

Ministério da Saúde - MS
Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ/RJ
Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca - ENSP
Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente

**EXPOSIÇÕES AMBIENTAIS E PADRÕES DE DISTRIBUIÇÃO DE
LEUCEMIAS NA INFÂNCIA**

ARNALDO CÉZAR COUTO

Rio de Janeiro
2010

ARNALDO CÉZAR COUTO

**EXPOSIÇÕES AMBIENTAIS E PADRÕES DE DISTRIBUIÇÃO DE
LEUCEMIAS NA INFÂNCIA**

Orientador

Dr. Sérgio Koifman

Co-Orientadora

Dr^a. Maria do Socorro Pombo de Oliveira

Dissertação apresentada ao Programa de Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração

Epidemiologia Ambiental

Rio de Janeiro

2010

"SOMENTE AQUELES QUE SE ARRISCAM INDO TÃO LONGE
SABEM O QUÃO LONGE PODEM CHEGAR"

Augusto Cury

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Sérgio Koifman pela orientação, pelos ensinamentos e por ter contribuído na minha formação acadêmica. Pela oportunidade de me inserir na área de saúde coletiva, possibilitando conhecer as dificuldades e as descobertas da pesquisa em epidemiologia das leucemias infantis. Um exemplo de pesquisador a ser seguido.

À Jeniffer Dantas, pela agradável convivência durante esses dois anos, proporcionando crescimento pessoal e acadêmico. Constatei que o trabalho em parceria gera resultados mais satisfatórios, principalmente quando se trabalha com pessoas comprometidas e determinadas em seus objetivos de vida.

À Dr^a. Maria do Socorro Pombo de Oliveira por disponibilizar os dados do “Estudo Multi-Institucional das Leucemias Infantis: Contribuição dos Marcadores Imuno-moleculares na Distinção de Diferentes Fatores Etiopatogênicos”, possibilitando assim a análise epidemiológica.

Às crianças que fizeram parte deste estudo que contribuíram de forma importantíssima para pesquisa da etiologia das leucemias e às suas mães pela colaboração em responder os questionários.

Aos professores do Programa Saúde Pública e Meio Ambiente, pelo conhecimento compartilhado durante a realização das disciplinas, em especial, as professoras Rosa, Gina e Inês pela disponibilidade em sempre esclarecer minhas dúvidas.

À Fundação Oswaldo Cruz, em especial a Escola Nacional de Saúde Pública pela oportunidade de cursar o mestrado, sendo bolsista, possibilitando maior dedicação.

Aos meus pais, Pedro e Maria, e aos meus irmãos que me apoiaram nessa “aventura” de vim morar no Rio. Tenho certeza de que qualquer agradecimento é mínimo diante do que já fizeram por mim.

Aos bons e velhos amigos de Minas e aos novos que fiz no Rio pelos bons momentos compartilhados.

Sumário

1. Introdução.....	01
2. Referencial teórico.....	03
2.1. O sistema hematopoiético e as leucemias.....	03
2.2. Classificação das leucemias.....	04
2.2.1. Leucemia Linfóide Aguda (LLA).....	04
2.2.2. Leucemia Mielóide Aguda (LMA).....	05
2.3. Tratamento das leucemias.....	06
2.4. Exposições ambientais e leucemias na infância.....	07
2.5. O advento da biologia molecular aplicado à leucemia infantil.....	10
3. Justificativa.....	12
4. Objetivos.....	13
5. Primeiro artigo.....	13
6. Segundo artigo.....	20
7. Considerações finais.....	46
8. Referências bibliográficas.....	49

1. Introdução

O câncer infantil é uma patologia rara, perfazendo menos de 1% de todas as neoplasias diagnosticadas nos países em desenvolvimento¹. A incidência anual do câncer infantil vem se estabilizando desde 1990, variando de 70 a 160 casos por milhão de habitantes menores de 15 anos em todo o mundo².

Dentre as diferentes neoplasias infantis, as leucemias constituem a mais comum na infância, representando 30% de todos os diagnósticos. Existem algumas divisões nas leucemias, sendo a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) a mais freqüente, atingindo 75% dos casos pediátricos³. Trata-se de uma neoplasia maligna, caracterizada pelo acúmulo de células linfóides imaturas na medula óssea, levando a infiltração nos tecidos por células leucêmicas⁴.

Para realização do diagnóstico definitivo é necessário um exame de medula óssea, baseado na caracterização morfológica, imunofenotípica e citogenética dos blastos leucêmicos. Os tipos de células leucêmicas vão determinar a progressão da doença e conseqüentemente no curso clínico da mesma⁵.

O aumento observado na incidência de neoplasias, especialmente as leucemias e os tumores do SNC, é parcialmente decorrente do desenvolvimento e aprimoramento de métodos de diagnóstico, como o avanço na utilização de técnicas de biologia molecular, possibilitando a detecção de anormalidades genéticas⁶.

Diante da melhoria no diagnóstico das leucemias, é observado um progresso terapêutico e uma melhora na sobrevida das crianças afetadas. Em algumas instituições especializadas, a sobrevida vem melhorando sensivelmente desde 1975. Em Recife, a sobrevida global em cinco anos passou de 32% (1980-1989) para 63% (1997-2002), sendo que no primeiro período houve uma recaída de 14% e 16% de abandono no tratamento, enquanto que no último período avaliado a recaída foi de apenas 3,3% e 0,5% de abandono⁷. No Hospital do Câncer de São Paulo também foi observada melhora na sobrevida em cinco anos, passando de 13% (1975-1979) para 55% (1995-1999), em que a casuística foram todos os casos admitidos no hospital, inclusive os já tratados e que apresentaram recorrência da doença⁸.

Além dos dados de sobrevivência, em diversos países é observada redução nas taxas de mortalidade por câncer infantil, sugerindo melhorias nos serviços de diagnóstico e tratamento de portadores de neoplasias infantis. Nos EUA, a taxa de mortalidade por leucemia infantil declinou cerca de 50% entre os anos de 1975 e 1995, com uma diminuição estatisticamente significativa de 3,4% ao ano. Esta redução foi observada por grupo etário em ambos os sexos⁹.

A avaliação da incidência dos subtipos de leucemias no mundo tem mostrado variações importantes em relação à distribuição geográfica, sexo, idade e grupos étnicos, sugerindo que possam existir diferentes fatores etiológicos envolvidos¹⁰. No Brasil, alguns estudos epidemiológicos demonstraram a relação entre subtipos imunológicos de LLA com sazonalidade e condições socioeconômicas, além de evidenciar variações da incidência dessa doença em diferentes estados brasileiros^{1,6,11}.

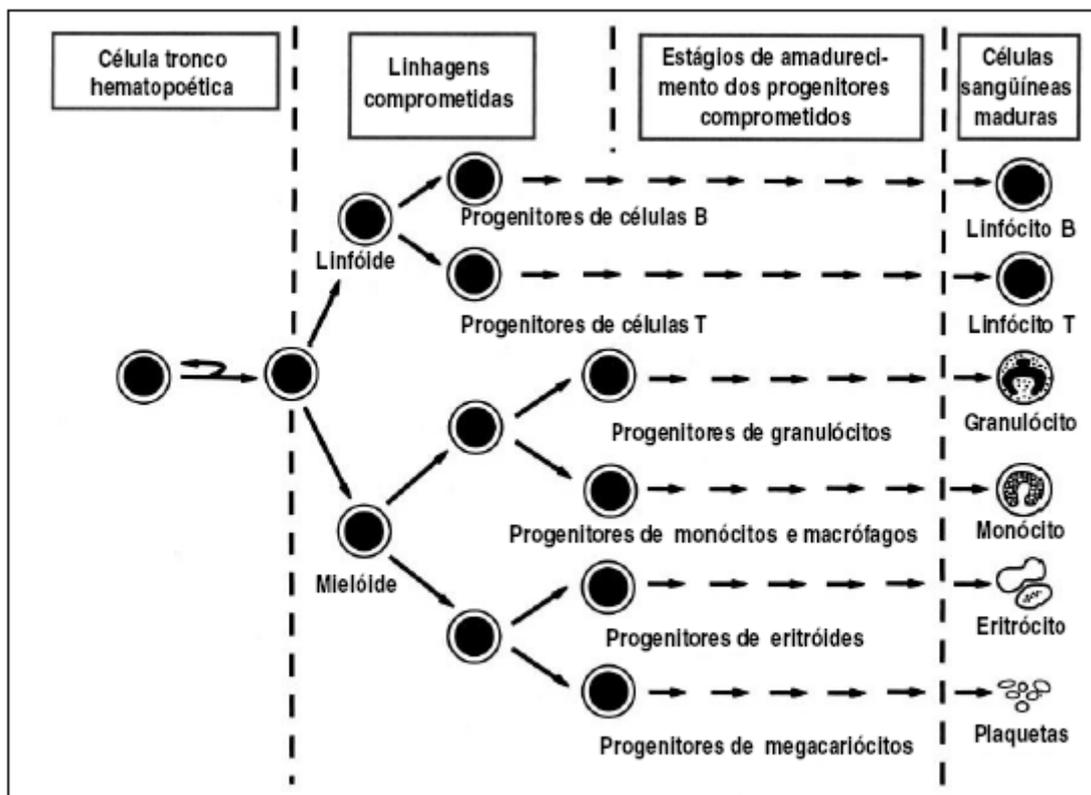
Embora as causas da LLA sejam desconhecidas, é improvável que a transformação leucêmica seja resultante de único evento, mas sim do acúmulo de múltiplos processos, envolvendo interações complexas entre fatores ambientais e genéticos. Os principais fatores associados ao aumento do risco de LLA incluem a susceptibilidade do hospedeiro a danos cromossômicos devido à exposição a agentes externos, como agentes químicos, físicos e biológicos¹². Um aspecto importante é a exposição a esses fatores de risco durante a vida intra-uterina, determinante no desenvolvimento de leucemia no lactente¹³.

Esta dissertação foi dividida em duas partes; sendo a primeira proposta a realização de estudo descritivo de análise temporal sobre a mortalidade por leucemia infantil no Estado do Rio de Janeiro, no período de 1980-2006. A segunda proposta foi a realização de um estudo caso-controle nacional de base hospital com intuito de avaliar a exposição parental à tinturas e produtos de alisamento de cabelo e leucemias agudas em lactentes.

2. Referencial teórico

2.1. O sistema hematopoiético e as leucemias

O processo de diferenciação, proliferação e liberação das células sanguíneas para exercerem suas funções biológicas no organismo é denominado de hematopoiese. Este processo é comandado por uma célula precursora hematopoiética denominada *stem cell* (**Figura 1**). Este fenômeno começa durante a vida intra-uterina e ocorre por toda a vida, devido ao curto período de vida celular e a importância vital das células sanguíneas. Além disso, este processo é regulado, de modo que as proporções celulares de cada elemento permaneçam relativamente constantes em estados de normalidade. Para isso, existem fatores em cada linhagem celular controlando o processo¹⁴.



Fonte: Origin and development of blood cells. 11 ed. Cap 6. Williams & Wilkins. Baltimore, 2004.

Figura 1: Diagrama de formação celular pelo sistema hematopoiético

Durante o estágio de formação celular, podem ocorrer alterações na célula progenitora que provocam perdas na diferenciação e proliferação normal, ocasionando no processo de leucemogênese. Este processo culmina

no desenvolvimento de uma expansão clonal maligna decorrente de alterações genéticas no precursor hematopoiético, levando ao acúmulo de células imaturas na medula óssea e no sangue periférico. De maneira semelhante a outras neoplasias, tais alterações genéticas envolvem genes com função no controle do ciclo celular, denominados oncogenes e anti-oncogenes^{10,15}.

2.2. Classificação das leucemias

As leucemias são classificadas a partir de dois fatores, pelo tipo de célula afetada e pela rapidez do desenvolvimento e progressão da doença. No primeiro caso, as leucemias ocorrem pela transformação do progenitor celular, comprometendo a linhagem linfóide ou mielóide, sendo classificadas após a realização de técnicas morfológicas, citoquímicas e imunofenotípicas¹⁵. As leucemias podem ser classificadas também como agudas ou crônicas, de acordo com a fisiopatologia da doença, sendo que nas leucemias agudas as células leucêmicas pertencem ao grupo de células progenitoras mais imaturo, enquanto que nas crônicas as células malignas se desenvolvem em estágios de maturação mais tardios¹⁶.

O principal tipo de leucemia na infância é a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) com aproximadamente 75% dos casos³, seguida pela Leucemia Mielóide Aguda (LMA) presente em 15-20% dos casos¹⁷.

2.2.1. Leucemia Linfóide Aguda (LLA)

A LLA é o tipo mais comum de câncer infantil, constituindo cerca de um terço de todas as neoplasias malignas da criança, sendo mais freqüente em crianças brancas do que em negras (1,8:1) e em meninos do que em meninas (1,2:1)¹⁸.

A classificação da LLA baseada na morfologia apresenta três subtipos, denominados L₁, L₂ e L₃ (FAB: French American British group). O subtipo L₁ é o mais freqüente, sendo caracterizado por blastos pequenos e um aumento da relação núcleo/citoplasma. Por outro lado, o subtipo L₂ apresenta blastos maiores, mas não uniforme, com nucléolos proeminentes e uma relação

núcleo/citoplasma menor. O subtipo L₃ é a forma mais rara e de pior prognóstico, caracterizada pela intensa vacuolização citoplasmática¹⁹.

Considerando a classificação pela técnica de imunofenotipagem, as leucemias são divididas pela positividade de marcadores específicos, podendo ser classificadas em pré-B, B e T. Além disso, os blastos linfóides são caracterizados por marcadores de membrana como CD7, CD10, CD19 e CD20 e por marcadores citoplasmáticos com TdT. A análise citogenética permite observar alterações pelo número cromossomal, translocações, inversões e deleções¹⁹.

A finalidade destas classificações é separar as leucemias linfóides das mielóides, principalmente quando os blastos são muito indiferenciados. Estas observações podem também determinar o prognóstico das leucemias²⁰.

2.2.2. Leucemia Mielóide Aguda (LMA)

A LMA é uma doença com predominância em idosos (acima de 60 anos de idade), representando mais de 50% dos casos nesta faixa etária^{21,22}, sendo mais comum no sexo masculino do que no feminino²³. Entretanto, a LMA representa aproximadamente 15-20% das leucemias agudas na infância e 80% nos adultos^{17,24} apresentando um prognóstico pobre, especialmente em pacientes idosos²⁵.

De acordo com a classificação da FAB (*French American British group*) a análise morfológica da LMA apresenta oito subtipos:

- M0 – LMA sem diferenciação morfológica;
- M1 – LMA com mínima diferenciação morfológica;
- M2 – LMA com diferenciação (componente monocítico < 20%);
- M3 – LMA promielocítica hipergranular ou M3 variante hipogranular;
- M4 – LMA mielomonocítica (células monocíticas ≥ 20%) ou M4 variante;
- M5 – LMA monocítica (com células monocíticas ≥ 20% das células leucêmicas)
- M5a – LMA monoblástica (sem diferenciação, blastos ≥ 80%)
- M5b – LMA monocítica (com diferenciação, blastos < 80%);
- M6 – eritroleucemia e variante;
- M7 – LMA megacarioblástica.

A classificação morfológica é questionada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que recomenda critérios de diagnóstico imunológicos e citogenéticos somados à análise morfológica.

A classificação da LMA pela imunofenotipagem é importante para distinção entre as linhagens linfóide e mielóide, no monitoramento do tratamento para detecção de doença residual mínima. Além disso, a análise pela imunofenotipagem reside, principalmente, no diagnóstico das LMA M0 e M7, além de auxiliar em alguns casos de M5a e no diagnóstico das LMA M3, LMA M2 e LMA M1/M2^{23,24}. Entre os principais marcadores de membrana estão o CD13, CD33, CD34 e CD117^{26,27}.

Os estudos moleculares são importantes na detecção de anormalidades no clone leucêmico, auxiliando na precisão do diagnóstico e no prognóstico da doença^{17,26}. As aberrações citogenéticas adquiridas são detectadas em 55-75% dos casos de LMA diagnosticados recentemente^{28,29}. A finalidade da análise da genética molecular pode ser tanto no estabelecimento de clonalidade, pela identificação de genes recombinados que expressam as imunoglobulinas, quanto pela identificação de uma recombinação molecular característica de um determinado tipo de LMA, facilitando a diferenciação dos oito subtipos conhecidos^{30,31}.

2.3. Tratamento das leucemias

O tratamento das leucemias, principalmente em crianças, tem sido a neoplasia com resultados mais satisfatórios³². O primeiro agente efetivo no tratamento da LLA foi um antifolato (aminopterina), baseado no conhecimento de que o ácido fólico era essencial para a hematopoiese normal. Entretanto, somente em 1948, o médico Sidney Farber descreveu o efeito do tratamento com aminopterina em 50 crianças com LLA, observando aumento da sobrevivência em mais de 5 anos³³.

Nos anos seguintes novas drogas foram testadas como os corticosteróides (1950), as antipurinas (1953) e a vincristine (1963). Durante o tratamento nos anos 60 o uso de drogas combinadas demonstrou a tentativa de remissão da doença, porém, não considerava o efeito tóxico somatório.

Neste contexto, surge o protocolo “Total therapy” com percentual de cura de 50% com seguimento por mais de 30 anos³⁴.

Nos últimos 25 anos diversos grupos e instituições têm demonstrado aumento do percentual de cura com índices de 80%, ocasionando em taxas de mortalidade reduzidas^{5,6,32}. A maioria dos esquemas terapêuticos modernos é constituída de cinco fases: indução da remissão, intensificação-consolidação, reindução, prevenção da leucemia no sistema nervoso central (SNC) e continuação ou manutenção da remissão³⁵.

A LLA evoluiu de uma neoplasia mal definida e intratável na metade do século passado para uma doença bem relatada na literatura e com resultados relevantes de cura no início deste século³⁵. Atualmente, a identificação de vários fatores prognósticos permite a estratificação dos pacientes em grupos de risco, possibilitando assim, uma abordagem terapêutica diferenciada. Sendo assim, os grupos de maior risco são tratados com terapias mais intensas, cada vez mais eficazes, enquanto os grupos de baixo risco apresentam melhor sobrevida, podendo ser poupados de efeitos deletérios do tratamento^{36,37}.

O desafio de tornar a LLA uma doença curável começa a ser vencido através de dados de sobrevida maior que 50% em países com recursos limitados, como em El Salvador³⁸.

O tratamento da LMA consta basicamente de quimioterapia, porém, é realizado também o transplante de medula óssea em casos de prognóstico desfavorável e nas recidivas. O tratamento divide-se em indução de remissão e pós-remissão, podendo haver diferenças na terapêutica de acordo com a faixa etária ou subtipos específicos³⁹.

2.4. Exposições ambientais e leucemias na infância

Diversos estudos epidemiológicos têm descrito vários possíveis fatores de risco para as leucemias na infância com objetivo de entender sua etiologia. Greaves (1999) em um de seus trabalhos propôs um modelo dos possíveis fatores causais, divididos em alterações genéticas, fatores ambientais e modificações adquiridas¹⁰. Os fatores ambientais discutidos a seguir incluem possíveis associações etiológicas com leucemias na infância.

Entre os fatores associados ao desenvolvimento de leucemia infantil, apenas a exposição a radiações ionizantes é reconhecida como risco, enquanto que os demais são controversos¹². De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC, 2002), os campos magnéticos de baixa frequência são classificados como possíveis carcinogênicos para os humanos (classe 2b).

O uso de medicamentos por parte dos pais antes ou durante a gravidez continua sendo um problema de saúde pública, sendo que o uso materno no período gestacional pode levar ao desenvolvimento de más formações congênitas, baixo peso ao nascer e atrasos físicos no desenvolvimento da criança^{40,41,42}. Diversos estudos recentes apóiam a etiologia da leucemia no período intra-uterino, enfatizando a importância da exposição por agentes tóxicos ao feto no início da gravidez⁴³. Um estudo caso-controle sugere que o uso de vitaminas e suplementos de ferro durante a gestação pode reduzir o risco de leucemias, enquanto que o uso de anfetaminas e pílulas dietéticas pode aumentar seu risco na infância⁴⁴. Pombo-de-Oliveira e colaboradores (2006)¹¹ observaram aumento no risco entre as mães que fizeram uso de dipirona (OR=1,45 e IC95%:1,02-2,06) e hormônios (OR=8,76 e IC95%:2,85-26,93) e o desenvolvimento de leucemia no lactente.

A alimentação é outro fator de exposição importante durante a gravidez. Um estudo caso-controle realizado na Grécia com crianças menores de 5 anos de idade, demonstrou que a ingestão de vegetais (OR=0,76 e IC95%:0,60-0,95), frutas (OR=0,72 e IC95%:0,57-0,91), peixes e frutos do mar (OR=0,72 e IC95%:0,59-0,89) estava associada ao efeito protetor de desenvolver LLA. Enquanto que o aumento no consumo de carnes (OR=1,25 e IC95%:1,00-1,57) e açúcares (OR=1,32 e IC95%:1,05-1,67) durante a gestação aumentaria o risco de desenvolver LLA entre as crianças⁴⁵.

Em relação a associação entre o uso de tabaco, a ingestão de álcool durante a gestação, e o desenvolvimento de leucemias na infância, os resultados dos estudos são controversos. Alguns trabalhos mostraram um discreto aumento no risco, sem significância estatística, entre as mães que fumaram na gravidez e as crianças com LLA^{46,47}, enquanto outros trabalhos observaram ausência de associação⁴⁸. A mesma divergência ocorreu para o consumo de álcool, Shu e colaboradores (1996) observaram uma associação

positiva para LMA (OR=2,6 e IC95%:1,4-5,1) e para LLA (OR=1,43 e IC95%:1,0-2,4)⁴⁹, enquanto Infante-Rivard e colaboradores (2004) encontraram uma redução no risco para LLA entre crianças cuja as mães consumiram álcool durante a gravidez⁵⁰.

Entre os agentes químicos com potenciais efeitos carcinogênicos estão os solventes orgânicos, em que uma proporção substancial de trabalhadores susceptível está exposta. Em uma revisão sobre estes solventes e diversas neoplasias, foi relatado que existe evidências de um aumento do risco de câncer com solventes específicos, como benzeno, tolueno, 1,1,1-tricloreto e metileno cloreto⁵¹. Embora o benzeno seja reconhecido como agente leucêmico⁵², os demais solventes orgânicos não são classificados como cancerígenos por agências reguladoras, favorecendo a exposição de trabalhadores em diversos setores industriais.

Um fator de risco discutido na literatura é a questão do peso ao nascer associado à leucemia infantil. Um estudo brasileiro observou uma associação positiva entre peso ao nascer elevado (>3999 g) e leucemia no lactente, após controlar por variáveis de confundimento (OR=2,28 e IC95%:1,08-4,75)⁵³. Um estudo de meta-análise incluindo 32 trabalhos encontrou associação positiva, estatisticamente significativa, entre peso ao nascer e risco de desenvolver leucemia, demonstrando que alto peso estava associado tanto a LLA quanto a LMA. Neste mesmo estudo foi observado que baixo peso ao nascer estava associado apenas com LMA, sugerindo uma função em forma de U, ou seja, um aumento no risco em crianças com baixo ou elevado peso⁵⁴.

A questão socioeconômica apresentada como fator de risco para leucemia é muito relatada na literatura. Um estudo de revisão, analisando o status socioeconômico (SES) e leucemia infantil, demonstrou que os resultados são heterogêneos, sem evidências claras de relação entre ambos. Entretanto, para a análise ao nascimento e leucemia infantil, os dados apresentam uma possível associação, apesar de baixa⁵⁵. Estes autores apontam que diversos fatores poderiam explicar a inconsistência entre os estudos, como a ausência de controle de variáveis de confundimento e principalmente a introdução de viés de seleção dos controles. Sendo assim, sugerem que pesquisas futuras sejam realizadas no intuito de esclarecer possível associação.

Considerando as exposições ambientais, diversos estudos têm demonstrado que a exposição a agentes tóxicos durante o período intra-uterino pode levar a uma série de agravos ao feto. Alguns dados mostram que certos compostos químicos favorecem as translocações cromossômicas e fusões gênicas, possibilitando o surgimento de células clones leucêmicas no nascimento¹⁵.

2.5. O advento da biologia molecular aplicada à leucemia infantil

O acúmulo de alterações genéticas em genes que regulam o processo de diferenciação, proliferação, reparo e morte celular leva à aquisição de um fenótipo maligno em que as células adquirem vantagem de sobrevivência e deixam de exercer suas funções normais. Sendo assim, a análise de clones leucêmicos pode fornecer informações sobre o momento em que ocorreu a transformação maligna e quais são os mecanismos moleculares envolvidos. É neste intuito que são focadas as pesquisas para compreender a origem das leucemias³.

Sendo assim, os estudos das aberrações cromossômicas recorrentes e específicas, e sua associação a subtipos de leucemia definidos por linhagem, tipo celular e estágio de diferenciação, oferecem a possibilidade de identificar os genes que estão envolvidos na perda do controle dos mecanismos reguladores do ciclo celular e na aquisição do fenótipo maligno⁵⁶.

Existem diversos genes que estão ligados ao desenvolvimento de câncer, entre eles, muitos são polimórficos. Estes genes podem apresentar substituição de uma única base de um nucleotídeo ou uma variação no número de pequenas sequências repetitivas de DNA. Estas variações podem influenciar a taxa de transcrito gênico, e conseqüentemente, a quantidade e atividade das proteínas, prejudicando o bom funcionamento do organismo⁵⁷.

Um marco na pediatria oncológica foi a descoberta da translocação cromossômica envolvendo alguns genes que, uma vez alterados, favoreciam o desenvolvimento de diversas neoplasias, entre elas, as leucemias¹⁵.

A primeira translocação cromossômica descrita t(9:22) foi resultado da fusão dos genes *BCR* (cromossomo 9q) e *ABL* (cromossomo 22q). Este tipo de alteração genética é raramente encontrado em LMAs, mas está presente em

5% das LLAs de crianças e em 30% das LLAs de adulto. O produto desta translocação, denominado cromossomo Filadélfia, codifica uma proteína com alta atividade de tirosina quinase que interfere na transdução de sinais celulares e altera o metabolismo e a proliferação celular, que possa a ocorrer de maneira independente dos sinais extracelulares emitidos por fatores de crescimento. Além disso, ocorre ainda o bloqueio da maquinaria de apoptose, conferindo à célula o fenótipo de resistência a terapias⁵⁸.

3. Justificativa

O conhecimento produzido a partir de diversos estudos indica que a etiologia das leucemias está associada a um grande número de fatores, sendo estes genéticos e/ou ambientais. Estes fatores são importantes para definir a progressão da doença, determinando assim a sobrevida global dos indivíduos afetados. Estas variações podem ser vistas entre adultos e crianças devido a diferenças na biologia da doença, como a alta incidência de anormalidades cromossômicas de melhor prognóstico em crianças.

Tendo em vista o fato de que crianças são particularmente vulneráveis aos compostos ambientais tóxicos, devido à imaturidade do seu metabolismo e às taxas mais elevadas de crescimento e de divisão celular, é muito importante que se realizem investigações epidemiológicas em lactentes portadoras de leucemia, pois estes estudos podem fornecer informações sobre a etiologia da doença, contribuindo para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes.

Neste sentido, sabe-se que a exposição intra-uterina a substâncias químicas, como aquelas presentes em medicamentos, tabaco, pesticidas e solventes orgânicos, é fator de risco para leucemia aguda na infância. Adicionalmente, acredita-se que os estudos de leucemias na infância sejam os mais indicados para a avaliação das exposições ambientais, uma vez que, tal neoplasia apresenta um período de latência reduzido, favorecendo estudos com foco na exposição materna a substâncias químicas no período perigestacional.

Além disso, existem poucos estudos no Brasil sobre o padrão de distribuição das leucemias e a hipótese de que a exposição a fatores ambientais durante a gestação somada a fatores genéticos estejam ligados ao desenvolvimento de leucemia em lactentes.

4. Objetivos

4.1. Objetivo geral

Analisar o padrão de distribuição das leucemias agudas na infância no estado do Rio de Janeiro e avaliar os efeitos de fatores de exposição ambiental, como a exposição a tintura e produtos de alisamento de cabelo, associados a fatores genéticos com o desenvolvimento de leucemias agudas no lactente.

4.2. Objetivos específicos

1) Analisar a tendência de mortalidade por leucemias na infância no Estado do Rio de Janeiro durante o período de 1980 a 2006.

2) Determinar a magnitude de associação entre exposições maternas selecionadas, como uso de produtos para tingir/alisar o cabelo antes da gravidez, durante a gestação (1º, 2º e 3º trimestre) e no período de lactação, com o desenvolvimento de leucemias em lactentes.

3) Determinar a magnitude de associação entre o uso de tintura de cabelo paterna e o desenvolvimento de leucemias em lactentes.

4) Definir a distribuição de frequência do polimorfismo do gene *MLL* em casos de leucemia na infância e seus respectivos controles.

5) Determinar a magnitude de associação entre polimorfismo genético de *MLL* e variáveis selecionadas maternas e paternas mencionadas acima.

6) Determinar a magnitude de associação entre os compostos químicos presentes nas marcas comerciais de tintura e produtos de alisamento de cabelo e o desenvolvimento de leucemia no lactente.

5. Primeiro artigo

Tendência de mortalidade por leucemia infantil no Estado do Rio de Janeiro, 1980-2006

A primeira proposta da dissertação foi a realização de um estudo descritivo de análise temporal sobre a mortalidade por leucemia infantil no Estado do Rio de Janeiro, no período de 1980-2006.

Este trabalho foi submetido ao Jornal de Pediatria em março de 2010, aceito em julho e publicado em setembro do mesmo ano, sendo intitulado “*Tendência de mortalidade por leucemia infantil num período de 25 anos*”.

ARTIGO ORIGINAL

Tendência de mortalidade por leucemia infantil num período de 25 anos

Título abreviado: Mortalidade por leucemia infantil, RJ, 1980-2006

Arnaldo César Couto¹, Jeniffer Dantas Ferreira², Rosalina Jorge Koifman³, Gina Torres Rego Monteiro⁴, Maria do Socorro Pombo-de-Oliveira⁵, Sérgio Koifman⁶

1. Arnaldo César Couto, Graduado, arnaldocoutto@gmail.com. Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, ENSP, FIOCRUZ/RJ.
2. Jeniffer Dantas Ferreira, Graduado, jenifferdantas@yahoo.com.br. Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, ENSP, FIOCRUZ/RJ.
3. Rosalina Jorge Koifman, Doutorado, rosalina.koifman@hotmail.com. Departamento de Epidemiologia da Escola Nacional de Saúde Pública, FIOCRUZ/RJ.
4. Gina Torres Rego Monteiro, Doutorado, gtorres@ensp.fiocruz.br. Departamento de Epidemiologia da Escola Nacional de Saúde Pública, FIOCRUZ/RJ.
5. Maria do Socorro Pombo-de-Oliveira, Pós-doutorado, mpombo@inca.gov.br. Centro de Pesquisas do Instituto Nacional do Câncer, CPQ/INCA.
6. Sérgio Koifman, Pós-doutorado, sergio.koifman@hotmail.com. Departamento de Epidemiologia da Escola Nacional de Saúde Pública, FIOCRUZ/RJ.

Todos os autores possuem currículo cadastrado na plataforma lattes do CNPq.

Declaração de conflito de interesse: Nada a declarar.

Instituição vinculada ao trabalho: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

Autor responsável: Arnaldo César Couto, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rua Leopoldo Bulhões, 1480, Sala 821, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, CEP: 21041-210. Telefone: (21) 8530-3194
Email: arnaldocoutto@gmail.com

Contagem total de palavras do texto: 2207

Contagem total de palavras do resumo: 245

Número de tabelas e figuras: 4

Data de submissão: 08/03/2010

Data de aceite: 14/07/2010

RESUMO

Objetivos: Analisar a tendência de mortalidade por leucemias na infância no Estado do Rio de Janeiro durante o período de 1980 a 2006.

Método: Foram utilizados os dados de mortalidade por leucemia em menores 15 anos do Sistema de Informações de Mortalidade do Ministério da Saúde para os anos de 1980 a 2006, segundo sexo, dos residentes de três áreas: Município do Rio de Janeiro, Região Metropolitana (exceto município do Rio de Janeiro) e Interior do Estado. Foram considerados como óbitos por leucemia aqueles cuja causa básica havia sido codificada de acordo com a Classificação Internacional de Doença (CID) 9, no período 1980-95; segundo CID 10, no período 1996-2006. As taxas de mortalidade foram calculadas por faixa etária e ano de óbito, sendo em seguida ajustadas pela população mundial. Para análise de tendência, optou-se pelos modelos de regressão linear polinomial. Foi considerado um nível de significância de 5%.

Resultados: As análises de tendência nas três localidades apresentaram perfis semelhantes, com um padrão decrescente e constante. Entretanto, o município do Rio de Janeiro apresentou a maior queda em suas taxas. Analisando a tendência das taxas de mortalidade por leucemia infantil segundo sexo, foi

observado que no sexo masculino, a incidência foi maior quando comparada ao sexo feminino nas três localidades analisadas.

Conclusão: Foi observada uma tendência de declínio da mortalidade por leucemias na infância no Estado do Rio de Janeiro, sendo esta mais acentuada na capital, do que na região metropolitana e no interior do Estado.

Descritores: Leucemia, Criança, Mortalidade, Brasil.

ABSTRACT

Objectives: To ascertain childhood leukemia mortality trend in the State of Rio de Janeiro, Brazil, along 1980-2006.

Method: Leukemia mortality data stratified by sex in children under 15 yr. old along 1980-2006 in the State of Rio de Janeiro was retrieved from the Brazilian National Mortality System. Data was stratified by the local of occurrence (the capital, City of Rio de Janeiro; the Metropolitan Area of Rio de Janeiro, excluding the capital; and the State of Rio de Janeiro countryside). Leukemia deaths were ascertained using ICD 9th along 1980-95 and ICD 10th between 1996-2006. Leukemia mortality rates were ascertained by age and calendar year, being age standardization (World population) further carried out. Polynomial linear regression with a 5% significance level was used to evaluate mortality secular trend in the studied areas.

Results: The three studied regions revealed similar trends with a continuous declining pattern, more accentuated in Rio de Janeiro municipality. According to gender, the male leukemia mortality distribution was highest in all studied areas.

Conclusions: A declining childhood leukemia mortality trend was observed in the State of Rio de Janeiro, being more pronounced at the capital, Rio de Janeiro Municipality.

Key words: Leukemia, Child, Mortality, Brazil.

Introdução

As leucemias compreendem um grupo heterogêneo de doenças malignas do sistema hematopoiético, caracterizadas pela proliferação clonal de células imaturas por diferenciação anormal¹. Estas constituem as neoplasias malignas mais comuns na infância, correspondendo a cerca de 33% de todas as doenças malignas em menores de 14 anos no mundo².

A incidência de leucemia infantil tem aumentado em diversos países desenvolvidos, como nos Estados Unidos³, Inglaterra⁴ e outros países europeus⁵. Esta elevação tem sido parcialmente explicada pelas melhorias no sistema de registro de câncer e a maior acessibilidade populacional aos serviços de saúde, possibilitando diagnóstico precoce. Uma incidência mais reduzida da doença tem sido relatada nos países em desenvolvimento⁶, embora no município de São Paulo, as taxas sejam similares às aquelas observadas em países desenvolvidos⁷. Em Goiânia, entre 1978 e 1996, as taxas de mortalidade por neoplasias infantis apresentaram decréscimo com significância estatística para as crianças com idade igual ou superior a cinco anos, o mesmo tendo ocorrido em relação à mortalidade por leucemias entre os menores de 15 anos no período de 1979 a 1995⁸.

Em relação às taxas de mortalidade por leucemia em menores de 15 anos, quedas significativas foram observadas a partir dos anos 70 em países mais desenvolvidos⁹. Estes resultados provavelmente são devido à precocidade no diagnóstico, padronização de protocolos terapêuticos, e a conseqüente melhoria na sobrevida das crianças com leucemia¹⁰.

A transição demográfica e epidemiológica observada nestes últimos 20 anos em diferentes países, bem como a magnitude da incidência e prevalência de casos de leucemia infantil, despertaram o interesse de diversos pesquisadores em estudos epidemiológicos. Entretanto no Brasil, as estatísticas sobre as neoplasias infantis têm sido pouco analisadas na literatura nacional, apesar da existência de dados disponíveis, tais como o Sistema de Informação de Mortalidade do Ministério da Saúde (DATASUS, 1998)¹¹.

O objetivo deste trabalho foi o de analisar a tendência de mortalidade por leucemias na infância no Estado do Rio de Janeiro durante o período de 1980 a 2006.

Metodologia

Foi realizado um estudo descritivo de série temporal, utilizando dados de óbitos de crianças menores de 15 anos, de ambos os sexos, residentes do estado do Rio de Janeiro, no período de 1980 a 2006.

Os óbitos por leucemia infantil foram obtidos diretamente do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), um banco de dados do Sistema Único de Saúde (SUS), de natureza pública, gratuito e de acesso aberto, sendo organizado e mantido pelo Ministério da Saúde do governo brasileiro (DATASUS/MS)^{11,12}. Neste trabalho foram analisados os dados de mortalidade referentes às seguintes áreas: Município do Rio de Janeiro, Região Metropolitana (exceto o Município do Rio de Janeiro) e interior do Estado do Rio de Janeiro (totalidade dos óbitos no Estado, exceto a Região Metropolitana).

Foram considerados como óbitos por leucemia aqueles cuja causa básica haviam sido codificados de acordo com a Classificação Internacional de Doença (CID) 9 (códigos 202.4, 203.1, 204-208), no período 1980-95; segundo CID 10 (códigos C90.1 e C91-C95), no período 1996-2006.

O período de análise foi aquele compreendido entre 1980-2006, sendo estratificado em 9 triênios, sendo tal estratégia adotada no intuito de reduzir a ocorrência de flutuações anuais aleatórias dos dados.

Primeiramente, as taxas de mortalidade por leucemia infantil foram calculadas para cada localidade. Posteriormente, estas taxas foram padronizadas utilizando-se a população mundial proposta por Segi (1960)¹³ e modificada por Doll (1976)¹⁴, referente à faixa etária do estudo (menores de 15 anos).

Em seguida foram obtidos diagramas de dispersão das taxas de mortalidade segundo os anos-calendário de estudo, com o intuito de visualizar a distribuição das taxas ao longo do tempo.

Para a realização do processo de modelagem, as taxas padronizadas de mortalidade por leucemia infantil foram analisadas como variável dependente (y), e os anos do estudo estratificados em triênios como variável independente (x). Para análise da tendência, optou-se pelos modelos de regressão linear,

sendo primeiramente testados através da regressão linear simples ($Y=\beta_0 + \beta_1X$), e em seguida pelos modelos polinomiais de segundo ($Y=\beta_0+ \beta_1X + \beta_2X^2$) e de terceiro grau ($Y=\beta_0 + \beta_1X + \beta_2X^2 + \beta_3X^3$).

Para evitar a auto-correlação entre os pontos da serie temporal, a variável tempo foi centralizada no ponto médio da série histórica de acordo com a metodologia de Kleinbaum e colaboradores¹⁵.

A escolha do melhor modelo foi baseada no nível de significância (p-valor) e na análise de resíduos. A significância estatística do modelo de tendência foi admitida quando o mesmo obteve significância estatística ($p<0,05$).

Foram elaborados modelos para mortalidade por leucemia infantil (menores de 15 anos) e, em seguida, modelos estratificados para ambos os sexos, comparando as tendências.

A análise dos dados deste estudo foi realizada através dos *softwares* Excel 2003 e SPSS versão 15.0.

Resultados

Para este estudo foram analisadas 1.910 crianças durante todo o período de estudo (1980-2006), sendo 848 casos de óbito por leucemias referentes ao município do Rio de Janeiro, 606 para a Região Metropolitana (município do Rio de Janeiro exclusive), e 456 para o interior do Estado do Rio de Janeiro (totalidade dos óbitos no Estado, exceto a Região Metropolitana).

As análises de tendência nas três áreas apresentaram perfis semelhantes, com um padrão decrescente e constante (**Gráfico 1**).

O município do Rio de Janeiro apresentou a maior queda em suas taxas (-1,79 por triênio), maior coeficiente de determinação ($R^2 = 82,1$) e maior significância estatística ($p<0,001$), quando comparado com as demais localidades (**Tabela 1**).

Analisando a tendência das taxas de mortalidade por leucemia infantil segundo sexo, foi observado que no sexo masculino, a incidência foi maior quando comparada ao sexo feminino nas três áreas analisadas (**Gráfico 2**).

Em ambos os sexos, apesar das flutuações, houve um declínio na taxa de mortalidade para as três áreas ao longo de toda série. Entretanto, o

município do Rio de Janeiro apresentou maiores declínios em ambos os sexos, quando comparado com a Região Metropolitana (exceto a capital) e com o interior do estado. **(Tabela 2).**

Gráficos 1: Tendência das taxas de mortalidade por leucemia infantil no estado do Rio de Janeiro. (A) Município do Rio de Janeiro (B) Região metropolitana (exceto o município do Rio de Janeiro) e (C) Interior do estado do Rio de Janeiro.

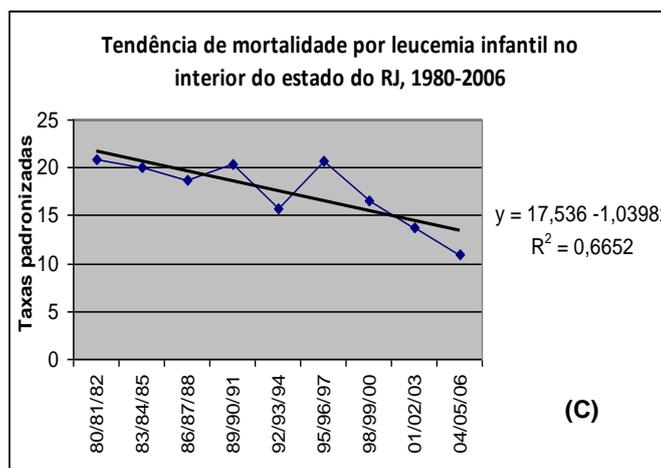
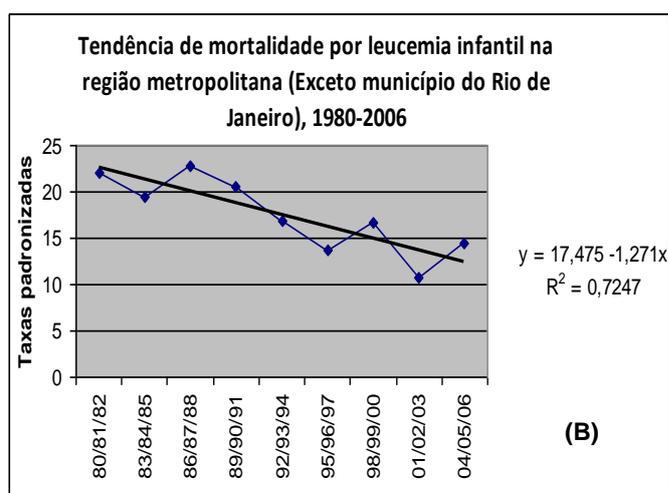
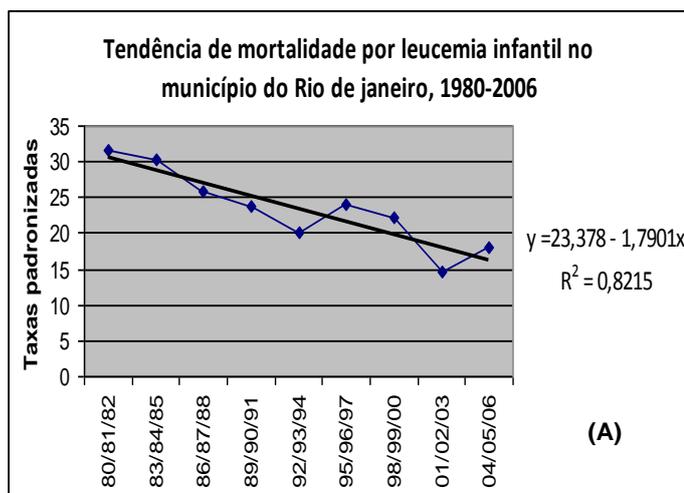


Tabela 1: Taxas de mortalidade por leucemia na infância padronizadas por idade, segundo regiões do Estado do Rio de Janeiro, 1980-2006.

Localidade	Modelo	R ² (%)	P	Tendência	Redução da taxa (%)
Município do Rio de Janeiro	$y = 23,378 - 1,7901x$	82,15	<0,001	Decrescente e constante	42,5
Região metropolitana (exceto Município do Rio de Janeiro)	$y = 17,475 - 1,271x$	72,46	<0,01	Decrescente e constante	34,8
Interior do estado do Rio de Janeiro	$Y = 17,536 - 1,0398x$	66,52	<0,01	Decrescente e constante	47,4

Gráficos 2: Tendência das taxas de leucemia infantil entre os sexos no estado do Rio de Janeiro. (A) Município do Rio de Janeiro; (B) Região metropolitana (exceto o município do Rio de Janeiro); (C) Interior do estado do Rio de Janeiro

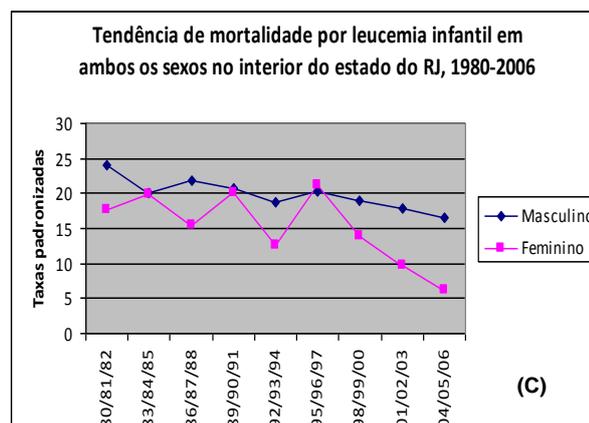
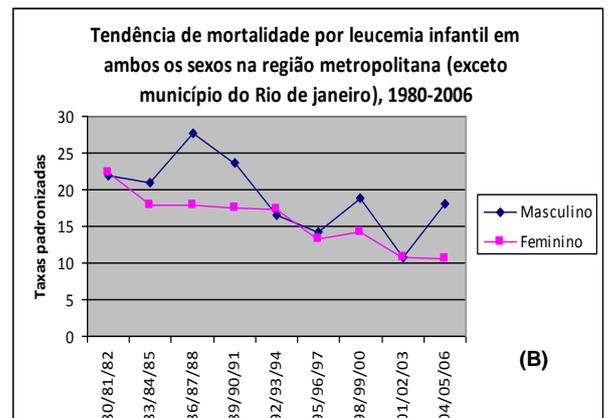
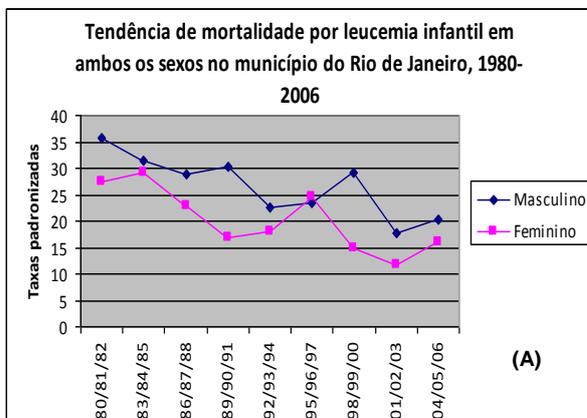


Tabela 2: Tendência temporal das taxas de mortalidade por leucemia na infância ajustadas por idade segundo sexo, Estado do Rio de Janeiro, 1980-2006.

Localidade	Sexo	Modelo	R ² (%)	P	Tendência	Redução da taxa (%)
Município do Rio de Janeiro	Masculino	$y = 26,548 - 1,8158x$	71,72	<0,01	Decrescente e constante	43,2
	Feminino	$y = 20,137 - 1,7658x$	64,41	<0,01		41,6
Região metropolitana (exceto o município do Rio de Janeiro)	Masculino	$y = 19,192 - 1,2136x$	42,92	0,05	Decrescente e constante	51,3
	Feminino	$y = 15,716 - 1,3294x$	90,31	<0,001		52,2
Interior do estado do Rio de Janeiro	Masculino	$y = 19,913 - 0,7073x$	77,92	<0,01	Decrescente e constante	30,8
	Feminino	$y = 15,196 - 1,3165x$	50,00	<0,05		45,7

Discussão

A redução nas taxas de mortalidade por leucemias na infância observada no Estado do Rio de Janeiro é concordante com os resultados similares observados na literatura. Neste sentido, foi também relatado que em regiões economicamente desenvolvidas, como América do Norte, Europa Ocidental, Japão e Oceania, as taxas de mortalidade por leucemias decresceram mais de 55% nas três últimas décadas¹⁰. No Brasil, em um estudo desenvolvido em Goiânia, foi igualmente observado um decréscimo estatisticamente significativo nas taxas de mortalidade por leucemias entre os menores de 15 anos no período de 1979 a 1995⁸. Esta tendência no declínio da mortalidade por leucemias na infância é possivelmente resultante de avanços introduzidos com a padronização de protocolos terapêuticos mediante o emprego de medicamentos quimioterápicos, e o uso de esquemas combinados de drogas, permitindo assim, elevar a sobrevida de crianças com neoplasias, particularmente as hematológicas^{10,16}.

O progresso terapêutico somado a melhoria no diagnóstico das leucemias, vem resultando em um aumento na sobrevida das crianças afetadas. Em Recife, a sobrevida global de cinco anos das leucemias na

infância aumentou de 32% (1980-1989) para 63% (1997-2002)¹⁷. Adicionalmente, o abandono de tratamento e a recaída da doença eram da ordem de 16 e 14% durante a década de oitenta, enquanto que entre 1997-2002, estes foram de, respectivamente, 0,5% e 3,3%.

No Hospital do Câncer de São Paulo também foi observada melhora na sobrevida em cinco anos, passando de 13% (1975-1979) para 55% (1995-1999), estimativas obtidas com uma casuística incluindo todos os casos admitidos no hospital, inclusive aqueles já tratados e que apresentaram recorrência da doença¹⁸.

Além do aumento da sobrevida, tem sido observada uma redução nas taxas de mortalidade por câncer infantil em diversas localidades, evidenciando melhorias nos serviços de diagnóstico e tratamento de portadores de câncer infantil. Nos EUA, a taxa de mortalidade por leucemia infantil declinou cerca de 50% entre os anos de 1975 e 1995, com uma diminuição estatisticamente significativa de 3,4% ao ano, observada em ambos os sexos e diferentes faixas etárias¹⁶. Considerando a sobrevida por leucemias infantil no Brasil, é possível observar taxas semelhantes às de países desenvolvidos¹⁹. Este fato é decorrente do tratamento moderno do câncer infantil, individualizando terapias específicas, seja cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou transplante de medula óssea, de acordo com o tipo de neoplasia. Este progresso obtido na terapêutica das leucemias e a utilização de protocolos específicos possibilitam sucesso de cura em 75% dos casos de leucemia linfóide aguda (LLA)²⁰.

Um grande estudo desenvolvido na Europa (EUROCARE), incluindo 17 países com o intuito de avaliar o impacto dos novos métodos de diagnóstico e de protocolos de tratamento introduzidos entre 1983 e 1995, verificou que a maior sobrevida entre todos os cânceres infantis foi observada para os casos de leucemias e linfomas. Este estudo concluiu que o progresso no tratamento de neoplasias nestes sítios na infância tem revelado eficácia, pois com os novos modelos de tratamento é provável a ocorrência de uma elevação na prevalência de adultos com história passada de câncer pediátrico²¹.

Viana e colaboradores (2003) observaram que o acúmulo de experiência no tratamento de uma doença complexa, como a leucemia, em conjunto com a adoção de um protocolo de tratamento unificado, como o Berlin-Frankfurt-Munich (BFM), viabiliza o aumento da remissão prolongada em crianças com

leucemia mielóide aguda²². Entretanto, um estudo desenvolvido no Brasil, avaliando os protocolos de tratamento BFM, verificou uma sobrevida global de 5 anos da ordem de 50,8%, sendo menor que a obtida nos Estados Unidos e Europa²³.

A incidência da LLA entre crianças do sexo masculino é maior em relação às do sexo feminino em diversos locais^{3,5,24}. No Brasil, trabalhos realizados em São Paulo também demonstraram taxas de mortalidade em meninos maiores que em meninas⁷. No presente estudo observou-se padrão similar relativo à mortalidade por leucemias durante a maior parte da série analisada, apresentando taxas mais elevadas em crianças do sexo masculino.

Neste trabalho, buscou-se caracterizar a tendência da mortalidade por leucemias em menores de 15 anos no Estado do Rio de Janeiro. Inicialmente, buscou-se analisar os dados em nível municipal, mas dada a ausência de óbitos por leucemias em diversos destes, optou-se em agrupá-los em oito regionais de saúde do Estado (Metropolitana, Serrana, Médio Paraíba, Norte, Baixada Litorânea, Noroeste, Centro-Sul e Baía de Ilha Grande) para as quais os mesmos encontravam-se disponíveis no sistema do DATASUS¹¹. Entretanto, a heterogeneidade na distribuição populacional referente à divisão existente nas regionais de saúde, impossibilitava a realização de uma análise fidedigna. Desta maneira, a análise da mortalidade foi realizada considerando o Município do Rio de Janeiro, a Região Metropolitana (exceto o Município do Rio de Janeiro) e o interior do Estado.

Observou-se que o município do Rio de Janeiro apresentou o maior declínio nas taxas de mortalidade quando comparado com as demais regiões analisadas. Este foi de 42,5% no Município do Rio de Janeiro (taxa de 31,55 por milhão em menores de 15 anos em 1980-82 e taxa de 18,14 em 2004-2006), sendo de 34,8% na Região Metropolitana (taxa de 22,11 e 14,41; respectivamente), e de 47,4% no interior do Estado (taxa de 20,91 e 10,98; respectivamente).

Entretanto, observa-se que as taxas de mortalidade por leucemias em menores de 15 anos no período 2001-2003 no município do Rio de Janeiro (taxas de 11,6 e 17,8 por milhão, sexo feminino e masculino, respectivamente) são mais elevadas que aquelas observadas nos Estados Unidos (7,0 e 8,6 por milhão, respectivamente) e na Europa ocidental (6,3 e 9,9 por milhão, em

meninas e meninos), enquanto que na Europa oriental (13,8 e 17,6 por milhão, respectivamente) as taxas são similares as relatadas no Brasil no mesmo período (2001-2003)²⁵.

Resumindo, as tendências da mortalidade por leucemias na infância no Estado do Rio de Janeiro retratadas neste trabalho são provavelmente decorrentes da melhoria no acesso aos serviços de saúde, o que possibilita em diagnóstico precoce, traduzindo em redução de mortalidade. De forma geral, os dados apresentados neste trabalho são consistentes, uma vez que, a acessibilidade aos serviços de saúde e a precocidade do diagnóstico das leucemias na infância são essenciais para o prognóstico destas neoplasias.

Embora se saiba que as taxas de mortalidade não retratem diretamente a atenção à saúde no que se refere ao tratamento do câncer, a análise de tendências de mortalidade por câncer infantil pode ser um indicador da eficácia de estratégias de intervenção contra esta neoplasia na faixa etária considerada¹⁰.

A limitação deste estudo poderia referir-se à qualidade da informação, relativa à qualidade com que se realizam as atividades desde a coleta/registro das informações até a disponibilidade dos dados produzidos pelo Sistema de Informação. Além disso, o preenchimento das informações no conjunto de dados normalmente é realizado por técnicos administrativos e profissionais não-médicos e o sistema pode trazer vícios, interpretações erradas ou até mesmo ausência de dados. Entretanto, no caso do Estado do Rio de Janeiro, existe um órgão capacitado desenvolvendo atividades de padronização da informação de mortalidade há vários anos, o que se traduz num baixo percentual de causas de óbitos mal definidas na infância (3,75% em 2007)¹¹ e na população geral desde a década de 80^{26,27,28}.

Conclusões

Foi observada uma tendência de declínio da mortalidade por leucemias na infância no Estado do Rio de Janeiro, sendo esta mais acentuada na capital, do que na região metropolitana e no interior do Estado. Este padrão epidemiológico da mortalidade é concordante com aquele descrito na literatura internacional, podendo provavelmente decorrer de uma melhora no acesso da

população aos centros de diagnóstico, na precocidade do diagnóstico e no tratamento destas neoplasias.

Referências

1. Hodgson S, Foulkes W, Eng C, Maher E. A practical guide to human cancer genetics. 3 ed. New York: Cambridge University Press; 2007.
2. Petridou E, Trichopoulos D. Leukemias. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D. Textbook of cancer epidemiology. New York: Oxford; 2002. p. 556-72.
3. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). Am Cancer Society. 2008;112:416-32.
4. Shah A, Coleman MP. Increasing incidence of childhood leukaemia: a controversy re-examined. Br J of Cancer. 2007;97:1009-12.
5. Coebergh JW, Reedijk AM, Vries E de, Martos C, Jakab Z, Steliarova-Foucher E, et al. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978-1997: report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer. 2006;42:2019-36.
6. Ribeiro KB, Lopes LF, Camargo B. Trends in childhood leukemia mortality in Brazil and correlation with social inequalities. Am Cancer Society. 2007;110:1823-31.
7. Mirra AP, Latorre MR, Veneziano DB. Incidência, mortalidade e sobrevida do câncer da infância no Município de São Paulo. São Paulo: Registro de Câncer de São Paulo; 2004.
8. Braga PE. Câncer na Infância: Tendências e Análise de Sobrevida em Goiânia (1989-1996). Dissertação de Mestrado. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. 2000.
9. La Vecchia C, Levi F, Lucchini F, Lagiou P, Trichopoulos D, Negri E. Trends in childhood cancer mortality as indicators of the quality of medical care in the developed world. Cancer. 1998;83:2223-7.
10. Linet MS, Ries LA, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer surveillance series: Recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. Journal of the National Cancer Institute. 1999;91:1051-8.
11. Ministério da Saúde, Brasil. Informações de Saúde. <http://www.datasus.gov.br>. Acess: jun/2009.
12. Pedra F, Tambellini AT, Pereira BB, da Costa AC, de Castro HA. Mesothelioma mortality in Brazil, 1980-2003. Int J Occup Environ Health. 2008;14:170-5.
13. Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57). Department of Public Health, Tohoku University of Medicine, Sendai, Japan. 1960.

14. Doll R. Comparison between Registries and Age-Standardized Rates. In: Waterhouse JAH, Muir CS, Correa P, Powell J. Cancer incidence in Five Continents, Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1976;15:453-59.
15. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. Applied regression analysis and other multivariable methods. 2th ed. Belmont: Duxbury; 1988.
16. Ries LA, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda: National Cancer Institute; 1999.
17. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, Pedrosa A, Pui CH, Ribeiro RC. Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. JAMA. 2004;291:2471-5.
18. De Camargo B. Sobrevida e mortalidade da criança e adolescente com câncer: 25 anos de experiência em uma instituição brasileira [Tese]. São Paulo: Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo; 2003.
19. Rodrigues KE, Camargo B. Diagnóstico precoce do câncer infantil: responsabilidade de todos. Revista da Associação Médica Brasileira. São Paulo, 2003;49.
20. Margolin JF, Steuber CP, Poppack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poppack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4th. ed. Ed Lippincott Williams e Wilkins, Philadelphia, 2002;19:489-527.
21. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Terenziani M; EUROCORE working group. Childhood Cancer Survival Trends in Europe: A EUROCORE Working Group Study. J Clin Oncol. 2005;23:3742-51.
22. Viana MB, Cunha KC, Ramos G, Murao M. Acute myeloid leukemia in childhood: fifteen-year experience in a single institution. J Pediatr (Rio J). 2003;79:489-96.
23. Laks D, Longhi F, Wagner MB, Garcia PC. Survival evaluation of children with acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Munich trial. J Pediatr (Rio J). 2003;79:149-58.
24. Swaminathan R, Rama R, Shanta V. Childhood cancers in Chennai, India, 1990-2001. Chennai, India, 1990-2001: incidence and survival. Int J Cancer. 2008;122:2607-11.
25. The International Agency for Research on Cancer (IARC). CANCER Mondial. Globocan 2002.
26. Monteiro GT, Koifman RJ, Koifman S. Confiabilidade e validade dos atestados de óbito por neoplasias. I. Confiabilidade da codificação para o conjunto das neoplasias no Estado do Rio de Janeiro. Cad Saude Publica. 1997;13:39-52.

- 27.** Monteiro GT, Koifman RJ, Koifman S. Confiabilidade e validade dos atestados de óbitos por neoplasias. II. Validação do câncer de estômago como causa básica dos atestados de óbito no Município do Rio de Janeiro. *Cad Saude Publica*. 1997;13:53-65.
- 28.** Queiroz RC, Mattos IE, Monteiro GT, Koifman S. Confiabilidade e validade das declarações de óbito por câncer de boca no Município do Rio de Janeiro. *Cad Saude Publica*. 2003;19:1645-53.

6. Segundo artigo

Exposição parental à tinturas e produtos de alisamento de cabelo e leucemias agudas em lactentes

Arnaldo César Couto¹, Jeniffer Dantas Ferreira¹, Ana Cristina Rosa³, Maria do Socorro Pombo-de-Oliveira², Sérgio Koifman³, Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia

¹ Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, ENSP, FIOCRUZ/RJ

² Centro de Pesquisas do Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, RJ

³ Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ

Correspondência:

Arnaldo Couto, Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rua Leopoldo Bulhões 1480, Rio de Janeiro, RJ, 21041-210.

e-mail: arnaldocoutto@gmail.com

Resumo

Introdução: A exposição pré-natal e gestacional da gestante a agentes cancerígenos, mesmo em níveis reduzidos, pode ser prejudicial ao desenvolvimento fetal. O uso de tinturas de cabelo tem sido relatado na literatura como potencialmente associado ao desenvolvimento de diversas neoplasias em adultos, enquanto em crianças não existem relatos.

Objetivos: Esta investigação buscou analisar a associação entre antecedentes de utilização de tintura/alisamento de cabelo pelos pais e o desenvolvimento de leucemias no lactente.

Metodologia: Foi realizado um estudo caso-controle nacional de base hospitalar de leucemia em lactentes recrutados em 15 instituições de diversas regiões do país. Os participantes foram constituídos por crianças menores de 2 anos, tendo os casos o diagnóstico de leucemia aguda estabelecido pelos métodos morfológico, imunofenotípico e moleculares. Os controles foram selecionados entre crianças hospitalizadas nas mesmas regiões de proveniência dos casos, tendo a mesma faixa etária e em tratamento para doenças não neoplásicas. As mães dos casos e controles foram entrevistadas,

obtendo-se informações de forma padronizada sobre perfil socioeconômico da família, história ocupacional dos pais e hábitos de vida e de saúde da família, incluindo a exposição à tinturas/alisamentos de cabelo no período pré-concepcional, na gestação e durante a lactação. Foi realizada modelagem com regressão logística não condicional, sendo obtidas razões de chance com os respectivos intervalos de confiança de 95%, ajustadas pelas variáveis: cor da pele e escolaridade materna, peso ao nascer, idade materna no momento do parto, uso de contraceptivos orais durante a gestação e uso de pesticidas.

Resultados: A utilização ocasional de tinturas e produtos de alisamento durante o primeiro trimestre da gravidez esteve associada à ocorrência de LLA (OR=2,29; IC95%=1,30-4,04), enquanto no segundo trimestre da gravidez, observou-se uma OR ajustada de 1,88, IC95%=1,03-3,45. Em relação ao uso ocasional destes cosméticos durante a lactação, observou-se um excesso de risco na ocorrência de LMA (OR=2,59, IC95%=1,01-6,70). Não foram observadas razões de chance de interação entre a presença de rearranjos no gene *MLL* com a exposição a tinturas e produtos de alisamento de cabelo

Conclusão: Este estudo encontrou evidências sugestivas de uma possível associação entre o uso de tintura/alisamento de cabelo no período inicial da gravidez e o desenvolvimento de LLA em lactente, com um risco mais elevado no 1º e 2º trimestre nas mães que referiam uso ocasional destes cosméticos. Enquanto que para o desenvolvimento de LMA em lactente houve aumento do risco no período de lactação.

Palavras-chave: Leucemia, câncer infantil, tintura de cabelo, exposição química, Brasil.

Introdução

Apesar de raras, as leucemias constituem as neoplasias mais comuns na infância, correspondendo a cerca de 30% dos diagnósticos de câncer infantil¹. Acredita-se que estas tenham uma etiologia caracterizada por fatores de risco múltiplos, envolvendo a interação entre características genéticas e exposições a fatores ambientais².

A exposição gestacional a agentes cancerígenos como fatores de risco para a leucemia, pode ser prejudicial ao desenvolvimento do feto², pois durante o desenvolvimento fetal, o sistema hematopoiético é repleto de células em diversos estágios de maturação e sob estímulos constantes para proliferação, diferenciação e liberação celular³.

Sabe-se que a exposição intra-uterina a substâncias químicas, como aquelas presentes em medicamentos^{4,5}, tabaco^{6,7}, pesticidas⁵ e solventes orgânicos^{8,9}, é fator de risco para leucemia aguda na infância. Adicionalmente, acredita-se que os estudos de leucemia na infância sejam os mais indicados para a avaliação das exposições ambientais, uma vez que, tal neoplasia apresenta um período de latência reduzido, favorecendo estudos com foco na exposição materna a substâncias químicas no período peri-gestacional¹⁰. Por outro lado, os efeitos de determinadas substâncias químicas como aquelas presentes nas tinturas e nos produtos de alisamento de cabelo, não têm sido explorados na literatura quanto a sua associação com o desenvolvimento das leucemias na infância.

O interesse na investigação dos efeitos da exposição à tinturas e produtos de alisamento capilar com o desenvolvimento de neoplasias é relatado desde o final da década de 1970, após terem sido observadas evidências *in vitro* de mutagenicidade em células bacterianas, e de carcinogenicidade em células animais, quando analisados os compostos químicos presentes nestes produtos¹¹. Entretanto, outros estudos realizados em adultos não puderam ser corroborados, apresentando resultados controversos^{12,13}.

Os fatores genéticos, especialmente aqueles envolvidos no contexto de exposições ambientais, podem desempenhar papel importante no desenvolvimento de leucemias⁵. Vários estudos sugerem que o gene *MLL*

(*Mixed Lineage Leukemia*) é importante na regulação de outros genes essenciais para o desenvolvimento normal do indivíduo e no processo de hematopoiese^{5,10}. Neste sentido, alguns estudos observaram que o gene *MLL* está recombinação em 75% das células de crianças com leucemia linfóide aguda (LLA)^{14,15}. Adicionalmente, alguns estudos têm observado que certas variantes em alguns genes envolvidos no metabolismo de carcinógenos estão associadas ao aumento do risco de desenvolver LLA¹⁶.

Desta maneira, considerando-se a susceptibilidade do feto a diversos fatores de exposição química⁵ e as evidências de que a origem das leucemias na infância possa ser decorrente da interação entre fatores ambientais e genéticos como os rearranjos do gene *MLL*^{5,10,14}, torna-se oportuno explorar as evidências de associação entre a exposição parental ao uso de tinturas e produtos de alisamento de cabelo durante, ou anterior a gestação, e o desenvolvimento de leucemia no lactente.

Tendo como ponto de partida a existência de informações epidemiológicas e características moleculares obtidas em um estudo nacional de leucemias no lactente, o objetivo deste trabalho foi analisar a associação entre a utilização materna e paterna de tinturas e produtos de alisamento de cabelo em períodos próximos a gestação e o desenvolvimento de leucemias agudas em lactentes.

Metodologia

Desenho e população do estudo

Este trabalho faz parte de uma investigação multicêntrica intitulada “Estudo Multi-institucional das Leucemias Infantis: Contribuição dos Marcadores Imuno-moleculares na Distinção de Diferentes Fatores Etiopatogênicos” que tem como foco investigar os mecanismos patogênicos das leucemias agudas da infância no Brasil. As características metodológicas desta investigação encontram-se já publicadas^{17,18}, mas de forma resumida, trata-se de um estudo caso-controle de base hospitalar que teve como objetivo determinar a associação entre diversos fatores de risco para leucemias em lactentes, no qual os participantes foram recrutados em 15 instituições localizadas em todas as regiões do país, exceto a Região Norte. Os

participantes desta investigação são procedentes de diversos centros hospitalares de Belo Horizonte, Brasília, Campinas, Florianópolis, Goiânia, João Pessoa, Recife, Rio de Janeiro, Salvador, Santa Maria e São Paulo, sendo a amostra deste estudo constituída com uma razão de 2 controles para cada caso de leucemia.

Crítérios de inclusão

Para este trabalho, os critérios de inclusão de casos foram o de apresentar um diagnóstico de leucemia aguda linfóide ou mielóide, estabelecido pelos métodos morfológico e imunofenotípico, em idade menor de 24 meses. O status do gene *MLL* (*MLL* positivo ou negativo) foi caracterizado por teste citogenético-molecular segundo metodologia descrita na literatura¹⁹. Os controles foram selecionados entre crianças de mesma faixa etária, hospitalizadas nos mesmos hospitais ou em hospitais gerais localizados nos mesmos municípios de onde provinham os casos, e em tratamento médico para outras doenças não malignas^{18,19}.

Diferentes diagnósticos foram adotados na constituição do grupo controle com o intuito de diminuir a probabilidade de recrutamento de pacientes com patologias cujos fatores de risco fossem potencialmente associados com a exposição de interesse, e desta maneira, minimizar a introdução de viés de seleção. Adicionalmente, foram escolhidas patologias para o recrutamento dos controles apresentando evolução de alto risco de modo a minimizar igualmente a introdução de viés de memória. Estas incluíram as doenças infecciosas e parasitárias (n=141, 33,6%); doenças hematológicas (n=56, 13,4%); doenças respiratórias (n=49, 11,7%); anomalias congênitas (n=47, 11,2%); doenças do aparelho digestivo (n=44, 10,5%); doenças cardiovasculares (n=28, 6,7%) e outras causas de hospitalização (n=54, 12,9%).

Crítérios de exclusão

Os critérios de exclusão para casos e controles foram a presença de pais adotivos, pais biológicos não localizados, mielodisplasias e síndromes congênitas. Foram também excluídos do grupo controle os pacientes com diagnóstico de tumores malignos ou benignos dada à possível influência das exposições ambientais na etiopatogenia de quaisquer tumores.

Análise de dados

O levantamento das informações sobre exposições ambientais potencialmente associadas ao processo de leucemogênese foi realizado mediante o emprego de um instrumento (questionário) padronizado para tal fim. Foram realizadas entrevistas face a face com as mães dos casos e controles para obter informações sobre o perfil socioeconômico da família, história ocupacional dos pais e hábitos de vida e de saúde do grupo familiar. Assim, foram obtidas informações sobre a exposição a diversos agentes desde o período pré-concepcional até o final da gestação, entre os quais, a utilização de tinturas e produtos de alisamento de cabelo.

As variáveis analisadas neste trabalho consistiram no relato de utilização materna de tintura ou produtos de alisamento de cabelo no período compreendido pelo intervalo de três meses antes da gravidez (período pré-concepcional), durante a gestação (1º, 2º e 3º trimestre) e três meses após o parto (lactação). Esta variável foi categorizada em “nunca” (ausência de utilização em cada período mencionado), uso “ocasional” (em cada período) e uso regular (uma ou mais vezes ao mês em cada período). Em relação à exposição paterna, esta correspondeu ao relato do uso de tintura de cabelo em algum momento da vida, sendo categorizadas em sim, caso afirmativo de uso e não, caso negativo.

Na ocorrência de resposta afirmativa durante a realização da entrevista para a presença desta exposição em algum dos períodos mencionados, obtiveram-se os nomes das marcas comerciais de tintura ou produto de alisamento de cabelo para posterior identificação dos respectivos compostos químicos presentes em cada produto comercial. A composição destes produtos foi posteriormente identificada, sendo os mesmos estratificados segundo classe química em substâncias com estrutura química enquanto ácidos, alcoóis, aldeídos, aminas, cetonas, cloretos, ésteres, fenóis, substâncias inorgânicas e outros compostos (www.pubchem.com). No caso de um composto apresentar mais de uma função, o mesmo foi classificado prevalecendo à função química predominante na substância analisada.

Variáveis do estudo

Idade no momento da entrevista ou no diagnóstico: Considerada idade em meses completos no momento da entrevista ou diagnóstico.

Faixa etária: Classificada de acordo com anos completos, sendo agrupados em menor de 2 anos, entre 2 e 4 anos, 5 a 9 anos e 10 a 14 anos.

Sexo: Sexo das crianças participantes do estudo.

Peso ao nascer: Considerado o peso relatado pela mãe no momento do nascimento em gramas.

Idade Materna: em anos.

Idade Paterna: em anos.

Renda mensal: Considerada a renda mensal média dos residentes, estratificada em quatro grupos: até 1 salário mínimo, entre 2 e 5 salários, entre 6 e 9 salários e 10 ou mais salários, utilizado como referência o salário mínimo no período de confecção do questionário (ano de 2006).

Tingimento e/ou alisamento materno durante a gestação: Conforme informações maternas, sendo considerado a utilização de ao menos 1 vez.

Tingimento e/ou alisamento paterno durante a gestação: Conforme informações paternas, sendo considerado a utilização de ao menos 1 vez.

Marcas das tinturas: De acordo com informações maternas e paternas dos produtos (nomes comerciais) utilizados.

Uso de fármacos durante a gestação: Segundo informação materna, variável dicotômica.

Contato com pesticidas durante a gestação: Considerado contato materno com pesticidas, herbicidas e/ou inseticidas ao menos uma vez nos 3 meses antes e durante a gestação e amamentação.

Tipo de pesticida: De acordo com as informações maternas de utilização do produto (nome comercial) ou classe de pesticida usado.

Análise estatística

As variáveis de estudo obtidas através dos relatos das mães de casos e controles, como a cor da pele da mãe, escolaridade materna, peso ao nascer da criança, idade materna no momento do parto, uso durante a gestação de contraceptivos orais e exposição gestacional a pesticidas foram consideradas como potenciais fatores de confundimento na análise entre a exposição à

tintura/alisamento de cabelo e o desenvolvimento de leucemia em lactente, visto que são relatadas na literatura como potenciais fatores de risco na etiologia das leucemias do lactente^{2,5}.

A diferença entre as proporções das distribuições de frequência das variáveis de interesse analisadas em casos e controles foi calculada utilizando o teste de qui-quadrado e teste exato de Fisher (two-sided). A estratégia de modelagem para avaliar a possível associação entre a exposição de interesse e o desenvolvimento de leucemias foi realizada pela regressão logística não condicional, sendo obtidas razões de chance ajustadas por variáveis selecionadas e seus respectivos intervalos de confiança pelo uso do software *Statistical Package for Social Science* - SPSS 15.0.

A associação entre o rearranjo do gene *MLL* e as variáveis selecionadas foi explorada utilizando o desenho caso-caso, ajustada pelas variáveis mencionadas anteriormente. A razão de chances de interação entre o uso de tinturas e produtos de alisamento de cabelo com a ocorrência de rearranjos do gene *MLL* com os respectivos intervalos de confiança, segundo período reprodutivo de exposição, foi determinada por meio da abordagem de estudos somente de casos (case-only study).

Aspectos Éticos

A realização desta investigação foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional do Câncer (CEP-INCA, 005/06), tendo a realização deste projeto sido aprovada pelo Comitê de Ética da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, da Fundação Oswaldo Cruz (CEP-ENSP, 031/10). As mães de todas as crianças (casos e controles) incluídas no estudo assinaram um termo de consentimento relativo à sua participação.

Resultados

Este estudo resultou em uma amostra de 650 indivíduos, sendo 231 casos de leucemia em lactente, dos quais 176 (76,2%) foram diagnosticados como Leucemia Linfóide Aguda e 55 (23,8%) como Leucemia Mielóide Aguda, enquanto os controles constituíram 419 indivíduos.

O uso de tinturas e produtos de alisamento de cabelo foi relatado por 374 mães (57,5%) na amostra analisada, com proporções equivalentes entre mães de casos e controles, respectivamente, 58,4 e 57,0%. Em relação ao relato dos pais, observou-se uma prevalência da ordem de 6,9% no grupo de casos (16 pais) e 5,3% em controles (22 pais).

A análise das características sócio-demográficas da amostra analisada revela distribuições similares entre casos e controles segundo sexo e área geográfica de procedência, observando-se, contudo, uma maior proporção de mães com cor de pele auto-referida como branca, idade mais elevada, e maior escolaridade entre os casos de leucemia do lactente comparativamente aos controles (**Tabela 1**).

A análise da composição química dos cosméticos de cabelo relatados pelos pais e mães das crianças estudadas possibilitou a identificação de 153 produtos químicos, dos quais 31 apresentaram associação positiva ($OR > 2,0$) e estatisticamente significativa. Os compostos químicos existentes nos cosméticos relatados foram analisados individualmente, e as estimativas de risco daqueles apresentando significância estatística, estão descritas na **Tabela 2**.

Em relação à LLA, a análise das exposições a compostos químicos presentes nas tinturas e produtos de alisamento revelou razões de chance mais elevadas em pais de casos, comparativamente aos pais de controles, para a exposição ao álcool citronellol, ao aldeído Laureth-3, aos ésteres benzil salicylate, etil e butil-paraben e a cetona alfa-isometil ionone ($OR = 2,48$; $IC_{95\%} = 1,00-6,14$), ao centrimonium chloride ($OR = 2,18$; $IC_{95\%} = 1,02-4,67$) e a amina Ethanolamine ($OR = 4,28$; $IC_{95\%} = 1,84-9,93$) (**Tabela 2**).

Em relação à LMA, observaram-se razões de chance mais elevadas para as exposições aos alcoóis citronellol, linalol, 2-Oleamido-1,3-Octadecanediol ($OR = 9,27$, $IC_{95\%} = 1,55-55,4$) e trideceth-6 ($OR = 6,99$, $IC_{95\%} = 1,21-40,6$); aos ésteres cetyl esters, lauric acid, pentasodium pentetate ($OR = 6,99$, $IC_{95\%} = 1,21-40,6$) e Benzyl salicylate, benzyl benzoate e ammonium thiolactate ($OR = 9,27$, $IC_{95\%} = 1,55-55,4$); ao m-aminophenol ($OR = 9,27$, $IC_{95\%} = 1,55-55,4$); a amina 2-Amino-3-Hydroxypyridine ($OR = 10,1$, $IC_{95\%} = 1,61-62,8$), aos aldeídos methylpropiona e laureth-3 ($OR = 9,27$, $IC_{95\%} = 1,55-55,4$); as substâncias cloradas ($OR = 6,99$; $IC_{95\%} = 1,21-40,6$); e a

outras substâncias como sodium stannate, hydroxypropyltrimonium, tetrasodium pyrophosphate, todos apresentando OR=9,27; IC95%=1.55-55.4 (**Tabela 2**).

Em relação às estimativas de risco observadas entre o uso de produtos comerciais específicos (tinturas de cabelo) durante a gravidez citados pelas participantes da investigação e sua associação com leucemias no lactente, foram observados os seguintes resultados:

Razões de chance ajustada para LMA em lactentes (4 casos) da ordem de 12,5 (IC95%=1,44-108,38) em relação ao produto comercial **A** reunindo todos os compostos apresentados da tabela 2.

Razões de chance ajustada para LLA em lactentes (10 casos) da ordem de 2,76 (IC95%=0.93-8.20) relativa à utilização do produto comercial **B** reunindo os compostos 2-Amino-3-Hydroxypyridine, 2-Methyl-5-Hydroxyethylaminophenol, Carbomer, Cetrimonium chloride, Ethanolamine, Butylparaben/Ethylparaben, m-Aminophenol, Oleth-30 e Polyquaternium-22.

Razões de chance ajustada para LLA em lactentes (4 casos) da ordem de 4,29 (IC95%=0,57-3,21) para o produto comercial **C** reunindo os compostos Cetrimonium chloride, Cetyl esters, Chlorhexidine dihydrochloride, Ethanolamine, Hexadimethrine chloride, Lauric acid, m-Aminophenol, Oleth-30, Pentasodium pentetate, Polyquaternium-22, Propylene glycol e Trideceth-6.

A utilização ocasional de tinturas e produtos de alisamento durante o primeiro trimestre da gravidez esteve associada à ocorrência de LLA (odds ratio ajustada, ORajust=2,29; IC95%=1,30-4,04), enquanto no segundo trimestre da gravidez, observou-se uma ORajust=1,88, IC95%=1,03-3,45 (**Tabela 3**). Em relação ao uso ocasional destes cosméticos durante a lactação, observou-se um excesso de risco na ocorrência de LMA, ORajust=2,59, IC95%=1,01-6,70.

A **Tabela 4** resume as estimativas de risco da análise entre o status do gene *MLL* e o uso de tinturas/alisamento de cabelo. Foi observada associação estatisticamente significativa para o uso de tinturas e produtos de alisamento de cabelo durante o 1º trimestre da gravidez (OR ajust=2,65; IC95%=1,33-5,26) no grupo que apresentou ausência de rearranjo (*MLL*⁻). Não foram observadas razões de chance de interação entre a presença de rearranjos no gene *MLL* com a exposição a tinturas e produtos de alisamento de cabelo.

Tabela 1: Distribuição das variáveis sócio-demográficas de casos de leucemias agudas no lactente e controles, Brasil, 1999-2006.

	Casos (n=231), n(%)	Controles (n=419), n(%)	p
Sexo			
Masculino	124 (53,7)	227 (54,2)	0,903
Feminino	107 (46,3)	192 (45,8)	
Cor da pele			
Branca	149 (64,5)	154 (36,7)	0,001
Não branca	77 (33,3)	251 (59,9)	
Idade materna no parto (anos)			
<19	13 (5,6)	77 (18,4)	0,001
19-24	80 (34,6)	162 (38,7)	
25-30	66 (28,6)	102 (24,3)	
31-36	52 (22,5)	55 (13,1)	
>36	20 (8,7)	23 (5,5)	
Escolaridade (anos)			
<9	125 (54,1)	286 (68,3)	0,001
9 ou mais	106 (45,9)	133 (31,7)	
Origem geográfica brasileira (regiões)			
Nordeste	52 (22,5)	103 (24,6)	0,911
Centro-Oeste	17 (7,4)	32 (7,6)	
Sudeste	134 (58,0)	231 (55,2)	
Sul	28 (12,1)	53 (12,6)	

Tabela 2: Exposição materna peri-gestacional a compostos químicos presentes em tinturas de cabelo e produtos de alisamento, casos de leucemia no lactente e controles, Brasil, 1999-2006.

Classe química	Produtos químicos	Controles (n=143)	Todos os casos (n=73)		LLA (n=63)		LMA (n=10)	
			n	OR ajustada*(IC 95%)	n	OR ajustada*(IC 95%)	n	OR ajustada*(IC 95%)
Ácidos	Carbomer	49	42	1,96 (0,96-4,00)	35	1,74 (0,83-3,70)	7	4,39 (0,61-31,61)
Álcoois	Citronellol	15	21	3,01 (1,27-7,12)	16	2,48 (1,00-6,14)	5	9,27 (1,55-55,40)
	Linalool	15	19	2,39 (1,01-5,73)	14	1,85 (0,73-4,70)	5	9,27 (1,55-55,40)
	Propylene glycol	25	25	2,08 (0,98-4,45)	20	1,83 (0,82-4,10)	5	4,55 (0,91-22,63)
	2-Oleamido-1,3-Octadecanediol	15	15	2,39 (1,01-5,73)	14	1,85 (0,73-4,70)	5	9,27 (1,55-55,40)
	Trideceth-6	20	20	2,17 (0,96-4,92)	18	1,79 (0,75-4,25)	5	6,99 (1,21-40,55)
Aldeídos	Methylpropional	15	19	2,39 (1,01-5,73)	14	1,85 (0,73-4,70)	5	9,27 (1,55-55,40)
	Oleth-30	44	38	2,26 (1,15-4,42)	32	2,09 (1,02-4,25)	6	3,65 (0,83-16,07)
	Hydroxyisoheyl 3-Cyclohexene carboxaldehyde	15	19	2,39 (1,01-5,73)	14	1,85 (0,73-4,70)	5	9,27 (1,55-55,40)
	Laureth-3	15	21	3,01 (1,27-7,12)	16	2,48 (1,00-6,14)	5	9,27 (1,55-55,40)
Aminas	2-Methyl-5-Hydroxyethylaminophenol	28	34	3,42 (1,65-7,10)	28	2,98 (1,37-6,43)	6	10,06 (1,61-62,79)
	Ethanolamine	15	54	4,40 (1,98-9,80)	47	4,28 (1,84-9,93)	7	4,14 (0,65-26,68)
	2-Amino-3-Hydroxypyridine	28	34	3,42 (1,65-7,10)	28	2,99 (1,39-6,43)	6	10,06 (1,61-62,79)
Cetonas	Alpha-isomethyl ionone	15	21	3,01 (1,27-7,12)	16	2,48 (1,00-6,14)	5	9,27 (1,55-55,40)
Chloride	Cetrimonium chloride	59	49	2,25 (1,09-4,64)	42	2,18 (1,02-4,67)	7	3,05 (0,47-19,95)
	Chlorhexidine dihydrochloride	20	23	2,17 (0,96-4,92)	18	1,79 (0,75-4,25)	5	6,99 (1,21-40,55)
	Hexadimethrine chloride	20	23	2,17 (0,96-4,92)	18	1,79 (0,75-4,25)	5	6,99 (1,21-40,55)
Ésteres	Cetyl esters	20	23	2,17 (0,96-4,92)	18	1,79 (0,75-4,25)	5	6,99 (1,21-40,55)
	Ethylparaben / Butylparaben	34	34	2,68 (1,34-5,35)	28	2,39 (1,15-4,96)	6	5,68 (1,16-27,70)
	Lauric acid	50	23	2,17 (0,96-4,92)	18	1,79 (0,75-4,25)	5	6,99 (1,21-40,55)

	Benzyl salicylate	15	21	3,01 (1,27-7,12)	16	2,48 (1,00-6,14)	5	9,27 (1,55-55,40)
	Benzyl Benzoate	15	19	2,39 (1,01-5,73)	14	1,85 (0,73-4,70)	5	9,27 (1,55-55,40)
	Ammonium thiolactate	15	19	2,39 (1,01-5,73)	14	1,85 (0,73-4,70)	5	9,27 (1,55-55,40)
	Pentasodium pentetate	20	23	2,17 (0,96-4,92)	18	1,79 (0,75-4,25)	5	6,99 (1,21-40,55)
Fenóis	m-Aminophenol	57	43	2,01 (1,05-3,85)	36	1,78 (0,89-3,53)	7	3,96 (0,81-19,34)
	p-Aminophenol	56	54	2,39 (1,01-5,73)	14	1,85 (0,73-4,70)	5	9,27 (1,55-55,40)
	Butylphenyl	15	19	2,39 (1,01-5,73)	14	1,85 (0,73-4,70)	5	9,27 (1,55-55,40)
Substâncias inorgânicas	Sodium Stannate	15	19	2,39 (1,01-5,73)	14	1,85 (0,73-4,70)	5	9,27 (1,55-55,40)
Outros	Hydroxypropyltrimonium	15	19	2,39 (1,01-5,73)	14	1,85 (0,73-4,70)	5	9,27 (1,55-55,40)
	Polyquaternium-22	46	38	2,07 (1,06-4,04)	32	1,91 (0,94-3,88)	6	3,28 (0,74-14,51)
	Tetrasodium Pyrophosphate	15	19	2,39 (1,01-5,73)	14	1,85 (0,73-4,70)	5	9,27 (1,55-55,40)

*Ajustada por cor da pele dos lactentes, escolaridade materna, idade materna no parto, peso ao nascer, uso de contraceptivo oral na gestação e uso de pesticidas.

Tabela 3: Exposição paterna e materna (peri-gestacional) a tinturas de cabelo e produtos de alisamento, casos de leucemia no lactente e controles, Brasil, 1999-2006.

Uso de tinturas de cabelo e produtos de alisamento	Todas leucemias (N=231) n (%)	Controles (n=419) N(%)	Todas Leucemias OR bruta (IC 95%)	Todas Leucemias OR ajustada* (IC 95%)	LLA OR bruta (IC95%)	LLA OR ajustada* (IC95%)	LMA OR bruta (IC95%)	LMA OR ajustada* (IC95%)
Paterno								
Não	215 (93,1)	397 (94,7)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sim	16 (6,9)	22 (5,3)	1,34 (0,69-2,61)	1,48 (0,71-3,06)	0,76 (0,36-1,57)	1,41 (0,64-3,11)	0,70 (0,23-2,13)	1,92 (0,56-6,61)
Materno								
Não	96 (41,6)	180 (43,0)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sim	135 (58,4)	239 (57,0)	1,06 (0,75-1,49)	0,89 (0,62-1,28)	0,84 (0,58-1,20)	0,79 (0,54-1,16)	1,38 (0,78-2,42)	1,21 (0,64-2,30)
Pré-concepcional**								
Nunca	113 (48,9)	195 (46,5)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Ocasionalmente	64 (27,7)	121 (28,9)	0,91 (0,61-1,36)	0,97 (0,64-1,47)	1,07 (0,71-1,61)	1,10 (0,71-1,71)	0,48 (0,22-1,05)	0,65 (0,27-1,53)
Regularmente	54 (23,4)	103 (24,6)	0,90 (0,59-1,38)	0,89 (0,57-1,38)	0,87 (0,55-1,36)	0,84 (0,52-1,37)	1,01 (0,52-1,94)	1,08 (0,51-2,28)
1º Trimestre								
Nunca	172 (74,4)	339 (80,9)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Ocasionalmente	35 (15,2)	41 (9,8)	1,68 (1,01-2,81)	2,05 (1,20-3,52)	1,92 (1,15-3,21)	2,29 (1,30-4,04)	0,96 (0,36-2,56)	1,32 (0,43-4,09)
Regularmente	24 (10,4)	39 (9,3)	1,21 (0,68-2,15)	1,34 (0,74-2,42)	1,14 (0,63-2,10)	1,25 (0,65-2,41)	1,41 (0,59-3,36)	1,97 (0,73-5,38)
2º Trimestre								
Nunca	185 (80,1)	346 (82,6)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Ocasionalmente	26 (11,3)	35 (8,3)	1,39 (0,78-2,46)	1,58 (0,88-2,84)	1,65 (0,94-2,89)	1,88 (1,03-3,45)	0,63 (0,19-2,13)	0,81 (0,21-3,14)
Regularmente	20 (8,6)	38 (9,1)	0,98 (0,54-1,80)	1,06 (0,57-1,97)	0,99 (0,53-1,86)	1,08 (0,55-2,14)	0,97 (0,36-2,58)	1,15 (0,38-3,48)
3º Trimestre								
Nunca	184 (79,6)	348 (83,1)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Ocasionalmente	26 (11,3)	36 (8,6)	1,37 (0,77-2,41)	1,48 (0,83-2,67)	1,54 (0,87-2,71)	1,73 (0,94-3,19)	0,84 (0,28-2,47)	0,89 (0,26-3,02)
Regularmente	21 (9,1)	35 (8,3)	1,13 (0,62-2,08)	1,14 (0,61-2,11)	1,15 (0,62-2,15)	1,19 (0,61-2,32)	1,08 (0,40-2,89)	1,13 (0,37-3,47)
Lactação***								
Nunca	176 (76,3)	341 (81,4)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Ocasionalmente	32 (13,8)	38 (9,1)	1,63 (0,96-2,78)	1,58 (0,91-2,77)	1,52 (0,87-2,64)	1,50 (0,82-2,72)	2,07 (0,93-4,60)	2,59 (1,01-6,70)
Regularmente	23 (9,9)	40 (9,5)	1,11 (0,62-1,98)	1,26 (0,69-2,30)	1,00 (0,54-1,85)	1,15 (0,59-2,25)	1,53 (0,64-3,65)	1,99 (0,72-5,51)

*Ajustada por cor da pele dos lactentes, escolaridade materna, idade materna no parto, peso ao nascer, uso de contraceptivo oral na gestação e uso de pesticidas.

** 3 meses antes do parto. *** 3 meses após o parto

Tabela 4: Exposição paterna e materna (peri-gestacional) a tinturas de cabelo e produtos de alisamento segundo status do gene MLL, casos de leucemia no lactente e controles, Brasil, 1999-2006.

Uso de tinturas de cabelo e produtos de alisamento	<i>MLL</i> ^{Ve+} (N=63)		<i>MLL</i> ^{Ve+}	<i>MLL</i> ^{Ve+}	<i>MLL</i> ^{Ve-} (N=113)		<i>MLL</i> ^{Ve-}	<i>MLL</i> ^{Ve-}	OR Interação <i>MLL</i> vs Cosméticos (IC 95%)
	n	(%)	OR bruta (IC 95%)	OR ajustada (IC 95%)	N	(%)	OR bruta (IC 95%)	OR ajustada (IC 95%)	
Paterno									
Não	61	(96,8)	1,00	1,00	102	(90,2)	1,00	1,00	1,00
Sim	2	(3,2)	1,69 (0,39-7,73)	1,43 (0,31-6,58)	11	(9,8)	0,51 (0,24-1,09)	0,45 (0,20-1,06)	0,30 (0,07-1,53)
Materno									
Não	24	(38,1)	1,00	1,00	51	(45,1)	1,00	1,00	1,00
Sim	39	(61,9)	0,82 (0,47-1,40)	0,78 (0,44-1,40)	62	(54,9)	1,09 (0,72-1,66)	0,90 (0,57-1,43)	1,34 (0,68-2,63)
Pré-concepcional**									
Nunca	30	(47,6)	1,00	1,00	60	(53,1)	1,00	1,00	1,00
Ocasionalmente	14	(22,2)	0,75 (0,38-1,47)	0,80 (0,39-1,62)	31	(27,4)	0,83 (0,51-1,36)	1,13 (0,66-1,92)	0,90 (0,41-1,94)
Regularmente	19	(30,2)	1,20 (0,64-2,23)	1,19 (0,61-2,32)	22	(19,5)	0,69 (0,40-1,20)	0,71 (0,39-1,30)	1,73 (0,81-3,67)
1º trimestre									
Nunca	48	(76,2)	1,00	1,00	83	(73,4)	1,00	1,00	1,00
Ocasionalmente	9	(14,3)	1,55 (0,71-3,39)	1,64 (0,71-3,83)	18	(15,9)	1,79 (0,98-3,28)	2,65 (1,33-5,26)	0,86 (0,33-2,24)
Regularmente	6	(9,5)	1,09 (0,44-2,70)	1,04 (0,38-2,81)	12	(10,7)	1,26 (0,63-2,51)	1,60 (0,73-3,50)	0,76 (0,27-2,69)
2º trimestre									
Nunca	52	(82,5)	1,00	1,00	91	(80,5)	1,00	1,00	1,00
Ocasionalmente	6	(9,5)	1,14 (0,46-2,84)	1,22 (0,46-3,23)	12	(10,7)	1,30 (0,65-2,61)	1,67 (0,78-3,57)	1,35 (0,27-2,71)
Regularmente	5	(8,0)	0,88 (0,33-2,32)	0,91 (0,32-2,60)	10	(8,8)	1,00 (0,48-2,08)	1,14 (0,51-2,59)	0,88 (0,24-2,99)
3º Trimestre									
Nunca	51	(80,9)	1,00	1,00	92	(81,4)	1,00	1,00	1,00
Ocasionalmente	5	(8,0)	0,95 (0,36-2,52)	0,81 (0,29-2,31)	12	(10,7)	1,26 (0,63-2,52)	1,59 (0,74-3,43)	0,75 (0,22-2,48)
Regularmente	7	(11,1)	1,36 (0,58-3,23)	1,36 (0,54-3,48)	9	(7,9)	0,97 (0,45-2,10)	1,03 (0,44-2,41)	1,40 (0,44-4,43)
Lactação***									
Nunca	49	(77,8)	1,00	1,00	87	(77,0)	1,00	1,00	1,00
Ocasionalmente	7	(11,1)	1,28 (0,54-3,03)	1,23 (0,50-3,07)	15	(13,3)	1,56 (0,82-2,98)	1,95 (0,95-3,99)	0,83 (0,28-2,36)
Regularmente	7	(11,1)	1,22 (0,52-2,87)	1,34 (0,51-3,50)	11	(9,7)	1,09 (0,54-2,21)	1,41 (0,63-3,13)	1,13 (0,37-3,41)

*Ajustada por cor da pele dos lactentes, escolaridade materna, idade materna no parto, peso ao nascer, uso de contraceptivo oral na gestação e uso de pesticidas.

** 3 meses antes do parto. *** 3 meses após o parto.

Discussão

A associação de natureza causal entre a exposição a diversas substâncias químicas, o fenômeno da mutagênese e o processo de carcinogênese têm sido amplamente documentado na literatura^{2,10,20}. Neste sentido, a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer⁸ tem identificado vários compostos químicos sendo comprovadamente fatores causais de câncer (grupo 1), tais como benzeno, cádmio, sílica, entre outros. Outras substâncias químicas cujas evidências na carcinogênese são ainda objeto de confirmação, são denominadas como agentes provavelmente (grupo 2A) ou possivelmente (grupo 2B) associadas ao desenvolvimento de neoplasias.

Os compostos químicos presentes nas tinturas de cabelo podem ser absorvidos por inalação e/ou por contato com a pele, podendo desenvolver patologias dérmicas, no trato respiratório ou até mesmo neoplasias^{21,22}. Estas substâncias podem levar ao acúmulo de alterações em genes que regulam o processo de diferenciação, proliferação, reparo e morte celular, levando à aquisição de um fenótipo maligno em que as células se imortalizam e deixam de exercer suas funções normais no organismo²¹. Mais recentemente, outros mecanismos denominados de modificações epigenéticas^{23,24}, por alterarem o funcionamento dos genes sem a introdução de modificações por meio de mutações, mas sim através do silenciamento de sua atividade regular, têm sido igualmente identificados no processo de carcinogênese subsequente à exposição a substâncias químicas^{25,26}.

Neste contexto, a associação entre o uso de tinturas de cabelo e outros cosméticos com o desenvolvimento de câncer tem sido objeto de interesse na literatura. Ames e colaboradores (1979)¹¹ relataram que certos componentes presentes nas tinturas de cabelo eram mutagênicos em células bacterianas. Diante disso, diversos estudos epidemiológicos em adultos foram realizados nas décadas de 70 e 80, observando ausência ou reduzida associação entre o uso de tintura de cabelo e desenvolvimento de neoplasias diversas^{12,13}.

Um estudo realizado na Europa, analisando a exposição por tintura capilar em adultos e linfomas, observou baixas estimativas de riscos, estatisticamente não significativas, e ausência de efeito dose-resposta com o aumento da exposição²⁷. Entretanto, quando os dados foram estratificados pelo

período de uso destes produtos, foram observadas estimativas de risco mais elevadas para indivíduos que fizeram uso destes cosméticos antes de 1980 (OR=1,62, IC95%=1,10-2,40) para aqueles que os fizeram exclusivamente antes daquele ano). Esta variação temporal foi atribuída pelos autores como possivelmente associada a modificações na composição química dos produtos de tintura/alisamento de cabelo, decorrentes dos avanços tecnológicos da indústria de cosméticos, sendo ressaltada a necessidade de identificação dos compostos possivelmente associados ao risco observado²⁷.

Um estudo em uma coorte de enfermeiras realizado nos Estados Unidos observou ausência de risco no desenvolvimento de neoplasias hematológicas como linfoma de Hodgkin, linfoma Não-Hodgkin, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielóide crônica e mieloma múltiplo²⁸. Holly e colaboradores (1998), também relataram ausência de associação entre o uso de tinturas de cabelo e risco para linfoma não-Hodgkin em um estudo de base populacional realizado na Califórnia²⁹. Neste mesmo sentido, outro estudo prospectivo para prevenção de câncer não encontrou aumento no risco para as neoplasias hematológicas³⁰. Koutros e colaboradores (2009)³¹ igualmente não observaram associação entre o uso de tintura de cabelo e o risco de mieloma múltiplo (OR=0,8; IC95%=0,5-1,1) bem como elevação do risco em usuárias de tinturas anteriormente a 1980.

Entretanto, um estudo caso-controle desenvolvido nos Estados Unidos e Canadá sugeriu que a exposição à tintura de cabelos seja um potencial fator de risco para o desenvolvimento de leucemias agudas em adultos³². Os autores deste estudo consideraram elevada a estimativa de risco para indivíduos que fizeram uso até seis vezes por ano durante 15 anos ou mais (OR=2,4; IC95%=1,0-5,8). Benavente e colaboradores (2005)³³ realizaram um estudo na Espanha explorando a associação entre o uso de tintura de cabelo para o desenvolvimento de linfomas, sem observarem associação para o conjunto destas neoplasias (OR=1,2; IC95%=0,9-1,7). O único tipo de linfoma na qual um excesso de risco foi observado consistiu na leucemia linfocítica crônica, com OR=2,3; IC95%=1,1-4,7.

Em um estudo de meta-análise, realizado em 2005, analisando a associação entre a exposição não-ocupacional a tintura de cabelo e o desenvolvimento de diversas neoplasias em adultos, os autores apontaram a

inexistência de evidências de aumento relevante no risco de desenvolvimento de câncer de mama baseando-se em 14 estudos (RR=1,06; IC95%=0,95-1,18), câncer de bexiga em 10 estudos (RR=1,01; IC95%=0,89-1,14) e neoplasias hematológicas em 40 estudos (RR=1,15; IC95%=1,05-1,27)³⁴.

Em decorrência desta controvérsia, vem sendo levantada a hipótese de interação entre a exposição a tinturas/alisamentos de cabelo e um conjunto de outros fatores de risco no desenvolvimento de câncer¹². Por outro lado, Ronda e colaboradores (2009) analisaram as condições de saúde de cabeleireiras gestantes e seus descendentes, observando um discreto aumento no risco de distúrbios menstruais³⁵ (OR=1,87; IC95%=0,99-3,91) e abortamento espontâneo³⁶ (OR=1,6; IC95%=0,9-2,7) quando comparado com aquele observado em atividades sem esta exposição ocupacional, como balconistas e funcionárias de escritório.

O conjunto de estudos mencionados explorou a associação entre tais cosméticos e câncer analisando sua ocorrência em indivíduos adultos enquanto objeto de investigação, inexistindo estudos na literatura analisando o risco de câncer em crianças associado a este tipo de exposição. Em relação as leucemias no lactente, alguns trabalhos sugerem, entretanto, que a exposição a outras substâncias químicas, tais como dipirona e estrógenos⁶, pesticidas⁶ e solventes orgânicos⁹ sejam fatores de risco para aquelas neoplasias.

Estas investigações são sugestivas de que o mecanismo de leucemogênese possa estar relacionado ao fato de que o feto em desenvolvimento seja mais sensível a danos na molécula de DNA no período inicial da gestação, podendo promover assim rearranjos gênicos. O presente estudo aponta resultados que reforçam esta hipótese, observando-se um aumento nas estimativas de risco de LLA em lactentes com exposição a tinturas e produtos de alisamento (tabela 3) tanto no primeiro trimestre da gravidez (OR=2,29; IC95%=1,30-4,04), como também no segundo trimestre (OR=1,88; IC95%=1,03-3,45).

As marcas comerciais de tinturas e/ou alisamento de cabelo apresentam uma grande variedade de compostos químicos. Neste trabalho foi possível explorar a exposição a tinturas e produtos de alisamento de cabelo individualizados analisando-se a composição química de diferentes produtos cujos nomes comerciais foram fornecidos pelos pais e mães que participaram

da investigação. Esta análise exploratória permitiu determinar a magnitude de associação conferida tanto por substâncias químicas específicas analisadas separadamente, quanto em conjunto tais como se apresentam nos cosméticos comercializados e consumidos pela população. Neste estudo foram registrados mais de 150 compostos químicos presentes nas embalagens de todas as tinturas relatadas, sendo os mais frequentemente mencionados apresentados na Tabela 2.

Entre estes produtos, podem ser mencionados os persulfatos, que são solventes orgânicos, além de atuarem como desreguladores do sistema endócrino²¹; e compostos como o éster butylparaben, que administrado na dieta de camundongos, permitiu a observação do desenvolvimento de neoplasias hematológicas, adenocarcinoma de pulmão e osteosarcoma, embora com estimativas estatisticamente não significativas. Foi observado também que este último composto atua nas moléculas de DNA, RNA e proteínas, inibindo a reprodução de bactérias como *Bacillus subtilis* e *Escherichia coli*³⁷.

Entre as aminas presentes nas tinturas capilares, encontra-se o composto 2-Methyl-5-Hydroxyethylaminophenol, que apresentou efeito mutagênico *in-vitro* induzindo mutações genéticas em células de mamíferos, mas não apresentou potencial genotóxico ou mutagênico em testes *in vivo* e nem se constatou efeitos carcinogênicos em ratos e camundongos. De acordo com a Comissão Européia de Saúde e Defesa do Consumidor (2006) estes dados permitiram concluir pela inexistência de motivos de preocupação quanto ao potencial carcinogênico deste composto quando utilizado em tinturas de cabelo³⁸. No presente estudo, entretanto, foi verificada uma elevação nas estimativas de risco de leucemia em lactentes, tanto para LLA (OR=2,98; IC95%=1,37-6,43) como para LMA (OR=10,06; IC95%=1,61-62,82).

Na presente investigação, foi observada uma elevação do risco de leucemias em lactentes subsequente à exposição materna a tinturas e produtos de alisamento de cabelo. Esta elevação na estimativa de risco foi observada em relação à exposição ocasional a tinturas (alguma vez no período de três meses), sendo, entretanto de menor magnitude na exposição relatada como contínua na gravidez (uma ou mais vezes ao mês). Entre as possíveis explicações para esta diferença na magnitude das estimativas de risco poderia

decorrer de viés de informação advindo da restrição das mães de casos em relatarem o uso contínuo destes cosméticos na gravidez, uma vez que tal procedimento poderia ser interpretado como socialmente inadequado. Mazzei e colaboradores (2009) avaliaram os riscos de danos no DNA em indivíduos expostos a creme capilar caseiro a base de formaldeído e outros aditivos, sugerindo que estes compostos possam atuar em conjunto, aumentando o efeito mutagênico durante o processo de divisão celular³⁹. Caso esta hipótese de interação entre agentes químicos presentes nas tinturas se confirme, tal fato poderia explicar parcialmente a observação das diferenças nas estimativas de risco entre exposição materna ocasional e regular a tinturas e produtos de alisamento, pois o uso caseiro muitas vezes não é relatado pelas usuárias. Na opinião destes e de outros autores, os riscos genotóxicos de formulações cosméticas devem ser rigorosamente avaliados, visto que estes produtos podem implicar na exposição direta dos produtos químicos genotóxicos ou carcinogênicos para os consumidores^{40,41}. Outra possível explicação para a maior estimativa de riscos de leucemias observada com o uso ocasional de tinturas, comparativamente com o uso regular, poderia decorrer do fato de que o efeito toxicológico da exposição a estas substâncias na leucemogênese não seja cumulativo, mas sim desencadeado a partir de um determinado limiar de exposição.

Os mecanismos pelos quais os componentes químicos presentes nas tinturas de cabelo pudessem atuar no desenvolvimento de leucemias ainda são desconhecidos. Sabe-se que o acúmulo de mutações em loci reguladores das diferentes etapas do processo de diferenciação, proliferação, reparo e apoptose podem evoluir para o processo de carcinogênese²¹. A análise de clones leucêmicos pode, portanto, fornecer informações sobre o momento em que ocorreu a transformação maligna e quais são os mecanismos moleculares envolvidos. Neste intuito é que são enfocadas as pesquisas para compreender a origem das leucemias¹⁰.

Neste estudo buscou-se, assim, analisar a associação entre o uso de produtos de tintura/alisamento de cabelo e as alterações moleculares do gene *MLL*, uma vez que este é considerado marcador molecular para LLA⁴². Todavia, nossos resultados sugerem que o aumento de risco entre a exposição à tintura e/ou alisamento de cabelo e o desenvolvimento de leucemia no

lactente, independe da presença de rearranjos no gene *MLL*, sendo provável que os compostos químicos dos cosméticos capilares analisados não atuem nas vias de metabolização do gene *MLL*, mas sim por meio de outros genes. Alguns estudos têm relatado danos no DNA de linfócitos após o uso de tintura e/ou alisamento de cabelo⁴³, porém os danos diretos ao DNA têm sido questionados em algumas experiências laboratoriais⁴⁴.

A IARC avaliou evidências experimentais, epidemiológicas e clínicas sobre os efeitos dos produtos químicos presentes em tintura de cabelo, e poucos compostos foram classificados como “carcinogênicos” (grupo 1), sendo alguns considerados como “possíveis cancerígenos” (grupo 2), e muitos com “evidências inadequadas” para avaliar os efeitos cancerígenos⁸. Neste mesmo sentido, os estudos epidemiológicos revelam resultados divergentes entre o uso de tintura de cabelo e o desenvolvimento de neoplasias, pois mesmo aquelas investigações que relataram aumentos discretos nas estimativas de risco, foram apontados como apresentando inconsistências na metodologia ou nas análises dos dados⁴⁵.

O presente estudo apresenta algumas limitações, entre as quais o fato de não ter coletado informações referentes à história de uso das tinturas de cabelo ao longo da vida entre os pais das crianças analisadas. As mães que relataram uso destes cosméticos na gravidez podem ter se recordado apenas das marcas comerciais mais recentemente utilizadas, desconsiderando aquelas consumidas no passado, e que poderiam apresentar constituintes químicos distintos. Caso este fato tenha ocorrido, ele seria, entretanto, de natureza não diferencial, e comum tanto as mães de casos como de controles. Como todo estudo caso-controle, o desenho da investigação poderia acarretar a introdução de vieses de seleção e informação. Entretanto, como casos e controles foram recrutados nos mesmos municípios, quando não nas mesmas unidades de saúde, sendo os controles recrutados entre pacientes com diversas patologias, acredita-se que assim tenha sido possível minimizar a expressão de um possível viés de seleção. Adicionalmente, todos os controles foram também recrutados entre crianças da mesma faixa etária dos casos e apresentando patologias de grave evolução com o intuito de limitar a introdução de vieses de memória.

Por outro lado, a investigação apresenta pontos fortes a serem destacados. Os resultados deste trabalho são de particular relevância pela análise conjunta de um elevado contingente de casos de uma doença rara e pouco conhecida, como a leucemia no lactente, e controles da mesma faixa etária, possibilitando encontrar estimativas de risco com probabilidade reduzida de estarem enviesadas. Além disso, o estudo utilizou um questionário detalhado no intuito de explorar a exposição analisada quanto a sua frequência e janela de tempo de uso. Desta maneira, foi possível determinar a magnitude de associação entre exposições maternas selecionadas, como uso de tinturas de cabelo e produtos de alisamento capilar antes da gravidez, durante a gestação (1º, 2º e 3º trimestre) e no período de lactação, com o desenvolvimento de leucemias em lactentes. Foi possível também definir a distribuição de frequência de rearranjos identificados no gene *MLL* em casos de leucemia em lactentes, determinando assim, a magnitude de associação entre estes e as variáveis selecionadas maternas e paternas.

Segundo nosso conhecimento, este estudo consiste na primeira investigação relatando estimativas de risco de leucemia em lactentes subsequente a exposição a tinturas e produtos de alisamento de cabelo, explorando tanto a exposição a compostos químicos analisados individualmente, bem como em combinação tal qual comercializados. Neste sentido, o estudo possibilitou a identificação de algumas substâncias químicas como Citronellol, Laureth-3, 2-Methyl-5-Hydroxyethylaminophenol, 2-Amino-3-Hydroxypyridine, Alpha-isomethyl ionone, Ethylparaben, Butylparaben e Benzyl salicylate, presentes naqueles cosméticos e apresentado estimativas de risco ajustadas e elevadas para LLA e LMA.

Como investigação apresentando resultados pioneiros em relação à identificação de substâncias químicas de risco para a leucemogênese no lactente, estes resultados necessitam ser replicados em outras populações igualmente expostas. Adicionalmente, os resultados aqui obtidos devem fomentar sua divulgação pelas autoridades de saúde e meios de comunicação no sentido de informar as mulheres em idade reprodutiva, e as gestantes em particular, sobre os possíveis efeitos nocivos a saúde decorrentes do uso de tinturas de cabelo e produtos de alisamento durante a gravidez.

Conclusões

Este estudo encontrou evidências sugestivas de uma possível associação entre o uso de tintura/alisamento de cabelo no período inicial da gravidez e o desenvolvimento de LLA em lactente, com um risco mais elevado nas mães que referiam uso ocasional destes cosméticos durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez. Em relação ao desenvolvimento de LMA em lactente, houve aumento do risco em relação ao uso de tinturas e produtos de alisamento relatados no período de lactação. Entre os compostos químicos associados ao desenvolvimento de leucemia em lactentes encontram-se substâncias com estrutura química de ácidos, alcoóis, aldeídos, aminas, cetonas, ésteres, fenóis, substâncias cloradas. Não houve diferenças na magnitude de associação entre as crianças com rearranjo identificado do gene *MLL*. Finalmente, não foram observadas evidências de interação entre rearranjo do gene *MLL* e uso de tinturas de cabelo entre casos de leucemia do lactente.

Referências

1. Braga PE, Latorre MRDO, Curado MP. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. *Cad. Saúde Pública*, 2002; 18(1):33-44.
2. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: A review. *Environ Health Perspect*, 2007; 115:138–145.
3. Petridou E, Trichopoulos D. Leukemias. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D. *Textbook of cancer epidemiology*. New York, NY: Oxford; 2002. p. 556–572.
4. Wen W, Shu XO, Potter JD, Severson RK, Buckley JD, Reaman GH, Robison LL. Parental Medication Use and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 2002; 95:1786–94.
5. Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S, Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Infant acute leukemia and maternal exposures during pregnancy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Dec, 2006; 15(12):2336-41.
6. Chang JS, Selvin S, Metayer C, Crouse V, Golembesky A, Buffler PA. Parental smoking and the risk of childhood leukemia. *Am J Epidemiol*, 163:1091-100. 2006.

7. MacArthur AC, McBride ML, Spinelli JJ, Tamaro S, Gallagher RP, Theriault G. Risk of childhood leukemia associated with parental smoking and alcohol consumption prior to conception and during pregnancy: the cross-Canada childhood leukemia study. *Cancer Causes Control*, 19:283–95. 2008.
8. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7: Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of *IARC Monographs* Volumes 1 to 42. 1987. Disponível em <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/suppl7/Suppl7-24.pdf>, acessado em 07/02/2010.
9. Lynge E, Anttila A, Hemminki K. Organics solvents and câncer. *Cancer cause and control*, 1997; 8:406-419.
10. Greaves MF, Wiemels J. Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer*, 2003; 3:639-49.
11. Ames B, Haroun L, Andrews AW, Thibault LH, Lijinsky W. *Mutat Res*. The reliability of the Ames assay for the prediction of chemical carcinogenicity. *Mutat Res*, 1979; 62(2):393-9.
12. Nasca PC, Lawrence CE, Greenwald P, Chorost S, Arbuckle JT, Paulson A. Relationship of hair dye use, benign breast disease and breast cancer. *J Nat Cancer Inst*, 1980; 64:23.
13. Cantor KP, Blair A, Everett G, VanLier S, Burmeister L, Dick FR, Gibson RW, Schuman L. Hair dye use and risk of leukemia and lymphoma, 1988; 78(5):570-1.
14. Pui CH, Raimondi SC, Head DR, Schell MJ, Rievera GK, Mirro WM, *et al*. Characterization of childhood acute leukemia with multiple myeloid and lymphoid markers at diagnosis and at relapse. *Blood*, 1991; 78:1327-37.
15. Cimino G, Lo Coco F, Biondi A, Elia L, Luciano A, Croce CM, Masera G, Mandelli F, Canaani E. ALL1 gene at chromosome 11q23 is consistently altered in acute leukemia of early infancy. *Blood*, 1993; 82:544-47.
16. Canalle R, Burim RV, Tone LG, Takahashi CS. Genetic polymorphisms and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2004; 43:100-109.
17. Mansur MB, Emerenciano M, Splendore A, Brewer L, Hassan R, Pombo-de-Oliveira MS, Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. T-cell lymphoblastic leukemia in early childhood presents NOTCH1 mutations and MLL rearrangements. *Leukemia Research*, 2009; 34(4):483-486.
18. Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S, Vasconcelos GM, Emerenciano M, Novaes CO, Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Development and perspective of current Brazilian studies on the epidemiology of childhood leukemia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 2009; 42(2):121-125.

19. Emerenciano M, Agudelo Arias DP, Coser VM, De Brito GD, Macedo Silva ML, Pombo-de-Oliveira MS, Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Molecular cytogenetic findings of acute leukemia included in the Brazilian Collaborative Study Group of Infant acute leukemia. *Pediatric Blood Cancer*, 2006; 47:549-554.
20. Yang H, Zhong Y, Peng C, Chen JQ, Tian D. Important role of indels in somatic mutations of human cancer genes. *BMC medical genetics*, 2010; 11:128.
21. Occupational exposures of hairdressers and barbers and personal use of hair colourants; some hair dyes, cosmetic colourants, industrial dyestuffs and aromatic amines. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans (Lyon). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1993; 57.
22. Harling M, Schablon A, Schedlbauer G, Dulon M, Nienhaus A: Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occup Environmental Med* ; 2010, 67:351-358.
23. Taby R & Issa JPJ. Cancer Epigenetics. *Cancer Journal Clinicians*, 2010; 60:376-392.
24. Haluskova J. Epigenetic studies in human diseases. *Folia Biologica (Praha)*, 2010; 56:83-96.
25. Foley DL, Craig JM, Morley R, Olsson CA, Dweyr T, Smith K, Saffery R. Prospects for epigenetic epidemiology. *Am J Epidemiol*, 2009; 169(4):389-400.
26. Yuasa Y. Epigenetics in molecular epidemiology of cancer a new scope. *Adv genetic*, 2010; 71:211-35.
27. Sanjosé S, Benavente Y, Nieters A, Foretova L, Maynadié M, Cocco PL, *et al.* Association between personal use of hair dyes and lymphoid neoplasms in Europe. *Am J Epidemiol*, 2006; 164:47-55.
28. Grodstein F, Hennekens CH, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ. A prospective study of permanent hair dye use and hematopoietic cancer. *J Nat Cancer Inst*, 1994; 86(19):1466-70.
29. Holly EA, Lele C, Bracci PM. Hair-color products and risk for Non-Hodgkin's Lymphoma: A population-based study in the San Francisco bay area. *Am J Public Health*, 1998; 88:1767-73.
30. Thun MJ, Altekruse SF, Namboodiri MM, Calle EE, Myers DG, Heath CW Jr. Hair dye use and risk of fatal cancers in US women. *J Nat Cancer Inst*. 1994; 86:210-215.
31. Koutros S, Baris D, Bell E, Zheng T, Zhang Y, Holford TR, *et al.* Use of hair coloring products and risk of multiple myeloma among U.S. women. *Occup Environ Med*, 2009; 66(1):68-70.
32. Rauscher GH, Shore D, Sandler DP. Hair dye use and risk of adult acute leukemia. *Am J Epidemiol*, 2004; 160(1):19-25.

33. Benavente Y, Garcia N, Domingo-Domenech E, Alvaro T, Font R, Zhang Y, Sanjose S. Regular use of hair dyes and risk of lymphoma in Spain. *Intern J Epidemiol*, 2005; 34:118-22.
34. Takkouche B, Etminan M, Montes-Martinez A. Personal use of hair dyes and risk of cancer: a meta-analysis. *JAMA*, 2005; 293(20):2516-25.
35. Ronda E, García AM, Sanchez J, Moen BE. Menstrual disorders and subfertility in Spanish hairdressers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009.
36. Ronda E, Moen BE, García AM, Sanchez J, Baste V. Pregnancy outcomes in female hairdressers. *Int Arch Occup Environ Health*, 2009.
37. Butylparaben. Review of Toxicological Literature. National Institute of Environmental Health Sciences; North Carolina, 2005.
38. 2-Methyl-5-Hydroxyethylaminophenol. COLIPA N°A31, Scientific Committee on Consumer Products, 2006.
39. Mazzei JL, Figueiredo EV, Veiga LJ, Aiub CAF, Guimarães PIC, Felzenszwalb. Mutagenic risks induced by homemade hair straightening creams with high formaldehyde content. *J Appl Toxicol*, 2010; 30:8-14.
40. Mazzei JL, Silva DN, Oliveira V, Hosomi RZ, do Val RR, Pestana CB, Felzenszwalb I. Absence of mutagenicity of acid pyrogallol-containing hair gels. *Fd Chem. Tox*, 2007; 45: 643–648.
41. Silva DN, Mazzei JL, Aguilar MS, Felzenszwalb I. Proposition of the secure use of pyrogallol in cosmetics. *Cosmet. Toiletries*, 2007; 19: 48–50.
42. Spector LG, Davies SM, Robison LL, Hilden JM, Roesler M, Ross JA. Birth characteristics, maternal reproductive history, and the risk of infant leukemia: A report from the children's oncology group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007; 16(1):128-34.
43. Cho JA, Oh E, Lee E, et al. Effects of hair dyeing on DNA damage in human lymphocytes. *J Occup Health*, 2003; 45:376-81.
44. Kirkland D, Marzin D. An assessment of the genotoxicity of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone, the natural dye ingredient of henna. *Mutat Res*, 2003; 537:183-99.
45. La Vecchia C, Tavani A. Epidemiological evidence on hair dyes and the risk of cancer in humans. *Eur J Cancer Prev*, 1995 ; 4:31-43.

Anexo I

Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia

Paulo Ivo C Araújo¹, Jozina Aquino², Jose Andréa Yunes³, Reinaldo Del Belo⁴, Ricardo Bigni⁴, Lillian Burlemaqui², Tereza Cristina Cardoso, Maurício Dumond², Fernando Augusto de Freitas³, Eni Guimarães Carvalho⁵, Virginia M Coser⁶, Maria Célia Moraes Guerra¹, Maria Lucia Lee, Núbia Mendonça², Isis Q Magalhães⁷, Flávia Pimenta⁸, Gilberto Ramos⁹, Terezinha JM Salles¹⁰, Ednalva Leite¹⁰, Carmen M Mendonça¹¹, Flávia Nogueira² e Fernando Werneck¹²

¹Instituto de Pediatria e Puericultura Martagão Gesteira, UFRJ, Rio de Janeiro;

²Sociedade de Oncologia da Bahia, Salvador-Bahia;

³Centro Infantil de Investigações Hematológicas D Boldrini, Campinas, São Paulo;

⁴Centro de Pesquisa and Serviço de Hematologia, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro;

⁵Hospital Martagão Gesteira, Salvador-Bahia;

⁶Departamento de Hematologia, Universidade de Santa Maria, Rio Grande do Sul;

⁷Hospital de Apoio Brasília, Unidade de Onco-Hematologia Pediátrica, Brasília, DF;

⁸Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, Paraíba;

⁹Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG;

¹⁰Hospital Oswaldo Cruz, CEON, Recife, Pernambuco;

¹¹Serviço de Oncologia do Hospital Joana de Gusmão Florianópolis, Santa Catarina;

¹²Departamento de Pediatria, Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

6. Considerações finais

A incidência mundial anual do câncer infantil vem se estabilizando desde 1990, variando de 70 a 160 casos por milhão de habitantes em menores de 15 anos². Entre as neoplasias que afetam as crianças, as leucemias são as mais comuns, sendo a leucemia linfóide aguda (LLA) a mais freqüente, correspondendo a cerca de 75% dos casos pediátricos³² (Pui, 2003).

A classificação precisa das leucemias é o ponto de partida para o tratamento adequado e o seu prognóstico, porque o tratamento a escolher e a resposta a este são diferentes conforme o tipo de leucemia em causa e a extensão da doença. O tratamento das leucemias, principalmente em crianças, tem apresentado os resultados mais satisfatórios quando comparado com outras neoplasias³². Isto se deve ao desenvolvimento de combinações terapêuticas, utilizando diversas drogas citotóxicas com ou sem transplante de medula óssea, que possibilitou o aumento do percentual de cura de crianças portadoras de LLA em mais de 80%³⁵. O desafio de tornar a LLA uma doença curável começa a ser vencido com relatos de taxas de sobrevida maior que 50% para crianças tratadas em países com recursos limitados³⁵.

A etiologia das leucemias ainda permanece desconhecida, porém alguns fatores de risco têm sido associados a esta patologia. A exposição a radiações ionizantes, medicamentos como dipirona e pílulas dietéticas, o peso nascer e o uso de contraceptivos orais são fatores ambientais relacionados ao aumento no risco de desenvolvimento de leucemia em algumas regiões geográficas estudadas, principalmente quando a exposição ocorre durante a vida intra-uterina^{11,12}. Além dos fatores de riscos ambientais, algumas anomalias cromossômicas constitucionais (fatores genéticos) estão associadas a uma maior susceptibilidade à LLA e LMA¹⁵. Baseado no período reduzido de latência, na presença de translocações genéticas em células sanguíneas de recém-nascidos leucêmicos e nos estudos em gêmeos com leucemia foi postulado que o evento inicial na patogênese das leucemias ocorreria durante a vida intra-uterina¹⁵. Além disso, polimorfismos genéticos também estão envolvidos na susceptibilidade às leucemias em um processo de interação com fatores ambientais, modificando o risco de desenvolver leucemia de acordo com a síntese de produtos essenciais na metabolização de xenobióticos.

Diante desta temática, foram propostos para esta dissertação dois estudos. O primeiro de caráter descritivo, propondo a realização de uma análise temporal sobre a mortalidade por leucemia infantil no Estado do Rio de Janeiro, no período de 1980-2006, sendo observada uma tendência de declínio com redução mais acentuada na capital do que na região metropolitana e no interior do estado. Esse padrão epidemiológico da mortalidade é concordante com aquele descrito na literatura internacional, podendo provavelmente decorrer de uma melhora no acesso da população aos centros de diagnóstico, na precocidade do diagnóstico e no tratamento dessas neoplasias.

Para o segundo estudo, foi proposto a realização de um estudo caso-controle baseado na hipótese de que a exposição a agentes químicos durante a gestação seja fator de risco para o desenvolvimento de leucemia no lactente. Trata-se de um estudo de âmbito nacional, em que casos e controles foram recrutados de todas as regiões brasileiras, exceto a região norte. Este trabalho encontrou evidências sugestivas de uma possível associação entre o uso de tintura/alisamento de cabelo no período inicial da gravidez e o desenvolvimento de LLA em lactente, com um risco mais elevado nas mães que referiam uso ocasional destes cosméticos durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez. Em relação ao desenvolvimento de LMA em lactente, houve aumento do risco em relação ao uso de tinturas e produtos de alisamento relatados no período de lactação. Entre os compostos químicos associados ao desenvolvimento de leucemia em lactentes encontram-se substâncias com estrutura química de ácidos, alcoóis, aldeídos, aminas, cetonas, ésteres, fenóis, substâncias cloradas. Não houve diferenças na magnitude de associação entre as crianças com rearranjo identificado do gene *MLL*. Finalmente, não foram observadas evidências de interação entre rearranjo do gene *MLL* e uso de tinturas de cabelo entre casos de leucemia do lactente. Este estudo contribui para melhor compreensão da etiologia das leucemias em lactentes, uma vez que, estudos sobre exposições ambientais e leucemias nesta faixa etária (menores de 2 anos) envolvendo aspectos genéticos, são pouco discutidos na literatura científica nacional e internacional.

Entre as perspectivas apontadas por esta dissertação, destacam-se as seguintes:

1) A boa cobertura dos serviços de saúde, com diagnóstico precoce e consequentemente um tratamento eficaz, leva à queda da mortalidade em todo o estado do RJ, sugerindo a necessidade de um processo de educação continuada dos profissionais de saúde para que continuem aumentando o diagnóstico precoce dos casos de leucemias.

2) Considerando a associação positiva entre o uso de tinturas e produtos de alisamento capilar nos períodos iniciais da gestação (1º e 2º trimestres), torna-se importante adotar medidas de implantação de programas de saúde, enfocando a saúde da gestante, promovendo ações educativas, visando divulgar os fatores de risco conhecidos para leucemias em lactentes. Além disso, os mecanismos pelos quais os componentes químicos presentes nas tinturas de cabelo atuam no desenvolvimento de leucemias em lactentes ainda são desconhecidos, portanto, é preciso uma boa avaliação dos órgãos competentes na investigação da composição dos produtos comerciais de tintura e alisamento de cabelo, advertindo às usuárias sobre os possíveis agravos a saúde, principalmente no período gestacional.

3) Existem poucos estudos no Brasil sobre o padrão de distribuição das leucemias e a hipótese de que a exposição a fatores ambientais durante a gestação somada a fatores genéticos estejam ligados ao desenvolvimento de leucemia em lactentes, indica a necessidade de se continuar estudando outras interações genético-ambientais para ampliar o conhecimento na etiologia das leucemias no lactente, e desta maneira, também para as demais leucemias na infância.

7. Referências bibliográficas

1. Reis RS, Santos MO, Thuler LCS. Incidência de tumores pediátricos no Brasil. *Rev Bras de Cancerologia*, 2007; 53(1):5-15.
2. Stiller, C.A. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene, Basingstoke*. 2004; 23(38):6429-44.
3. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2004; 350:1535-48.
4. Kebriaei P, Larson, RA. Progress and challenges in the therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Curr opin Hematol*. 2003; 10(4):284-9.
5. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *New Engl Jour Med*. 1998; 339: 605-15.
6. Braga PEB, Latorre MRDO, Curado MP. Câncer na Infância: Análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia, Brasil e outros países. *Cad Saúde Publica*, 2002; 18(1):33-44.
7. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, Pedrosa A, Pui CH, Ribeiro RC. Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor área. *JAMA*. 2004; 291(20):2471-5.
8. De Camargo B. Sobrevida e mortalidade da criança e adolescente com câncer: 25 anos de experiência em uma instituição brasileira. [Tese, 2003]. São Paulo, SP: Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo.
9. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda: *National Cancer Institute*. 1999.
10. Greaves M. Molecular genetics, natural history and the demise of childhood leukemia. *Europ J Câncer*. 1999; 35:173-175.
11. Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S, Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Infant acute leukemia and maternal exposures during pregnancy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Dec, 2006; 15(12):2336-41.
12. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect*. 2007;115(1):138-45.

13. Whyatt RM, Perera FP. Application of biologic markers to studies of environmental risks in children and the developing fetus. *Environ Health Perspect.* 1995. 103(6):105-10.
14. Bondurant MC, Koury MJ. Origin and development of blood cells. In: Greer J, Foester J, Lukens J. *Wintrobe's Clinical Hematology.* 11 ed. Cap 6. Williams & Wilkins. Baltimore, 2004.
15. Greaves MF. Childhood Leukemia. *BMJ.* 2002; 324:283-87.
16. Kersey JH. Fifty years of studies of the biology and therapy of childhood leukemia. *Blood* 1997; 90:4243-51.
17. Hall, G.W. Childhood myeloid leukaemias. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2001; 14(3): 573-91.
18. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex, race and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer.* 1995; 75: 2186-95.
19. Lopes LF, Mendes WL. Leucemias na infância. In: Camargo B, Lopes LF. *Pediatria Oncológica: Noções fundamentais para o pediatra.* 1 ed. São Paulo: Lemar, 2000. Cap. 7, p. 109-118.
20. Cavalcanti Jr GB, Importância da aplicação de anticorpos monoclonais no diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. *Rev Bras Anal Clin.* 1997; 29(3):159-67.
21. Iovino CS, Camacho LH. Acute myeloid leukemia: a classification and treatment update. *Clin J Oncol Nurs.* 2003; 7(5):535-40.
22. Rodrigues CA, Pinheiro RF, Chauffaille ML, Vicari P. Acute myeloid leukemia in elderly patients: experience of a single center. *Braz J Med Biol Res.* 2003; 36(6):703-8.
23. Bain, J.B. *Diagnóstico em Leucemias.* 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2003.
24. Martins SLR, Falcão RT. A importância da imunofenotipagem na leucemia mielóide aguda. *Rev Assoc Med Brás.* 2000; 46(1):57-62.
25. Bene MC, Bernier M, Castoldi G. Impact of immunophenotyping on management of acute leukemias. *Haematologica.* 1999; 84(11):1024-34.
26. Swirsky DM; Richards SJ. Laboratory diagnosis of acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2001; 14(1):1-17.

27. Wang XB, Zheng JE, Gu JX, Yao JX, Yang J, Liu J. Correlation of immunophenotype to cytogenetics and clinical features of adult acute myeloid leukemia. *Ai Zheng*. 2005; 24(6): 667-71.
28. Grimwade D. The clinical significance of cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2001; 14(3):497-529.
29. Löwenb ERG. Prognostic factors in acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2001; 14(1):65-75.
30. Taylor CG, Stasi R, Bastianelli C. Diagnosis and classification of the acute leukemias: recent advances and controversial issues. *Hematopathol Mol Hematol*. 1996; 10(2):1-38.
31. Leroy H, Botton S, Grardel-Duflos N, Darre S, Leleu X, Roumier C. Prognostic value of real-time quantitative PCR (RQ-PCR) in AML with t(8;21). *Leukemia*. 2005; 19(3):367-72.
32. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Rivera GK, Howard SC, Ribeiro RC, et al. Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children. *JAMA*, 2003; 290:2001-7.
33. Farber S, Diamond LK, Mercer LD et al. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroil-glutamic acid (Aminopterin). *N Engl J Med*. 1948; 238:787-92.
34. Aur RJ, Simone J, Hustu HO, Walters T, Borella L, Pratt C, Pinkel D. Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia. *Blood*. 1971; 37:272-81.
35. Pedrosa F, Lins M. Acute lymphoblastic leukemia: a curable disease. *Rev Bras Saúde Mater infan*. São Paulo, 2002; 2(1):63-68.
36. Felix CA et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: challenges and controversies in 2000. *Hematology*. 2000; 285-302.
37. Souza JM, Coelho CJ. Leucemias e Leucoses. In:XXV Congresso Brasileiro de Análises Clínicas. Porto Alegre, 1998.
38. Bonilla M, Moreno N, Marina N, de Reyes G, Shurtleff SA, Downing JR, Behm FG, Harrison PL, Ribeiro RC, Peña O, Crist WM, Antillon FG. Acute lymphoblastic leukemia in a developing country: preliminary results of a nonrandomized clinical trial in El Salvador. *J. Pediatr Hematol Oncol*. 2000; 22:495-501.

39. Greer J, Baer M, Kinney M. Acute myeloid leukemia in adults. In: Greer J, Foester J, Lukens J. *Witntrobe's Clinical Hematology*. 11 ed. Cap 79. Williams & Wilkins. Baltimore, 2004.
40. Broekhuizen FF, Utrie J, Van Mullem C. Drug use or inadequate prenatal care? Adverse pregnancy outcome in an urban setting. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 66:1747-1754.
41. D'Apolito K. Substance abuse: infant and childhood outcomes. *J Pediatr Nurs*. 1998; 13:307-316.
42. Khera KS. Maternal toxicity of drugs and metabolic disorders - a possible etiologic factor in the intrauterine death and congenital malformation: a critique on human data. *Crit Rev Toxicol*. 1987; 7:345-375.
43. Ford AM, Pombo-de-Oliveira MS, McCarthy KP. Monoclonal origin of concordant T-cell malignancy in identical twins. *Blood*. 1997; 89:281-285.
44. Wen W, Shu XO, Potter JD, Severson RK, Buckley JD, Reaman GH, Robison LL. Parental Medication Use and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*. 2002; 95:1786-94.
45. Petridou, E; Ntouvelis, E; Dessypris, N; Terzidis, A; Trichopoulos, D and the Childhood Hematology-Oncology Group. Maternal Diet and Acute Lymphoblastic Leukemia in Young Children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14(8):1935-9.
46. Chang JS, Selvin S, Metayer C, Crouse V, Golembesky A, Buffler PA. Parental smoking and the risk of childhood leukemia. *Am J Epidemiol*. 2006; 163:1091-100.
47. MacArthur AC, McBride ML, Spinelli JJ, Tamaro S, Gallagher RP, Theriault G. Risk of childhood leukemia associated with parental smoking and alcohol consumption prior to conception and during pregnancy: the cross-Canada childhood leukemia study. *Cancer Causes Control*. 2008; 19:283-95.
48. Brondum J, Shu XO, Steinbuch M, Severson RK, Potter JD, Robison LL. Parental cigarette smoking and the risk of acute leukemia in children. *Câncer*. 1999; 85(6):1390-8.
49. Shu XO, Ross JA, Pendergrass TW, Reaman GH, Lampkin B, Robison LL. Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: a Children's Cancer Group study. *J Natl Cancer Inst*; 1996; 88(1):24-31.

- 50.** Infante-Rivard C, Guiguet M. Family history of hematopoietic and other cancers in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Detect Prev.* 2004; 28:83-7.
- 51.** Lynge E, Anttila A, Hemminki K. Organic solvents and cancer. *Cancer Causes Control.* 1997; 8:406-419.
- 52.** IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7: Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of *IARC Monographs Volumes 1 to 42.* 1987. Disponível em <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/suppl7/Suppl7-24.pdf>, acessado em 08/03/2010.
- 53.** Koifman S, Pombo-de-Oliveira MS. High birth weight as an important risk factor for infant leukemia. *Br J Cancer.* 2008; 98:664-7.
- 54.** Caughey RW, Michels KB. Birth weight and childhood leukemia: A meta-analysis and review of the current evidence. *Int. J. Cancer.* 2009; 124:2658-2670.
- 55.** Adam M, Rebholz, CE, Egger M, Zwahlen M, Kuehni CE. Childhood leukemia and socioeconomic status: what is the evidence? 2008; 132(2):246-254.
- 56.** Mittelman F, Mertens F, Johansson B. A breakpoint map of recurrent chromosomal rearrangements in neoplasia. *Nature Genet.* 1997; 15:417-74.
- 57.** Witkin SS, Gerber S, Ledger WJ. Influence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism on disease. *Clin. Infect. Dis.* 34: 204-209. 2002.
- 58.** Radich JP. Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia. *Hematology / Oncology Clinics of North America.* 2001; 15:21-36.