocorreu uma predominância nos dados de mortalidade por raça parda quando comparada com outras raças.

Assim sendo, na raça parda a leucemia mieloide apresentou maior quantidade de óbitos para a idade acima de 70 anos com 6,86/100 mil habitantes em 2006 para o sexo feminino, e para o sexo masculino a maior taxa foi de 16,21/100 mil habitantes para o ano de 2006. Segundo a literatura sobre mortalidade em adultos, as idades mais acometidas por leucemia mieloide são acima de 60 anos e da raça branca (MANGAONKAR; PATNAIK, 2017).

Em um estudo realizado em Santa Catarina, Brasil, para a leucemia linfóide, cerca de 91,55% dos pacientes eram da raça branca, 8,45% eram pardos, de um total de 96 pacientes. Outro estudo realizado no estado de São Paulo também observou a prevalência da raça branca (BARBOSA *et al.*, 2015). Entrando em oposição da pesquisa pois a raça parda obteve maior número de óbitos, isso pode ser evidenciado pelo fato do estado pesquisado ter uma alta taxa de miscigenação em sua população.

Em um estudo realizado na Bahia observou-se uma predominância de óbitos da

raça parda a partir da classificação proposta pelo IBGE para cor/raça. Foram encontrados 1557 registros (61,59%) de indivíduos de cor parda, havendo também predominância da faixa etária acima de 60 anos (41,62%), e uma maior taxa no sexo masculino (54,37%) (LESSA; SILVA; NETO; 2020). Esses dados corroboram com os dados encontrados no estado do Pará, onde a raça parda prevaleceu com 2.390 (76,26%) óbitos, seguido da cor branca com 535 (17,07%), as outras raças somaram um total de 209 (6,65%) óbitos, essa semelhança dos dados pode ser justificada pela miscigenação que ocorre na população dos dois estados.

A sobrevida de pacientes com leucemia melhorou muito nos últimos anos, embora em graus variáveis, o que resultou em diferenças significativas quanto à idade e raça. A melhora da sobrevida em todos os pacientes provavelmente reflete os diagnósticos e avanços terapêuticos, como melhorias nos diagnósticos celulares e moleculares, estadiamento, terapias direcionadas e transplante de células hematopoiéticas (SHAH *et al.*, 2020). O acesso desigual a esses avanços pode potencialmente estar subjacente às disparidades de sobrevivência entre os grupos (idade e raça), bem como fatores biológicos e não biológicos (WEI *et al.*, 2018).

Porém não está claro se o aumento da probabilidade de morte é resultado de doença mais agressiva ou de fatores não biológicos. Alguns dados sugerem que afro-americanos e hispânicos têm fatores prognósticos desfavoráveis em comparação com os brancos. Pacientes tratados em ensaios clínicos randomizados multicêntricos, evidenciou que afro-americanos e hispânicos eram mais propensos a ter envolvimento do sistema nervoso central, contagem de leucócitos elevados e pior citogenética no diagnóstico quando comparados com pacientes brancos (KIRTANE; LEE, 2017; KHAN *et al.*, 2016). Esses fatos podem explicar parcialmente os achados evidenciados na presente pesquisa, a qual destacou uma maior taxa de mortalidade em pardos, ou seja, em pacientes miscigenados.

No presente estudo, observou-se que as médias trienais das leucemias linfóides e mielóides apresentaram tendências decrescentes na taxa de mortalidade para ambos os sexos no período estudado. Dados esses que se encontram de acordo com o estudo de Saraiva, Santos e Monteiro (2018) que evidenciaram uma diminuição na tendência de mortes por leucemia nas capitais brasileiras no período de 1980 a 2015 (SARAIVA; SANTOS; MONTEIRO, 2018). Um estudo realizado em um hospital do Distrito Federal, mostrou que o diagnóstico precoce da leucemia reduz as chances de óbitos, e que para a confirmação leva em cerca de 1-5 dias, sendo o mesmo prazo para o tempo de espera para o início do tratamento (OLIVEIRA, 2017). A avaliação diagnóstica é fundamental para o manejo das leucemias. Ao estratificar os pacientes de acordo com seu tipo de leucemia e risco de resistência ao tratamento, o médico poderá escolher a melhor estratégia terapêutica ao mesmo (KOUCHKOVSKY; ABDUL-HAY, 2016).

Estudos apontam que o diagnóstico precoce é muito importante para prognóstico, principalmente na LMA, onde o tempo é importante em relação à sobrevida dos pacientes (KIHARA *et al.*, 2014; TAWFIK *et al.*, 2016). O diagnóstico da LMA pode ser feito com base em sangue periférico ou em blastos de medula óssea. O diagnóstico de LMA requer a presença de $\geq 20\%$ de blastos no sangue periférico ou na medula óssea. Entretanto, em certos casos, a presença de anormalidades citogenéticas, como a translocação cromossômica (8:21) define a LMA mesmo em uma contagem de blastos mais baixa (PERCIVAL *et al.*, 2017).

Pesquisa realizada nos EUA revelou que cerca de 50% dos pacientes com diagnóstico de LMC são assintomáticos e geralmente diagnosticados durante um exame físico de rotina ou exames de sangue. Quando o paciente apresenta sintomas, os mais característicos são anemia (que pode causar fadiga), leucocitose e esplenomegalia, que é o sinal físico mais consistente detectado. Outro achado típico da LMC é a presença de Cromossomo Ph, que pode ser pesquisado

pelo teste de FISH (*fluorescence in situ hybridization*) ou por testes moleculares (JABBOUR; KANTARJIAN, 2018). Quanto mais precocemente esses achados forem, pesquisados e observados, maior é a chance de sobrevida dos pacientes, representando assim, uma baixa taxa de mortalidade por esta patologia, como no presente estudo.

Em relação a LLA, um estudo também demonstrou que o diagnóstico prévio pode ser realizado por meio do hemograma, que serve como rastreio da doença. E para o diagnóstico definitivo deve ser realizado o mielograma ou biópsia da medula óssea (MALARD; MOHTY, 2020). O diagnóstico de LLA é baseado nas diretrizes de classificação da OMS de 2016 (ARBER *et al.*, 2016). A melhora dos diagnósticos tem levado a um índice menor de mortalidade (IBAGY *et al.*, 2013). Achados estes que podem justificar a diminuição das taxas de mortalidade por leucemias aqui discutidos.

Um estudo realizado em Santa Catarina, Brasil, mostra que o diagnóstico da LLC, é principalmente realizado por meio de hemograma de rotina, porém precisa ser confirmado por citometria de fluxo, entre outros testes mais específicos (MORAES *et al.*, 2017). No hemograma do paciente com LLC pode ser observado uma leucocitose, com predomínio de linfócitos pequenos e valores normais de hematócrito e plaquetas. Concluindo assim que, a LLC, apesar de complexa e por vezes grave, também pode ser diagnosticada em estágio inicial, diminuindo assim o número de óbitos provocados pela LLC (EICHHORST *et al.*, 2015). Esse diagnóstico simples e rápido, o qual pode ser rastreado por meio de um hemograma, pode em parte elucidar essa baixa nos índices de óbitos por LLC encontrados no período estudado nesta pesquisa.

Porém estudos realizados no Brasil e na Europa revelam que há dificuldades de organização do acesso a exames, assistência e tratamentos, para neoplasias hematológicas e não hematológicas, podendo assim corroborar para que as taxas de mortalidades não diminuam (SANZ *et al.*, 2019; SILVA JR *et al.*, 2019). Contradizendo assim com o

presente estudo em que apresentou um declínio significativo de mortalidade, causada possivelmente por uma melhora no diagnóstico e tratamento dessas neoplasias no estado do Pará-Brasil durante o período dos anos 2000 a 2017.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente pesquisa verificou que no período de 2000 a 2017 houve uma diminuição das taxas de mortalidades por leucemias mieloide e linfoide, para ambos os sexos, no estado do Pará. A leucemia linfoide foi a que mais teve maior número de óbitos em ambos os padrões estudados, pois as idades mais acometidas são da população mais jovem, contudo se pode observar um decréscimo dos óbitos no período estudado. O sexo mais atingido é o sexo masculino em todas as leucemias e por raça a mais acometida foi a parda.

Nas médias trienais, entre os anos de 2015 a 2017, resultou em um maior declínio das mortalidades por leucemias no estado do Pará. Isso se deve por vários fatores como o avanço no diagnóstico e tratamento prolongando a vida dos pacientes.

Os resultados para leucemias de forma geral corroboram com resultados de outros estudos similares. A análise minuciosa por subgrupo de leucemia, faixa etária, sexo e raça revelou tendências não mostradas em outros estudos, indicando assim necessidades especiais na análise de cada variável.

Ademais, os resultados apresentados, podem ser utilizados no planejamento de políticas públicas de saúde no estado do Pará. Além de reconhecer que é preciso maior disponibilização de profissionais especializados para que haja uma melhor caracterização dos óbitos e assim, diminuir o registro de mortes por causas mal definidas. Além disso, mostrou a importância do acesso ao diagnóstico precoce, e de uma condução clínica adequada, onde ambos podem culminar na redução da mortalidade por essas leucemias.

CONTRIBUIÇÃO INDIVIDUAL DOS AUTORES:

Douglas Mroginski WEBER: Sua contribuição foi orientação, elaboração do plano de intenções, análise dos artigos utilizados, obtenção e explicação dos dados e revisão crítica do manuscrito, quanto ao conteúdo científico.

Marcia Juciele da ROCHA: Sua contribuição foi orientação, análise dos

artigos utilizados, obtenção e explicação dos dados e revisão crítica do manuscrito.

Karina Oliveira dos SANTOS: Sua contribuição foi na escolha do tema do artigo, elaboração do plano de intenções, levantamento dos dados e escrita do mesmo.

Marillia Gomes de SOUZA: Sua contribuição foi na escolha do tema do artigo, elaboração do plano de intenções, levantamento dos dados e escrita do mesmo.

MYELOID AND LYMPHOID LEUKEMIA: MORTALITY RATE IN THE STATE OF PARÁ-BRAZIL BETWEEN THE YEARS 2000 AND 2017

ABSTRACT: Leukemia's are heterogeneous hematopoietic neoplasms, which can be classified into myeloid and lymphoid according to the affected cell line, and subdivided into acute and chronic ones. Studies conducted in other countries and in Brazil show a decrease in mortality and an increase in survival. The aim of the present study was to evaluate leukemia mortality rates in the state of Pará in children, adolescents, adults and the elderly. Patients were categorized into age groups ranging from 0 to 19 years old, according to the IARC, and adults with range 10, up to 70 years old, according to the IBGE. Leukemia death data obtained from the Mortality Information System for the period from 2000 to 2017 were used. The analysis period was stratified into three-year periods and mortality rates were calculated for the state of Pará, adjusted by the world population. As for the statistics, the minitab software version 18 was used, with descriptive analysis of the data, with a 95% confidence interval, for the population average of both males and females and races, of leukemia's. During the period studied, there were about 3,632 deaths from leukemia in the state. There was an average of deaths, of 1.01 and 1.58 / 100 thousand inhabitants. lymphoid leukemia in women and men respectively. In myeloid leukemia, there was an average of 1.69 and 1.86 / 100 thousand inhabitants. for female and male. In races there was a predominance of brown skin in all ages, sex and leukemia's, with 2,390 deaths out of a total of 3,134. An average mortality of 1.52 and 1.51 / 100 thousand inhabitants was noted. for women and men respectively in lymphoid leukemia. And in myeloid leukemia there was an average of 1.06 and 1.35 / 100 thousand inhabitants for women and men. In the period from 2000 to 2017, a decrease was observed in all leukemia's, with males being the most affected in almost all leukemia's.

KEYWORDS: Hematopoietic neoplasms. Leukemia. Mortality.

REFERÊNCIAS

ARBER, D.A., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, v. 127, n. 20, 2391-2405, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069254/>. Acesso em: 26 de dezembro de 2020.

ANDRADE, A.R. et al. Analysis of imatinib adherence in chronic myeloid leukemia: a retrospective study in a referral hospital in the Brazilian Amazon. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 41, n. 2, 106-113, 2019. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/htct/v41n2/2531-1379-htct-41-02-0106.pdf>. Acesso em: 23 de dezembro de 2020.

BARBOSA, S.F.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, n. 3, 43-50, 2015. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/rpas/v6n3/v6n3a06.pdf>. Acesso em 21 de agosto de 2019.

BISWAS, M., et al. MBD3/NuRD loss participates with KDM6A program to promote DOCK5/8 expression and Rac GTPase activation in human acute myeloid leukemia. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, v. 33, n. 4, 5268-5286, 2019. Disponível em: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1096/fj.201801035R>. Acesso em: 24 de dezembro de 2020.

BRANDALISE, S.R., et al. Benefits of the intermittent use of 6-mercaptopurine and methotrexate in maintenance treatment for low-risk acute lymphoblastic leukemia in children: randomized trial from the Brazilian Childhood Cooperative Group – protocol ALL-99. *Journal of Clinical Oncology*, v. 28, n. 11, 1911-1918, 2010. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.25.6115?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&. Acesso em 21 de agosto de 2019.

CARVALHO, Q.G.S., PEDROSA, W.A., SEBASTIÃO, Q.P. Leucemia mieloide aguda versus ocupação profissional: perfil dos trabalhadores atendidos no Hospital de Hematologia de Recife. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 45, n. 6, 1446-1451, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/reeusp/v45n6/v45n6a24.pdf>. Acesso em 21 de agosto de 2019.

CORREA-NETO, N.F. et al. Tendências da Mortalidade por Leucemias no Brasil. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 42, n. 2, 184-185, 2020. Disponível em: <http://www.htct.com.br/en-tendencias-da-mortalidade-por-leucemias-articulo-S2531137920305976>. Acesso em: 23 de dezembro de 2020.

DESCHLER, B., LÜBBERT, M. Acute Myeloid Leukemia: Epidemiology and Etiology. *Wiley Online Library*, v. 107, n. 9, 2099-2117, 2006. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.22233>. Acesso em: 25 de dezembro de 2020.

DOLL, R., PAYNE, P., WATERHOUSE, J. Comparison between registries and age-standardized rates. In: Doll R, Payne P, Waterhouse J, editors. *Cancer incidence in five continents: a technical report*. Springer-Verlag, 333-377, 1966.

EICHHORST, B., et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, v. 26, n. 5, 78-84, 2015. Disponível em: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2947183-4>. Acesso em: 27 de dezembro de 2020.

ERDMANN, F., GHANTOUS, A., SCHÜZ, J. Environmental Agents and Childhood Cancer. *Encyclopedia of Environmental Health*, v. 2, n. 1, 347-359, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124095489117257>. Acesso em: 25 de dezembro de 2020.

GÓMEZ-ALMAGUER, D., et al. Acute Leukemia Characteristics are Different Around the World: the Mexican Perspective. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, v. 17, n. 1, 46-

51, 2017. Disponível em: [https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(16\)30559-6/fulltext](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(16)30559-6/fulltext). Acesso em: 25 de dezembro de 2020.

HÖGLUND, M., SANDIN, F., SIMONSSON, B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Annals of Hematology*, v. 94, n. 2, 241-247, 2015. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-015-2314-2>. Acesso em: 25 de dezembro de 2020.

HOWLADER, N., et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975 e 2013. In: Based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2016. Acesso em: 25 de dezembro de 2020.

HUNGRIA, V.T.M., et al. Epidemiology of Hematologic Malignancies in Real-World Settings: Findings from the Hemato-Oncology Latin America Observational Registry Study. *Journal of global oncology*, v. 5, n. 1, 1-19, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6882510/pdf/JGO.19.00025.pdf>. Acesso em: 23 de dezembro de 2020.

IBAGY, A., et al. Acute lymphoblastic leukemia in infants: 20 years of experience. *Jornal de Pediatria*, v. 89, n.1, 64-69, 2013. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/jped/v89n1/en_v89n1a10.pdf. Acesso em: 27 de dezembro de 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Disponível em: <http://ibge.com.br>. Acesso em 30 de agosto de 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Taxas de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA; 2018. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br>. 2018>. Acesso em 22 de agosto de 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). A review of human carcinogens – Part F: Chemical agents and related occupations. Disponível em: < <https://gco.iarc.fr>. 2015>. Acesso em 22 de agosto de 2019.

JABBOUR, E., KANTARJIAN, H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Annual Clinical Updates In Hematological Malignancies*, v. 93, n. 3, 442-459, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29411417/>. Acesso em: 26 de dezembro de 2020.

JULIUSSON, G., HOUGH, R. Leukemia. *Progress in Tumor Research*, v. 43, n.1, 87-100, 2016. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/447076>. Acesso em: 25 de dezembro de 2020.

JUNG, M.D. et al. Reclassification of Acute Myeloid Leukemia According to the 2016 WHO Classification. *Annals of Laboratory Medicine*, v. 39, n. 3, 311-316, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6340847/pdf/alm-39-311.pdf>. Acesso em: 23 de dezembro de 2020.

KAATSCH, P., SPIX C. German Childhood Cancer Registrye Annual Report 2016 (1980 e 2014). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI), University Medical Center, Johannes Gutenberg University; 2016. Acesso em: 25 de dezembro de 2020.

KADIA, T.M., et al. New drugs in acute myeloid leukemia. *Annals of Oncology*, v. 27, n. 5, 770-778, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4843183/>. Acesso em: 25 de dezembro de 2020.

KANSAL, R. Classification of acute myeloid leukemia by the revised fourth edition World Health Organization criteria: a retrospective single-institution study with appraisal of the new entities of acute myeloid leukemia with gene mutations in NPM1 and biallelic CEBPA. *Human Pathology*, v. 90, n.1, 80-96, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31077683/>. Acesso em: 23 de dezembro de 2020.

KHAN, J.M., et al. Racial disparities in the survival of American children, adolescents, and young adults with acute lymphoblastic leukemia, acute myelogenous leukemia, and Hodgkin lymphoma. *Cancer*, v. 122, n. 17, 2723-2730, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4992431/pdf/nihms789155.pdf>. Acesso em: 26 de dezembro de 2020.

KIHARA, R., et al. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia*, v. 28, n. 8, 1586-1595, 2014. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/leu201455>. Acesso em: 26 de dezembro de 2020.

KIRTANE, K., LEE, S.J. Racial and ethnic disparities in hematologic malignancies. *Blood*, v. 130, n. 15, 1699-1705, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5639484/?report=printable>. Acesso em: 26 de dezembro de 2020.

KHWAJA, A., et al. Acute myeloid leukaemia. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 2, n. 16010, on line, 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201610>. Acesso em: 25 de dezembro de 2020.

KOSCHMIEDER, S., VETRIE D. Epigenetic dysregulation in chronic myeloid leukaemia: A myriad of mechanisms and therapeutic options. *Seminars in Cancer Biology*, v. 51, n. 1, 180–197, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X17301529>. Acesso em: 21 de setembro 2019.

KOUCHKOVSKY, I., ABDUL-HAY, M. ‘Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update’. *Blood Cancer Journal*, v.6, n. 7, 1-10, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5030376/pdf/bcj201650a.pdf>. Acesso em: 26 de dezembro de 2020.

LESSA, L.O., SILVA, M.A.C., NETO, M.M.S. Mortalidade por Leucemia no Estado da Bahia de 2008 a 2018. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 42, n. 2, 168-169, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137920305708?via%3Dihub>. Acesso em: 26 de dezembro de 2020.

LIMA, M.C., et al. Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate. *Jornal de Pediatria*, v. 92, n. 3, 283-289, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jped/v92n3/0021-7557-jped-92-03-0283.pdf>. Acesso em: 26 de dezembro de 2020.

LINET, M.S., et al. International long-term trends and recent patterns in the incidence of leukemias and lymphomas among children and adolescents ages 0-19 years. *International Journal of Cancer*, v. 138, n. 8, 1862-1874, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26562742/>. Acesso em: 25 de dezembro de 2020.

LIU, S., et al. Polymorphisms in methotrexate transporters and their relationship to plasma methotrexate levels, toxicity of high-dose methotrexate, and outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget*, v. 8, n. 23, 37761-37772, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5514947/pdf/oncotarget-08-37761.pdf>. Acesso em: 24 de dezembro de 2020.

LÓSS, J.C.S. Leucemia na Infância e Adolescência. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 42, n. 2, 317-318, 2020. Disponível em: <http://www.htct.com.br/en-leucemia-na-infancia-e-adolescencia-articulo-S2531137920308142>. Acesso em: 24 de dezembro de 2020.

MALARD, F., MOHAMAD, M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*, v. 395, n. 10230, 1146-1162, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32247396/>. Acesso em: 27 de dezembro de 2020.

MANGAONKAR, A.A, PATNAIK, M.M. Patterns of Care and Survival for Elderly Acute Myeloid Leukemia-Challenges and Opportunities. *Current Hematologic Malignancy Reports*, v. 12, n. 4, 290-299, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11899-017-0388-8>. Acesso em: 26 de dezembro de 2020.

MATSUDA, T., NIINO, M. Type distribution of lymphoid leukemia from Cancer Incidence in Five Continents Vol. X. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, V. 43, n. 3, 290, 2016. Disponível em: <https://academic.oup.com/jjco/article/46/3/290/2385279>. Acesso em: 25 de dezembro de 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/>.2017>. Acesso em: 20 de agosto de 2019.

MIRANDA, A. et al. Epidemiological patterns of leukemia in 184 countries: a population-based study. *The Lancet Hematology*. v. 05, n. 1, 14-24, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29304322/>. Acesso em 22 de agosto de 2019.

MORAES, E.S. Analysis of individuals with leukemia: cancer surveillance system limitations. *Ciencia e Saúde Coletiva*, v. 22, n. 10, 3321-3332, 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/csc/v22n10/en_1413-8123-csc-22-10-3321.pdf. Acesso em: 27 de dezembro de 2020.

OLIVEIRA, M.D. et al. Avaliação do perfil epidemiológico das neoplasias onco-hematológicas de pacientes atendidos pelo instituto de câncer de três lagoas, no período de 2014 a 2018. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 2, 7301-7314, 2020. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/6880/6067>. Acesso em: 23 de dezembro de 2020.

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, 1-13,

2017. Disponível em: <http://revista.faciplac.edu.br/index.php/REFACI/article/view/397/145>. Acesso em: 21 de setembro 2019.

PERCIVAL, M., Bone marrow evaluation for diagnosis and monitoring of acute myeloid leukemia. *Blood Reviews*, v. 31, n. 4, 185-192, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5513766/pdf/nihms851366.pdf>. Acesso em: 26 de dezembro de 2020.

PIGNATI, W.A., et al. Spatial distribution of pesticide use in Brazil: a strategy for Health Surveillance. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 22, n. 10, 3281-32-93, 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/csc/v22n10/en_1413-8123-csc-22-10-3281.pdf. Acesso em: 26 de dezembro de 2020.

RANGEL, M.R.U et al. Câncer Pediátrico: incidência, sobrevida e mortalidade em Sergipe. *Interfaces científicas – Saúde e ambiente*, v. 1, n. 3, 9-20, 2013. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/267559328.pdf>. Acesso em: 28 de agosto de 2019.

REDANIEL, M.T., PULTE, D., JEFFREYS, M. Survival disparities by age and country of diagnosis for patients with acute leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, v. 56, n. 10, 2787-2792, 2015. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/6880/6067>. Acesso em: 24 de dezembro de 2020.

SANTANA, L.R., et al. Perfil Epidemiológico das Leucemias em Crianças e Adolescentes no Estado da Bahia. *Gazeta Médica da Bahia*, v. 76, n. 3, 51-54, 2007. Disponível em: <http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/viewFile/286/276>. Acesso em: 21 de setembro de 2019.

SANZ, M.A., et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*, v. 133, n. 15, 1630-1643, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6509567/?report=printable>. Acesso em: 27 de dezembro de 2020.

SARAIVA, D.C.A., SANTOS, S.S., MONTEIRO, G.T.R. Leukemia mortality trends in children and adolescents in Brazilian state capitals: 1980-2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 27, n. 3, 1-13, 2018. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/ress/v27n3/en_2237-9622-ress-27-03-e2017310.pdf. Acesso em: 22 de setembro de 2019.

SAVAGE, S.A., SCHÜZ, J. Environmental Chemicals and Childhood Cancer. *Encyclopedia of Environmental Health*, v. 1, n. 1, 336-346, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444522726000179>. Acesso em: 24 de dezembro de 2020.

SCHÜZ, J., ERDMANN, F. Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview. *Archives of Medical Research*, v. 47, n. 8, 607-614, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28476188/>. Acesso em: Acesso em: 24 de dezembro de 2020.

SCHWARTZ, L.C., MASCARENHAS, J. Current and evolving understanding of atypical chronic myeloid leukemia. *Blood Reviews*, v. 33, n. 1, 74–81, 2019. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268960X1830064X>. Acesso em: 22 de setembro de 2019.

SHAH, U.A., et al. Epidemiology and Survival Trend of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in the United States. *Cancer*, v. 126, n. 3, 567-574, 2020. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.32556>. Acesso em: Acesso em: 26 de dezembro de 2020.

SILVA, F.F., et al. Relação entre mortalidade infantojuvenil por leucemia e causas maldefinidas no Brasil segundo regiões, 1996 a 2013. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde*, v. 19, n. 4, 43-49, 2017. Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/rbps/article/view/19801/13224>. Acesso em: 24 de dezembro de 2020.

SILVA, F.F., LATORRE, M.R.D.O. Sobrevida das leucemias linfoides agudas em crianças no Município de São Paulo, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, n. 3, 1-9, 2020. Disponível em: <https://www.scielosp.org/pdf/csp/2020.v36n3/e00008019/pt>. Acesso em: 23 de dezembro de 2020.

SILVA, M.J.S., O'DWYER, G., OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S. Cancer care in Brazil: structure and geographical distribution. *BMC Cancer*, v. 19, n. 1, 1-11, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6806503/>. Acesso em: 23 de dezembro de 2020.

SILVA JR, W.F., et al. Real-life Outcomes on Acute Promyelocytic Leukemia in Brazil - Early Deaths Are Still a Problem. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, v. 19, n. 2, 116-122, 2019. Disponível em: [https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(18\)31311-9/fulltext](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(18)31311-9/fulltext). Acesso em: 27 de dezembro de 2020.

SILVEIRA E.M. et al. Análise de indivíduos com leucemia: limitações do sistema de vigilância de câncer. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*, v. 22, n. 10, 3321-3332, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/csc/v22n10/1413-8123-csc-22-10-3321.pdf>. Acesso em: 24 de agosto de 2019.

STELIAROVA-FOUCHER, E., FRAZIER A.L. Chapter 1.3 Childhood cancer. In: Stewart B, Wild CP, eds. *World Cancer Report 2014*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 69-76, 2014. Disponível em: https://www.who.int/cancer/publications/WRC_2014/en/. Acesso em: 25 de dezembro de 2020.

STIEF, S.M., et al. Loss of KDM6A confers drug resistance in acute myeloid leukemia. *Leukemia*, v. 34, n. 1, 50-62, 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7214274/pdf/41375_2019_Article_497.pdf. Acesso em: 24 de dezembro de 2020.

TAWFIK, B., et al. Comorbidity, age and mortality among adults treated intensively for acute myeloid leukemia (AML). *Journal of Geriatric Oncology*, v. 7, n. 1, 24-31, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4747801/pdf/nihms732223.pdf>. Acesso em: 25 de dezembro de 2020.

THE CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia. *The new England journal of medicine*,

v. 368, n. 22, 2059-2074, 2013. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1301689?articleTools=true>. Acesso em: 25 de dezembro de 2020.

TOWLE, K. M., GRESPIN, M.E., MONNOT, A.D. Personal use of hair dyes and risk of leukemia: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Medicine*, v. 6, n.10, 2471-2486, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5633595/pdf/CAM4-6-2471.pdf>. Acesso em: 23 dezembro de 2020.

VASCONCELOS, M.R.A., FONSECA, A. Tendência da Mortalidade por Leucemia em Salvador - Brasil, 1980 a 2012. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 61, n. 4, 325-334, 2015. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/185/109>. Acesso em: 18 de agosto de 2019.

WARTMAN, L.D., et al. Sequencing a mouse acute promyelocytic leukemia genome reveals genetic events relevant for disease progression. *Journal of Clinical Investigation*, v. 121, n. 4, 1445–1455, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3069786/pdf/JCI45284.pdf>. Acesso em: 18 de agosto de 2019.

WEI, H., et al. Distinct genetic alteration profiles of acute myeloid leukemia between Caucasian and Eastern Asian population. *Journal of Hematology & Oncology*, v. 11, n. 18, 1-4, 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5807853/pdf/13045_2018_Article_566.pdf. Acesso em: 26 dezembro de 2020.

WESCHENFELDER, V.I., SILVA, M.L. A cor da mestiçagem: o pardo e a produção de subjetividades negras no Brasil contemporâneo. *Análise Social*, v. 53, n. 227, 308-330, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/pdf/aso/n227/n227a03.pdf>. Acesso em: 26 dezembro de 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. Geneva: World Health Organization; 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-report-on-cancer-setting-priorities-investing-wisely-and-providing-care-for-all>. Acesso em: 23 dezembro de 2020.

YE, X. Time and spatial trends in lymphoid leukemia and lymphoma incidence and survival among children and adolescents in Manitoba, Canada: 1984-2013. *PLoS One*, v. 12, n. 4, 1-14, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5400229/pdf/pone.0175701.pdf>. Acesso em: 26 dezembro de 2020.