Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Infeções na infância, características maternas e
leucemia linfocítica aguda em crianças**

Raquel da Rocha Paiva Maia

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Saúde Pública para obtenção do título de doutor
em Ciências.**

Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Victor Wünsch Filho

São Paulo

2014

Infecções na infância, características maternas e leucemia linfocítica aguda em crianças

Raquel da Rocha Paiva Maia

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Saúde Pública para obtenção do título de doutor
em Ciências.**

Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Victor Wünsch Filho

São Paulo

2014

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida **exclusivamente** para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese.

Ao meu amado esposo, Kennedy Maia, por acreditar na minha capacidade mais do que eu mesma. Por ter me apoiado e me tranquilizado durante este grande desafio.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me proporcionar momentos e conquistas que eu jamais imaginei. Tenho plena convicção de que sem a Tua intervenção minhas maiores vitórias não seriam possíveis. Teu amor e cuidado me surpreendem a cada dia.

Ao meu esposo Kennedy, por ter me levado (convocado) a participar dos concursos e seleções que resultaram nas maiores conquistas profissionais e acadêmicas da minha vida. Te amo.

Ao meu orientador, Victor Wunsch, por ter acreditado que eu era capaz. Sou grata pelo tempo investido e pela experiência compartilhada. Por ter realmente me orientado diante das minhas limitações e ter me colocado desafios que ampliaram meu conhecimento e me fizeram crescer. Conviver durante este tempo foi fundamental para minha formação como pesquisadora e profissional. Minha eterna gratidão.

Ao meu pai, Pedro, pelo amor incondicional e por ter investido na minha educação.

À minha mãe, Laíres, pelas orações e cuidado. Por ter abdicado tantas vezes do seu tempo e dos seus afazeres para me ajudar durante esta jornada.

Aos meus irmãos. Agradeço pelo carinho, torcida e apoio. Amo vocês.

Aos meus grandes amigos, de Cruzeiro do Sul e Rio Branco - AC, que alegram minha existência. Obrigada pelas orações e apoio. Vocês são especiais.

À minha companheira de apartamento em São Paulo, Lalucha, pelo incentivo em momentos de preocupação, ansiedade e saudade. Pelas deliciosas refeições que preparou.

Aos companheiros do departamento Anderson, Rossana e Dalva. Sou grata pelo acolhimento e apoio.

Aos membros da banca examinadora: Beatriz de Camargo, Eliseu Alves Waldman, Marco Antônio Vasconcelos Rêgo e Valéria Buccheri, pela participação e valiosas sugestões que seguramente contribuíram para a melhoria da tese.

À Maria do Socorro Pombo-de-Oliveira, pelas sugestões e disposição em ajudar.

Meus sinceros agradecimentos aos clínicos dos hospitais que participaram do estudo: Cláudia Tereza de Oliveira, Juliana F. de Mata, Luiz Gonzaga Tone, Maria Lúcia de Martino Lee, Maria Lydia M. de Andréa, Paula Bruniera, Sidnei Epelman, Vicente Odone Filho, pela colaboração fundamental para a realização desta pesquisa.

À FSP/USP e professores. Pelo investimento e oportunidade de conviver e aprender com professores e pesquisadores que atuam com excelência. Muito obrigada.

À Universidade Federal do Acre, por ter me liberado para cursar o doutorado mesmo diante de um quadro de docentes reduzido.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de pesquisa que me possibilitou realizar este sonho.

Essa tese é parte do projeto EMF-SP, coordenado pela Associação Brasileira de Compatibilidade Eletromagnética (ABRICEM) e realizado com recursos de pesquisa e desenvolvimento (P&D) da Agência Nacional de Energia Elétrica (ANEEL 0390-041/2004).

Resumo

Maia RRP. Infecções na infância, características maternas e leucemia linfocítica aguda em crianças [Tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2014.

Introdução. A etiologia da leucemia linfocítica aguda (LLA), câncer mais comum na infância, não é completamente conhecida. **Objetivo.** Examinar a associação de infecções na infância e características maternas com a LLA em crianças residentes no Estado de São Paulo. **Métodos.** Estudo caso-controle com 241 casos recrutados em oito hospitais do Estado de São Paulo e diagnosticados com LLA de janeiro de 2003 a fevereiro de 2009. Os 598 controles foram selecionados na base de Declarações de Nascidos Vivos da Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados. Entrevistas com a mãe ou responsável pela criança foram realizadas no hospital para os casos e no domicílio para os controles utilizando-se questionário semelhante. A análise dos dados foi conduzida com três grupos distintos: Grupo 1 - todos os subtipos de LLA, entrevistas com as mães ou outros responsáveis pelas crianças; Grupo 2 - todos os subtipos de LLA, entrevistas com as mães; Grupo 3 - LLA de precursores B, entrevistas com as mães. Para estimar o risco de LLA associado com as variáveis relacionadas a infecções e características maternas *odds ratios* (OR) e intervalos com 95% de confiança (IC 95%) foram calculados por meio de análise de regressão logística multivariada não condicional. Três modelos de regressão logística foram conduzidos: a) com ajuste por sexo e idade da criança; b) com ajuste por sexo, idade da criança e escolaridade materna; c) com ajuste por todas potenciais variáveis de confusão via *stepwise forward selection*. **Resultados.** Os resultados correspondentes ao Grupo 3 e Modelo 3 de análise revelaram proteção para LLA em crianças com histórico de episódios de gripe (categoria “frequentemente” versus “não” OR = 0,27; IC 95% 0,15-0,48), episódios de dor no ouvido (categoria “raramente” versus “não” OR = 0,48; IC 95% 0,25-0,90), frequência à creche (categoria “mais de 24 meses” versus “nunca” OR = 0,37; IC 95% 0,17-0,77), e contato com cães no primeiro ano de vida (categoria “sim” versus “não” OR = 0,76; IC 95% 0,45-1,27). Foi observado tênue aumento do risco de LLA em crianças com mães que referiram consumo de álcool “no passado” (OR = 1,29; IC 95% 0,62-2,68) e “ainda bebe” (OR = 1,53; IC 95% 0,97-2,41) em comparação àquelas cujas mães referiram nunca ter consumido álcool. Baixo nível educacional das mães foi associado com aumento do risco de LLA em crianças (categoria “0 a 4 anos” versus “12 e mais” OR = 2,71; IC 95% 1,26-5,81). **Conclusões.** Os resultados mostraram que exposição a infecções na infância, frequência à creche e contato com cães no primeiro ano de vida exercem papel protetor para LLA, por outro lado, o consumo de álcool e o baixo nível educacional das mães aumentaram o risco de LLA em crianças.

Descritores: leucemia linfocítica aguda; infância; estudo caso-controle; infecções; Brasil

Abstract

MAIA RRP. Childhood infections, maternal characteristics and acute lymphocytic leukemia in children [Doctoral thesis]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2014.

Introduction. The etiology of acute lymphoblastic leukemia (ALL), the most common cancer in childhood, is not completely known. **Objective.** To examine the association of childhood infections and mother characteristics with ALL in children living in São Paulo. **Methods.** Case-control study with 241 cases recruited in eight hospitals in the state of São Paulo and diagnosed with ALL from January 2003 to February 2009. The 598 controls were selected from the São Paulo Birth Registry. Interviews with the mother or guardian were conducted in the hospital for cases and at home for controls through a similar questionnaire. Data analysis was performed in three distinct groups: Group 1 - all subtypes of ALL, interviews conducted with the mother or other child's guardian; Group 2 - all subtypes of ALL, interviews conducted with the mother; Group 3 - precursor B ALL, interviews conducted with the mother. In order to estimate the risk of ALL associated with variables related to infections and mother characteristics odds ratios (OR) and 95% confidence interval (95% CI) were calculated by unconditional multivariate logistic regression. Three logistic regression models were conducted: a) with adjustment for sex and age of child; b) with adjustment for sex, age of child and maternal education; c) adjusted for all potential confounders through stepwise forward selection. **Results.** The results corresponding to Group 3 and Model 3 revealed protection for ALL in children with episodes of influenza (category "often" versus "no" OR = 0.27; 95% CI 0.15-0.48), episodes of earache (category "rarely" versus "no" OR = 0.48; 95% CI 0.25-0.90), daycare attendance (category "over 24 months" versus "never" OR = 0.37; 95% CI 0.17-0.77), and contact with dogs in the first year of life (category "yes" versus "no" OR = 0.76; 95% CI 0.45-1.27). Slight increase was observed in the risk of ALL in children with mothers who reported alcohol consumption "in the past" (OR = 1.29; 95% CI 0.62-2.68) and "still drink" (OR = 1.53; 95% CI 0.97-2.41) compared to those whose mothers reported never having consumed alcohol. Low educational level of the mothers was associated with increased risk of ALL in children (category "0-4 years" versus "12 and over" OR = 2.71; 95% CI 1.26-5.81). **Conclusions.** The results provided evidences that exposure to infections in the childhood, daycare attendance and contact with dogs in the first year of life have a protective role in ALL, on the other hand, alcohol consumption and low education level of mothers increase the risk of ALL in children.

Key words: acute lymphoblastic leukemia; childhood; case-control study; infection; Brazil.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	13
1.1. CARACTERÍSTICAS DAS LEUCEMIAS.....	14
1.2. DIAGNÓSTICO DA LLA.....	15
1.3. INCIDÊNCIA DA LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA INFANTIL	19
1.4. TRATAMENTO, RECIDIVA E SOBREVIVÊNCIA.....	20
1.5. FATORES ETIOLÓGICOS.....	23
1.5.1. Fatores genéticos	24
1.5.2. Exposição à radiação ionizante	25
1.5.3. Exposição à radiação não-ionizante	26
1.5.4. Infecções na infância e leucemia aguda em crianças	27
1.5.4.1. Avaliação direta da exposição a infecções nas mães e crianças.....	29
1.5.4.2. Avaliação indireta da exposição a infecções na infância	33
1.5.5. Nível socioeconômico	40
1.5.6. Peso do recém-nascido	42
1.5.7. Idade dos pais.....	43
1.5.8. História de perda fetal	44
1.5.9. Uso de medicamentos e suplementação de ferro e ácido fólico na gravidez	45
1.5.10. Consumo de álcool.....	46
1.5.11. Consumo de tabaco	48
1.5.12. Ocupação dos pais e exposição a substâncias químicas.....	51
2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO E HIPÓTESE DO ESTUDO	54
3. OBJETIVOS	55
3.1. OBJETIVO GERAL	55
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	55

4. MÉTODOS	56
4.1. DELINEAMENTO, ÁREA E POPULAÇÃO DO ESTUDO	56
4.2. DEFINIÇÃO DE CASO	56
4.3. DEFINIÇÃO DE CONTROLE.....	57
4.4. SELEÇÃO DOS CASOS.....	57
4.5. SELEÇÃO DOS CONTROLES	59
4.6. COLETA DOS DADOS	61
4.7. TAMANHO DA AMOSTRA.....	61
4.8. ORGANIZAÇÃO E CONSISTÊNCIA DO BANCO DE DADOS	63
4.9. VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	64
4.9.1. Variável dependente.....	64
4.9.2. Variáveis independentes.....	65
4.9.2.1. Variáveis relacionadas à infecção na infância.....	65
4.9.2.2. Características e hábitos da mãe.....	66
4.9.2.3. Status socioeconômico	66
4.10. ANÁLISE DOS DADOS.....	67
4.11. ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA	69
5. RESULTADOS.....	70
5.1. RESULTADOS DO GRUPO 1	70
5.2. RESULTADOS DO GRUPO 2	75
5.3. RESULTADOS DO GRUPO 3	80
6. DISCUSSÃO	85
7. CONCLUSÕES	105
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	106
9. ANEXOS	130
9.1. ANEXO 1 – INFECÇÃO MATERNA E RISCO DE LEUCEMIA INFANTIL.....	131

9.2. ANEXO 2 – INFECÇÃO NA INFÂNCIA E RISCO DE LEUCEMIA INFANTIL	133
9.3. ANEXO 3 – FREQUÊNCIA À CRECHE E RISCO DE LEUCEMIA INFANTIL	136
9.4. ANEXO 4 – ORDEM DE NASCIMENTO E RISCO DE LEUCEMIA INFANTIL	138
9.5. ANEXO 5 – ALEITAMENTO MATERNO E RISCO DE LEUCEMIA INFANTIL	140
9.6. ANEXO 6 – VACINAÇÃO E RISCO DE LEUCEMIA INFANTIL	142
9.7. ANEXO 7: QUESTIONÁRIO DE DADOS GERAIS DO PROJETO LEUCEMIA INFANTIL.....	144
9.8. ANEXO 8: FORMULÁRIO DE DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DO PROJETO LEUCEMIA INFANTIL.....	156
9.9. ANEXO 9: PARECER DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA DA FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA	162
9.10. ANEXO 10: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	164

Lista de Tabelas

Tabela 1.1 -	Classificação das LLAs B de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS)	17
Tabela 1.2 -	Classificação das LLAs B de acordo com o <i>European Group for the Immunological Classification of Leukemias</i> (EGIL)	17
Tabela 1.3 -	Classificação das LLAs T de acordo com o <i>European Group for the Immunological Classification of Leukemias</i> (EGIL)	18
Tabela 5.1 -	Características sociodemográficas de casos e controles do Grupo 1	70
Tabela 5.2 -	Riscos de LLA segundo variáveis relacionadas à infecção, Grupo 1	71
Tabela 5.3 -	Riscos de LLA segundo características maternas, Grupo 1	72
Tabela 5.4 -	Riscos de LLA relacionados a infecções e características maternas de acordo com os três modelos de análise propostos, Grupo 1	74
Tabela 5.5 -	Características sociodemográficas de casos e controles, Grupo 2	75
Tabela 5.6 -	Riscos de LLA segundo variáveis relacionadas à infecção, Grupo 2	76
Tabela 5.7 -	Riscos de LLA segundo características maternas, Grupo 2	77
Tabela 5.8 -	Riscos de LLA relacionados a infecções e características maternas de acordo com os três modelos de análise propostos, Grupo 2	79
Tabela 5.9 -	Características sociodemográficas de casos e controles do Grupo 3	80
Tabela 5.10 -	Riscos de LLA segundo variáveis relacionadas à infecção, Grupo 3	81
Tabela 5.11 -	Riscos de LLA segundo características maternas, Grupo 3	82
Tabela 5.12 -	Riscos de LLA relacionados a infecções e características maternas de acordo com os três modelos de análise propostos, Grupo 3	84

Glossário de Siglas

CD - *Cluster* de diferenciação

DNV - Declaração de nascidos vivos

EBV - Vírus *Epstein-Barr*

FAB - Grupo Cooperativo Francês, Americano e Britânico

FSP/USP - Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo

FUNDAÇÃO SEADE - Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados

GBTLI - Grupo Brasileiro Cooperativo para Tratamento das Leucemias Linfáticas Agudas na Infância

GPEC - Grupo de Pesquisas Epidemiológicas em Câncer do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública

Hib - *Haemophilus influenzae* tipo B

HHV6 - Herpes vírus humano tipo 6

HHV8 - Herpes vírus humano tipo 8

HP - *Helicobacter pylori*

HPV - Papilomavírus humano

HTLV-I - vírus T-linfotrópico humano tipo I

IARC - Agência Internacional para a Pesquisa em Câncer

IC 95% - Intervalo com 95% de confiança

LA - Leucemia aguda

LI - Leucemia infantil

LLA - Leucemia linfocítica aguda

LLA B - Leucemia linfocítica aguda da linhagem B

LLA T - Leucemia linfocítica aguda da linhagem T

LMA - Leucemia mielóide aguda

NSE - Nível socioeconômico

OMS - Organização Mundial da Saúde

OR - Odds ratio

RR - Risco relativo

SUS - Sistema Único de Saúde

1. INTRODUÇÃO

O câncer é um crescente problema de saúde pública mundial, gerando grande ônus tanto para as sociedades desenvolvidas quanto aquelas em desenvolvimento. No Brasil, as neoplasias malignas estão entre as principais causas de morte, abaixo apenas das doenças do aparelho circulatório (BRASIL, 2009; MS, 2013). Em 2010, do total de óbitos ocorridos no país, 16,9% foram decorrentes do câncer. No estado e no município de São Paulo, essa porcentagem foi 18,6% e 20,1% respectivamente (MS, 2013). Entre crianças e adolescentes, o câncer é a segunda maior causa de óbitos, totalizando 8% das mortes na faixa etária de 1 a 19 anos (MS, 2008). As leucemias, doenças malignas do sistema hematopoiético, representam cerca de 25% a 35% do total das neoplasias pediátricas (REIS e SANTOS, 2007).

A leucemia linfocítica aguda (LLA), decorrente da proliferação e acúmulo de linfócitos imaturos na medula óssea (KEBRIAEI et al., 2002), é o subtipo mais comum, representando 80% dos casos de leucemia na infância (BRASIL, 2006). As radiações ionizantes e algumas síndromes genéticas são fatores de risco bem estabelecidos, mas não são responsáveis por todos os casos da doença (GREAVES e ALEXANDER, 1993). Embora estudos epidemiológicos assinalem outros fatores associados com a doença, sua etiologia permanece controversa. Entretanto, é provável que o desenvolvimento da LLA em crianças resulte da interação entre múltiplos processos, incluindo herança genética e exposições a diferentes agentes tanto na vida intra-uterina como após o nascimento (BELSON et al., 2007).

Por sua elevada incidência dentro do conjunto de neoplasias na infância, o estudo de fatores de risco para a LLA é importante para compreender o complexo causal da doença tornando possível a adoção de medidas que contribuam para a mudança do quadro epidemiológico do câncer pediátrico.

1.1. CARACTERÍSTICAS DAS LEUCEMIAS

As leucemias constituem um grupo de doenças neoplásicas que se caracterizam pela proliferação clonal de células hematopoiéticas que sofreram um dano genético (LORENZI, 1999). Elas podem ser classificadas em agudas ou crônicas. Nas leucemias agudas, células imaturas (blastos) estão presentes no sangue e na medula óssea como consequência da perda da capacidade de maturação por parte da célula que origina o clone neoplásico. Essas células multiplicam-se de forma descontrolada e seu acúmulo inibe o crescimento, maturação e função normais de precursores eritróides, granulocíticos e megacariocíticos. Nas leucemias crônicas, a capacidade de maturação não é perdida ocorrendo um acúmulo excessivo de células maduras na medula óssea e no sangue periférico. Nesse caso, a doença apresenta curso lento e progressivo. A transformação leucêmica pode acontecer em precursor linfóide, mielóide, ou ainda em uma célula pluripotente com capacidade de diferenciação para a linhagem linfóide ou mielóide (OLIVEIRA e NETO, 2004).

A LLA resulta da proliferação anormal de células linfóides que perderam sua capacidade de maturação, os linfoblastos. O clone maligno que sofre a transformação pode ser uma célula pluripotente não diferenciada para linhagem B ou T ou blastos linfóides B (85%) ou T (15%) mais diferenciados (OLIVEIRA e NETO, 2004).

1.2. DIAGNÓSTICO DA LLA

O diagnóstico de neoplasias hematológicas envolve aspectos morfológicos e imunofenotípicos. Alterações citogenéticas também devem ser consideradas, segundo a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), e de acordo com aspectos morfológicos, imunológicos e citogenéticos. A abordagem segundo esses critérios é importante para a precisão diagnóstica, classificação das leucemias, definição da terapêutica e do prognóstico (OLIVEIRA e NETO, 2004).

Para o estabelecimento do diagnóstico da LLA deve-se proceder à contagem do número de blastos na medula óssea. A confirmação diagnóstica ocorre com a constatação de que mais de 25% das células nucleadas são blastos (OLIVEIRA et al., 2004).

O Grupo Cooperativo Francês, Americano e Britânico (FAB) desenvolveu uma classificação morfológica para as leucemias agudas com base no diâmetro celular, forma do núcleo, número e protuberância dos nucléolos e no aspecto relativo

do citoplasma, subdividindo-as em três grupos: L1, L2 e L3 (BENNETT et al., 1985). Entretanto, como os linfoblastos leucêmicos não apresentam características morfológicas e citoquímicas específicas, o diagnóstico da LLA deve ser confirmado pela imunofenotipagem (PUI e EVANS, 1998).

A imunofenotipagem é a determinação do fenótipo celular, de forma a definir sua linhagem, estágio de diferenciação e maturação (OLIVEIRA et al., 2004). Dada a possibilidade da transformação leucêmica ocorrer em diversos estágios de maturação do processo de diferenciação dos linfócitos B e T, a análise imunofenotípica é importante tanto para a confirmação diagnóstica como para a subclassificação da linhagem como precursora de células B ou T (PILERI et al., 1999). A citometria de fluxo é a técnica utilizada para o estudo imunológico das células leucêmicas. Nesse método, a presença de antígenos de diferenciação celular nas células blásticas é evidenciada por anticorpos monoclonais (VIANA, 1996).

As LLAs de origem B são definidas, no mínimo, pela expressão de dois destes antígenos: CD79a cit, CD19 ou CD22. De acordo com os estágios de diferenciação celular, as LLAs da linhagem B podem ainda ser subdivididas em pró-B, B comum, pré-B e B madura. Em crianças, o subtipo B comum é o mais frequente (75%), seguido pelos subtipos pré-B (15%), pró-B (5%) e B madura (2 a 5%). O perfil imunofenotípico das LLAs B de acordo com a OMS (BRUNNING et al., 2001) e com o *European Group for the Immunological Classification of Leukemias* (EGIL) (BENE, 2005) pode ser observado nas Tabelas 1.1 e 1.2, respectivamente.

Tabela 1.1 – Classificação das LLAs B de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS)

	TdT	CD19	CD79a cito	CD22 cito	CD34	CD10	HLA-DR	Ig cito	Ig s
Pró-B	+	+	+	+	+	-	+	-	-
B comum	+	+	+	+	-/+	+	+	-	-
Pré-B	+	+	+	+	-	-	+	+	-
B madura	+	+	+	+	-	+/-	+	-/+	+

Fonte: BRUNNING et al., 2001

Tabela 1.2 – Classificação das LLAs B de acordo com o *European Group for the Immunological Classification of Leukemias* (EGIL)

	CD79a cito	CD19	CD22 s ou cito	CD10	Ig cito	Ig s
B-I	+	+	+	-	-	-
B-II	+	+	+	+	-	-
B-III	+	+	+	+	+	-
B-IV	+	+	+	+	+	+

Fonte: BENE, 2005

A classificação das LLAs da linhagem T não está bem estabelecida, porém, de acordo com a diferenciação tímica normal, podem ser divididas em pró-T (T-I), pré-T (T-II), T cortical (T-III) e T madura (T-IV) (OLIVEIRA e NETO, 2004). O perfil imunofenotípico das LLAs T segundo a classificação EGIL (BENE, 2005) pode ser observado na Tabela 1.3.

Tabela 1.3 – Classificação das LLAs T de acordo com o *European Group for the Immunological Classification of Leukemias* (EGIL)

	CD7	CD3 _{cito}	CD3, CD5, CD8	CD1a	CD3 _s +/CD1a-
T-I	+	+	-	-	-
T-II	+	+	+	-	-
T-III	+	+	+	+	-
T-IV	+	+	+	-	+

Fonte: BENE, 2005

A análise citogenética permite a identificação de alterações cromossômicas nas células neoplásicas e é útil para o diagnóstico, classificação, definição do tratamento e do prognóstico bem como para o melhor entendimento do processo de malignidade e identificação de genes de importância biológica (FETT-CONTE et al., 2000; OLIVEIRA e NETO, 2004). As alterações podem ser tanto estruturais (inversões, deleções e translocações) quanto no número de cromossomos e estão presentes em cerca de 80% dos pacientes com LLA (OLIVEIRA et al., 2004).

As LLAs podem ter cariótipo normal, com 46 cromossomos sem anomalias estruturais evidentes; cariótipo pseudodiplóide, apresentando 46 cromossomos com anomalias estruturais; podem ser hiperdiploides, com 47 ou mais cromossomos; ou hipodiploides, com menos de 45 cromossomos (POMBO-DE-OLIVEIRA, 2008).

Nas LLAs da linhagem B as principais alterações cromossômicas encontradas são: a translocação t(4;11) presente em 5% das LLAs, associada à idade <12 meses e imunofenótipo pró-B, apresenta prognóstico ruim; a translocação t(12;21), que ocorre em aproximadamente 10 a 15% dos casos de LLA, apresenta prognóstico

favorável; translocação t(1;19) observada em 5 a 6% dos pacientes, encontrada em quase todos os casos de leucemia pré-B com cIgM+, está associada com prognóstico desfavorável; translocação t(9;22), detectada em 2 a 5% dos casos de crianças com LLA, é considerada fator de mau prognóstico; translocação t(8;14) que ocorre em aproximadamente 2% dos casos. As principais alterações cromossômicas encontradas nas LLAs da linhagem T incluem: t(1;14); t(8;14); t(10,14); a t(11;14) é a mais comum ocorrendo em 7% dos casos (POMBO-DE-OLIVEIRA, 2008).

1.3. INCIDÊNCIA DA LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA INFANTIL

Nos Estados Unidos, a incidência da LLA em crianças situa-se em torno de 3,4 casos por 100.000 crianças menores de 15 anos, sendo mais frequente na idade entre três e quatro anos, em crianças brancas quando comparadas às negras (1,8:1) e em meninos do que em meninas (1,2:1) (PEDROSA e LINS, 2002). Naquele país, a maior taxa de incidência da LLA foi observada na faixa etária de 1 a 4 anos (73,2/1 milhão de pessoas ano) (LINABERY e ROSS, 2008). Na Inglaterra e no País de Gales, a incidência nessa mesma faixa etária foi de 79,8/1 milhão de pessoas ano (SHAH e COLEMAN, 2007).

Estudo que avaliou a incidência da LLA em países nórdicos (Suécia, Dinamarca, Noruega, Finlândia e Islândia) identificou que a taxa de incidência global foi de 4,00/100.000 pessoas ano no período de 1998 a 2001. Neste mesmo período,

as taxas de incidência da LLA de precursores B e LLA T foram de 3,59/100.000 pessoas ano e de 0,38/100.000 pessoas ano, respectivamente (HJALGRIM et al., 2003a).

No Brasil, a leucemia também constitui o câncer pediátrico mais frequente (CAMARGO et al., 2010). Segundo REIS et al. (2011), as taxas de incidência de leucemia aguda infantil apresentam diferenças substanciais entre as regiões do país. A LLA é o subtipo mais comum com porcentagem variando, de acordo com a região estudada, de 61% a 87,5% entre todos os tipos de leucemia. Considerando-se os dados de 16 registros de câncer de base populacional distribuídos pelas cinco regiões do Brasil, o coeficiente de incidência médio da LLA foi 35,2/1 milhão de crianças menores de 15 anos com variação de 12,8 - 69,0 para as mulheres e de 24,2 - 61,3 para os homens. A maior incidência ocorreu na faixa etária de 1 a 4 anos (REIS et al., 2011). Em relação à frequência da leucemia por imunofenótipos, em estudo brasileiro que incluiu 1.052 casos de LLA, 808 foram classificados como LLA de precursores B (76,8%), 221 como LLA T (21%) e 23 (2,2%) como LLA do subtipo B madura (POMBO-DE-OLIVEIRA et al., 2005).

1.4. TRATAMENTO, RECIDIVA E SOBREVIDA

O tratamento da LLA é geralmente longo, estendendo-se por dois ou três anos para evitar possível recidiva. A terapêutica tem como eixo principal a quimioterapia

combinada cuja finalidade é destruir as células neoplásicas sem prejuízo às células normais (CHESSELS, 2000; ALMEIDA et al., 2005).

Alguns aspectos clínicos e laboratoriais têm valor prognóstico e possibilitam a estratificação dos pacientes em grupos de risco permitindo uma abordagem terapêutica diferenciada de acordo com essa classificação. A divisão dos grupos de risco varia entre os diferentes protocolos de tratamento da LLA (PEDROSA e LINS, 2002; OLIVEIRA e NETO, 2004).

A sobrevida livre de eventos por mais de cinco anos é considerada o critério de cura. Avanços no tratamento da LLA aumentaram a porcentagem de cura para aproximadamente 90% quando o diagnóstico é precoce e o tratamento é realizado em centros especializados (PUI et al., 2012). A quimioterapia aliada ao tratamento preventivo do sistema nervoso central, a adequação do tratamento de acordo com os fatores de risco para a recidiva e a intensificação da quimioterapia nos grupos de prognóstico desfavorável são fatores responsáveis pelo aumento nas taxas de cura (PUI et al., 2001; 2012).

A determinação do prognóstico da LLA leva em conta a idade do paciente, o imunofenótipo e a citogenética (KEBRIAIEI et al., 2002). Em crianças portadoras de LLA derivada de precursores de células B, a contagem inicial de leucócitos inferior a $50.000/\text{mm}^3$ e a idade ao diagnóstico entre um e nove anos têm sido considerados como fatores prognósticos favoráveis. Crianças com recidivas tardias em comparação àquelas que apresentam recidivas precoces e pacientes com recaída extramedular

isolada, principalmente aquelas com envolvimento testicular, apresentam melhor prognóstico (BEHRENDT et al., 1990; CHESSELLS, 1998; MALEMPATI et al., 2007).

Apesar do aumento nas taxas de cura, aproximadamente 20% a 30% das crianças apresentam recidiva da doença que, geralmente, ocorre nos primeiros cinco anos após o diagnóstico (VIANA, 1996). Possíveis causas para a recidiva da doença incluem resistência às drogas bem como o efeito insuficiente da quimioterapia devido à exposição sistêmica inadequada às drogas (RELLING et al., 1999; PUI et al., 2004).

No Brasil, em estudo com crianças diagnosticadas com LLA B e T e tratadas em Minas Gerais entre 1988 e 2005, 39,7% apresentaram recidiva da doença (SOUZA et al., 2008). Em Pernambuco, observou-se taxa de remissão de 86% e recaída de 24% (LEITE et al., 2007). Em pacientes com LLA de baixo risco, recrutados no período de 2000 a 2007, o Grupo Brasileiro Cooperativo para Tratamento das Leucemias Linfáticas Agudas na Infância (GBTLI) alcançou sobrevida global em 5 anos de 92,5% e sobrevida livre de eventos de 83,6% (BRANDALISE et al., 2010).

De acordo com RIBEIRO et al. (2007), no período de 1980 a 2002, a mortalidade por leucemia na infância diminuiu de forma significativa em crianças de ambos os sexos. Tendência decrescente foi observada em todas as faixas etárias (0 a

4; 5 a 9; 10 a 14; 15 a 19 anos) com maior queda para crianças de 0 a 4 anos. Essa redução reflete os avanços alcançados no tratamento.

1.5. FATORES ETIOLÓGICOS

Com exceção da radiação ionizante, a etiologia da leucemia aguda é pouco conhecida, apesar da intensa especulação gerada pelos resultados de estudos epidemiológicos que têm avaliado uma ampla gama de possíveis fatores de risco. Embora haja muitos pontos controversos nos resultados, cogita-se que a interação de múltiplos fatores, como a susceptibilidade do hospedeiro, exposição a agentes físicos e químicos capazes de provocar alterações cromossômicas, agentes biológicos e fatores genéticos estejam envolvidos na gênese da doença (GREAVES, 2002; KEBRIAEI e LARSON, 2003; BELSON et al., 2007). Além disso, a ocorrência da doença em fase precoce da vida sugere que eventos ou exposições ambientais que ocorrem durante a infância, a gestação e até mesmo antes da concepção poderiam contribuir para o seu desenvolvimento (GREAVES e ALEXANDER, 1993; GREAVES, 2002; BELSON et al., 2007).

A seguir será apresentada uma revisão do conhecimento atual sobre diferentes fatores de risco para leucemia na infância. Ênfase especial será dada ao tema das infecções na infância e leucemia, por se tratar de tema central desta tese.

1.5.1. Fatores genéticos

Existem evidências de que as translocações cromossômicas ocorridas no período pré-natal constituem o evento inicial no desenvolvimento da leucemia. Estudos indicam que cerca de 80% dos pacientes com LLA apresentam algum tipo de alteração cromossômica (OLIVEIRA et al., 2004). No estudo de CANALLE et al. (2004) detectou-se risco aumentado para a LLA associado a determinados polimorfismos sugerindo que fatores genéticos desempenham importante papel na leucemogênese. Além disso, algumas síndromes genéticas, tais como síndrome de Down e de Bloom, foram associadas com aumento do risco de desenvolvimento da leucemia (BELSON et al., 2007).

Estudos sugerem possível associação entre história familiar de câncer e leucemia (POTTERN et al., 1991; HAWKINS et al., 1995). Risco aumentado para leucemia foi encontrado em indivíduos que tinham irmãos com doença linfoproliferativa (POTTERN et al., 1991) ou história familiar de neoplasia hemotopoiética entre parentes de primeiro ou segundo grau (INFANTE-RIVARD e GUIGUET, 2004).

No Brasil, estudo caso-controle sobre história de câncer em parentes de segundo grau e LLA identificou risco aumentado (*odds ratio* [OR] = 1,66; intervalo com 95% de confiança [IC 95%] 1,12-2,45) em crianças menores de dois anos de

idade. O risco foi mais elevado para história de neoplasias hematológicas entre parentes de segundo grau (OR = 3,48; IC 95% 1,72-7,09) (COUTO et al., 2013).

1.5.2. Exposição à radiação ionizante

A influência da radiação ionizante na ocorrência das leucemias foi demonstrada por algumas pesquisas (MAHONEY et al., 2004). De acordo com MILLER (1967), a idade do paciente no momento da exposição bem como a dose de radiação e a duração da exposição são fatores que influenciam a magnitude do risco. MAHONEY et al. (2004) detectaram incidência de leucemia 20 vezes maior em sobreviventes das explosões das bombas de Hiroshima e Nagasaki em comparação à população em geral.

Estudos foram realizados para verificar a relação entre exposição dos pais à radiação ionizante e leucemia infantil. Em relação à exposição paterna à radiação no período anterior à concepção, alguns estudos assinalaram associação positiva (ROMAN et al., 1993; SHU et al., 1994; MEINERT et al., 1999) enquanto outros descartaram essa associação (URQUHART et al., 1991; DOLL et al., 1994; SHU et al., 2002b).

Os resultados dos estudos diferem quanto à exposição à radiação ionizante na vida intra-uterina e o risco de leucemia. PETRIDOU et al. (1996) e NOSHCHENKO

et al. (2001) encontraram associação positiva enquanto outras pesquisas não detectaram relação entre essas variáveis (SALI et al., 1996; MICHAELIS et al., 1997; STEINER et al., 1998). Além disso, resultados conflitantes são encontrados nas pesquisas sobre associação entre exposição no útero a raios-X e o desenvolvimento da leucemia infantil (DOLL e WAKEFORD, 1997; MEINERT et al., 1999; NAUMBURG et al., 2001).

1.5.3. Exposição à radiação não-ionizante

A produção, transmissão e distribuição de energia elétrica geram campos de baixa frequência que constituem as radiações não-ionizantes (NIEHS, 2002). Esses campos possuem ondas longas e sua frequência varia entre os países sendo de 50 hertz (o correspondente a uma onda de aproximadamente 3.500 km) na Europa e 60 hertz no Brasil (IARC, 2002). Os aparelhos elétricos, a fiação elétrica e as linhas de força são produtores de campos de baixa frequência, caracterizados pelo fluxo de sua densidade, cuja medição é feita em Tesla (T) ou micro Tesla (μ T) (NIEHS, 2002). Resultados de experimentos laboratoriais indicam que fluxos de alta densidade podem causar efeitos biológicos agudos, porém, a influência de fluxos de baixa densidade sobre o organismo humano permanece incerta (IARC, 2002).

Em 1979, WERTHEIMER e LEEPER (1979) detectaram associação positiva entre residir próximo às linhas de energia elétrica e a leucemia infantil. Porém,

resultados de estudos epidemiológicos posteriores que investigaram a associação entre a exposição à radiação não ionizante e leucemia infantil mostraram-se conflitantes (LINET et al., 1997; KLEINERMAN et al., 2000; RIVARD e DEADMAN, 2003; WÜNSCH-FILHO et al., 2011).

Estudos realizados na Suécia (FEYCHTING e ALBHOM, 1993), Inglaterra (DRAPER et al., 2005), Japão (KABUTO et al., 2006) e Irã (FEIZI e ARABI, 2007) detectaram associação positiva entre exposição a campos magnéticos e leucemia infantil. Porém, resultados discordantes também foram observados (TYNES e HALDORSEN, 1997; LINET et al., 1997; KLEINERMAN et al., 2000; UKCCSI, 2000; LOWENTHAL et al., 2007). No Brasil, estudo realizado com sujeitos residentes no estado de São Paulo mostrou que, em comparação com crianças que moram a 600 metros de distância ou mais das linhas de energia, crianças que moram cerca de 50 metros (OR = 3,57; IC 95% 0,41-31,44) e 200 metros (OR = 1,67; IC 95% 0,49-5,75) apresentaram aumento do risco de LLA (WÜNSCH-FILHO et al., 2011).

1.5.4. Infecções na infância e leucemia aguda em crianças

Os primeiros relatos sobre a possível relação entre agentes biológicos e câncer datam do final do século XIX. Após décadas de pesquisas, existem evidências científicas suficientes que comprovam o envolvimento desses agentes no

desenvolvimento de diferentes tipos de neoplasias. Estima-se que 16,1% dos casos de câncer no mundo se devam a eventos infecciosos (DE MARTEL et al., 2012). Além disso, há indícios de que agentes infecciosos possam estar envolvidos na etiologia da leucemia infantil (BELSON et al., 2007).

As células leucêmicas carregam alterações genéticas que surgem principalmente antes do nascimento. A translocação entre os cromossomos 12 e 21 ocasiona a fusão dos genes TEL e AML1, que representa a anormalidade genética estrutural mais comum em crianças com leucemia (SHURTLEFF, 1995). No entanto, cerca de 1% dos recém-nascidos saudáveis apresentam essa mesma translocação e um clone leucêmico, mas não desenvolvem a doença (MORI, 2002). Esse fato, bem como a baixa taxa de concordância de LLA entre gêmeos univitelinos (cerca de 5% em crianças de 2 a 6 anos) sugerem que, provavelmente, a doença inicia-se no útero, mas um evento pós-natal é necessário para o desenvolvimento da LLA – modelo conhecido como “*two hit*” (GREAVES, 1988; 1999; 2002). O primeiro “*hit*” refere-se a um evento genético inicial que ocorre no útero durante a hematopoiese fetal produzindo um clone pré-leucêmico. O segundo “*hit*” diz respeito a um evento genético pós-natal capaz de levar ao desenvolvimento da doença.

São três as principais hipóteses explicativas sobre a implicação das infecções no desenvolvimento da leucemia infantil. De acordo com SMITH (1997) é possível que na infecção durante a gravidez o agente infeccioso seja transmitido ao feto podendo causar instabilidade genética e, assim, aumentar o risco de LLA.

A observação da ocorrência de clusters temporários de leucemia infantil após um aumento da entrada de novos indivíduos em comunidades relativamente isoladas forneceu suporte para a formulação da hipótese que ficou conhecida como “*population mixing*” (KINLEN, 1988; 1995). KINLEN (1988; 1995) sugeriu que a introdução de um agente de baixa patogenicidade em população suscetível poderia ocasionar resposta anormal à infecção causada por esse agente e, consequentemente, originar aumento dos casos de LLA.

A hipótese da “infecção tardia” (*delayed infection*), proposta por GREAVES (2002), sugere que a ocorrência de infecções comuns no início da infância pode exercer papel protetor contra LLA (especialmente LLA comum). Por outro lado, exposições limitadas a infecções nesse período poderiam provocar uma falha no sistema imunológico e resposta anormal a infecções comuns adquiridas tardiamente ocasionando o segundo evento crítico (2º *hit*) para o desenvolvimento da LLA.

1.5.4.1. Avaliação direta da exposição a infecções nas mães e crianças

Infecção materna

Dezesseis estudos avaliaram a associação entre infecção materna na gestação e leucemia infantil (Anexo 1). Onze detectaram aumento do risco de leucemia

associado com as seguintes infecções maternas: influenza, pneumonia, varicela, herpes zoster, infecções do trato genital baixo, doença de pele, infecções sexualmente transmissíveis, vírus *Epstein-Barr* (EBV) e *Helicobacter pylori* (HP) (HAKULINEN et al., 1973; AUSTIN et al., 1975; VIANNA E POLAN, 1976; TILL et al., 1979; MCKINNEY et al., 1987; BUCKLEY et al., 1994; NAUMBURG et al., 2002; LEHTINEN et al., 2003; LEHTINEN et al., 2005; KWAN et al., 2007; TEDESCHI et al., 2007). Três desses estudos (LEHTINEN et al., 2003; LEHTINEN et al., 2005; TEDESCHI et al., 2007) realizaram testes laboratoriais para detecção de anticorpos no soro materno durante a gestação. LEHTINEN et al. (2003) e TEDESCHI et al. (2007) encontraram aumento do risco de LLA associado com infecção materna por EBV (OR = 2,9; IC 95% 1,5-5,8; OR = 1,9; IC 95% 1,2-3,0, respectivamente) enquanto LEHTINEN et al. (2005) observaram alto risco de leucemia infantil (mas não especificamente de LLA) associado com infecção por HP (OR = 2,8; IC 95% 1,1-6,9). Cinco estudos não detectaram associação estatisticamente significativa entre infecção materna durante a gestação e leucemia infantil (CURNEN et al., 1974; RANDOLPH E HEATH, 1974; DOCKERTY et al., 1999; MCKINNEY et al., 1999; INFANTE-RIVARD et al., 2000a).

Mais de 50% dos estudos identificados que avaliaram exposição materna à infecção observaram aumento do risco de leucemia. Esses resultados fornecem suporte à hipótese de SMITH (1997). Além disso, é possível que exposição à infecção ainda no útero seja um dos fatores envolvidos no dano genético do primeiro “hit” referido por GREAVES (2002).

Infecções nas crianças

Vinte e três estudos avaliaram a associação entre infecção na infância e leucemia (Anexo 2). Nos que investigaram infecções nos dois primeiros anos de vida, cinco reportaram reduzido risco de LLA associado com infecção de pele (MCKINNEY et al., 1999), ouvido (NEGLIA et al., 2000; URAYAMA et al., 2011), infecções do trato gastrointestinal (JOURDAN-DA-SILVA et al., 2004) e episódios de febre (CHAN et al., 2002). Resultados contrários foram encontrados em dois estudos que identificaram aumento do risco de LLA em crianças com episódios mais frequentes de infecção do trato respiratório superior (ROMAN et al., 2007; CARDWELL et al., 2008), infecção fúngica (ROMAN et al., 2007) e catapora (CARDWELL et al., 2008). Adicionalmente, cinco estudos identificaram risco reduzido associado com algumas doenças, porém risco aumentado associado com outras (DOCKERTY et al., 1999; PERRILAT et al., 2002a; ROSENBAUM et al., 2005; SIMPSON et al., 2007; RUDANT et al., 2010). Dois estudos não encontraram associação entre resfriado comum, febre, história de infecção e leucemia infantil (VAN STEENSEL-MOLL et al., 1986; NAUMBURG et al., 2002).

Seis estudos avaliaram exposição à infecção em qualquer tempo anterior ao diagnóstico. Destes, três detectaram efeito protetor para leucemia em crianças com herpes labial (SCHLEHOFER et al., 1996), catapora (SCHUZ et al., 1999a) e infecção no ouvido (MA et al., 2005a). MCKINNEY et al. (1987) e JOURDAN DA SILVA et al. (2004) identificaram aumento do risco de leucemia associado com o

número total de infecções e rubéola, respectivamente. MACARTHUR et al. (2008a) encontraram reduzido risco de LLA em crianças que tiveram sarampo ou caxumba, mas os resultados não foram precisos.

Sete estudos avaliaram a ocorrência de infecções ao diagnóstico de leucemia ou no ano anterior ao diagnóstico (SCHLEHOFER et al., 1996; SCHUZ et al., 1999a; PETRIDOU et al., 2001; CHAN et al., 2002; KROLL et al., 2006; MAHJOUR et al., 2010; SEHGAL et al., 2010). Destes, quatro realizaram testes laboratoriais para investigar exposição a infecções específicas. PETRIDOU et al. (2001) encontraram menor risco de LLA associado com infecção por EBV, herpes vírus humano tipo 6 (HHV6) e micoplasma, porém aumento do risco associado à parainfluenza. Dois estudos identificaram aumento do risco de LLA em crianças expostas aos vírus herpes simples 1 e 2, hepatite B e EBV (MAHJOUR et al., 2010; SEHGAL et al., 2010). SCHLEHOFER et al. (1996) detectou maior risco de leucemia associado com EBV e HHV6 e risco reduzido associado com parvovirus B19 e adenovírus associado tipo 2, mas os resultados não foram precisos.

Resultados dos estudos citados suportam a hipótese de que exposição à infecção no início da infância (principalmente no primeiro ano de idade) está associada com redução do risco de leucemia aguda em crianças. Apesar disso, os dados são conflitantes. EDGAR e MORGAN (2008) ressaltam alguns fatores que podem contribuir para essa aparente inconsistência entre os estudos. Uma primeira explicação refere-se a possibilidade de que as infecções estejam envolvidas na etiologia de um subtipo específico de LLA (mais provavelmente LLA comum). Por

esse motivo, estudos mais recentes têm realizado com maior frequência análises para todos os casos de LLA e especificamente para a LLA comum. Outro aspecto diz respeito ao período em que as infecções ocorrem. Estudos que avaliaram a ocorrência de infecções em qualquer tempo anterior ao diagnóstico mostraram resultados mais inconsistentes. Estudos futuros deveriam avaliar a exposição a infecções em períodos específicos tais como o primeiro ano de vida e o ano anterior ao diagnóstico. Dessa forma, seria possível avaliar com mais clareza se a falta de exposição a infecções no início da infância, associada com a ocorrência de infecção tardia, aumentaria o risco de leucemia. Outro ponto refere-se à janela de exposição pois infecções detectadas próximas à data do diagnóstico podem ser decorrentes da maior susceptibilidade a infecções resultantes dos efeitos da própria leucemia. Alguns protocolos excluem dados sobre infecções ocorridas a partir dos três meses anteriores à data do diagnóstico para evitar esse viés.

1.5.4.2. Avaliação indireta da exposição a infecções na infância

A dificuldade em mensurar a ocorrência de doenças infecciosas na infância levou os epidemiologistas a utilizarem medidas indiretas de exposição à infecção. Frequência à creche e ordem de nascimento são exemplos de variáveis *proxy* de infecção que tem sido amplamente avaliadas em estudos epidemiológicos.

Frequência à creche

Nove estudos identificaram redução do risco de leucemia associado com frequência à creche (PETRIDOU et al., 1993; INFANTE-RIVARD et al., 2000a; MA et al., 2002; PERRILLAT et al., 2002a; JOURDAN-DA-SILVA et al., 2004; GILHAM et al., 2005; MA et al., 2005a; KAMPER-JORGENSEN et al., 2008; URAYAMA et al., 2011). PERRILLAT et al. (2002a) e GILHAM et al. (2005) detectaram efeito protetor mais pronunciado em crianças que iniciaram essa prática em idade precoce (OR = 0,5; IC 95% 0,3-1,0 para idade $\leq$ 6 meses; OR = 0,56; IC 95% 0,37-0,83 para idade $<$ 3 meses). No estudo de JOURDAN-DA-SILVA et al. (2004), redução do risco foi observado quando a frequência à creche iniciou-se antes dos três meses de idade (OR = 0,6; IC 95% 0,4-0,8). Em oito estudos não foi identificada associação ou os efeitos observados não foram precisos (ROMAN et al., 1994; PETRIDOU et al., 1997; SCHUZ et al., 1999a; NEGLIA et al., 2000; ROSENBAUM et al., 2000; CHAN et al., 2002; ABDUL RAHMAN et al., 2008; RUDANT et al., 2010) (Anexo 3).

Frequência à creche tem sido utilizada como indicador de contato social e, portanto, como oportunidade de contato com agentes infecciosos. A interação entre crianças, pais, funcionários, bem como o compartilhamento de brinquedos são fatores que podem facilitar a transmissão de agentes infecciosos. Em geral, os estudos identificados mostram evidências que sugerem que crianças que frequentam a creche têm proteção contra LLA.

Ordem de nascimento

Vinte e um estudos avaliaram a relação entre ordem de nascimento e leucemia (Anexo 4). VAN STEENSEL-MOLL (1986) detectou aumento do risco de LLA em crianças com menor ordem de nascimento (primeiro nascimento). Quatro estudos identificaram efeito protetor associado com alta ordem de nascimento (DOCKERTY et al., 2001; PETRIDOU et al., 2001; RUDANT et al., 2010; URAYAMA et al., 2011). DOCKERTY et al. (2001) conduziram um grande estudo na Inglaterra e País de Gales incluindo 2.942 casos e o mesmo número de controles e observaram redução do risco de LLA de acordo com o aumento da paridade ($p < 0,001$).

INFANTE-RIVARD et al. (2000a) detectaram menor risco de LLA em crianças de quatro anos ou mais que tinham pelo menos um irmão mais velho no primeiro ano de vida (OR = 0,46; IC 95% 0,22-0,97), mas identificaram risco elevado em crianças com menos de quatro anos de idade que tinham pelo menos um irmão mais velho ao diagnóstico (OR = 4,54; IC 95% 2,27-9,07).

Três estudos observaram aumento do risco de LLA relacionado à elevada ordem de nascimento (REYNOLDS et al., 2002; SHU et al., 2002a; JOURDAN-DASILVA et al., 2004) enquanto ABDUL RAHMAN et al. (2008) encontraram risco reduzido de leucemia aguda associado com menor ordem de nascimento. Além disso, onze estudos não encontraram associação estatisticamente significativa entre essas

variáveis (ROMAN et al., 1994; PETRIDOU et al., 1997; WESTERGAARD et al., 1997; MCKINNEY et al., 1999; SCHUZ et al., 1999a; NEGLIA et al., 2000; MURRAY et al., 2002; OKCU et al., 2002; PERRILLAT et al., 2002a; GILHAM et al., 2005; KAMPER-JORGENSEN et al., 2008). WESTERGAARD et al. (1997), em estudo de coorte na Dinamarca, encontrou redução do risco de LLA em crianças com ordem de nascimento maior ou igual a quatro (em comparação com ordem de nascimento igual a um), mas os resultados não foram precisos (RR = 0,72; IC 95% 0,46-1,13).

A ordem de nascimento da criança tem sido usada como variável *proxy* de infecção pois se assume que crianças com irmãos mais velhos têm maior probabilidade de exposição à infecção em idade mais jovem devido ao contato próximo com os irmãos (EDGAR e MORGAN, 2008). A maioria dos estudos mostrados não forneceu evidência de associação entre essas variáveis. A paridade é uma variável possivelmente influenciada pelo viés de seleção. Casais com maior nível socioeconômico (NSE) tendem a ter menor número de filhos, assim pode haver efeito confundidor se a situação econômica for diferente entre os grupos (casos e controles). Além disso, EDGAR e MORGAN (2008) referem que as pesquisas geralmente não diferenciam se a criança avaliada é o primeiro filho ou se é o único filho. Assim, a associação entre leucemia e falhas reprodutivas e história de aborto poderia ser um fator de confusão.

1.5.4.3. Avaliação de fatores relacionados à estimulação do sistema imune

Aleitamento materno

Foram identificados dezessete estudos que investigaram a associação entre aleitamento materno e leucemia (Anexo 5). Cinco estudos detectaram efeito protetor para leucemia em crianças que receberam leite materno por tempo mais prolongado (DOCKERTY et al., 1999; SHU et al., 1999a; INFANTE-RIVARD et al., 2000a; PERRILLAT et al., 2002b; RUDANT et al., 2010). SHU et al. (1999a) identificaram redução do risco de LLA com o aumento do tempo de aleitamento ($p = 0,003$) e observaram que crianças que foram amamentadas por mais de seis meses apresentaram menor risco de LLA (OR = 0,72; IC 95% 0,60-0,87) quando comparadas àquelas que nunca foram amamentadas. BENER et al. (2001; 2008) identificaram aumento do risco de LLA em crianças amamentadas por menos de seis meses de idade se comparadas àquelas com maior tempo de aleitamento de materno.

Por outro lado, dez estudos não detectaram associação ou os efeitos observados não foram precisos (PETRIDOU et al., 1997; SCHUZ et al., 1999a; UKCCS, 2001; CHAN et al., 2002; MURRAY et al., 2002; LANCASHIRE e SORAHAN, 2003; JOURDAN-DA-SILVA et al., 2004; KWAN et al., 2005; MACARTHUR et al., 2008a; WALY et al., 2011). Em grande estudo conduzido no

Reino Unido (1.342 casos de leucemia infantil) não foi identificada associação com duração do aleitamento materno ($p = 0,90$) (LANCASHIRE e SORAHAN, 2003).

O leite materno protege a criança contra infecções e estimula o sistema imunológico contribuindo para sua modulação (HANSON, 1998). É possível que a amamentação exerça efeito semelhante à infecção sobre a imunidade da criança induzindo proteção contra a leucemia (EDGAR e MORGAN, 2008). Em meta-análise que incluiu 14 estudos, KWAN et al. (2004) identificaram efeito protetor do aleitamento materno em relação à leucemia.

Vacinação

Onze estudos pesquisaram a associação entre vacinação e leucemia (Anexo 6). Cinco identificaram redução do risco de leucemia (proteção) em crianças que receberam qualquer vacina (MCKINNEY et al., 1987; DOCKERTY et al., 1999) ou que foram imunizadas com as vacinas BCG (NISHI e MIYAKE, 1989) ou Hib (*Haemophilus influenzae* tipo B) (GROVES et al., 1999; MA et al., 2005b). Além disso, SCHUZ et al. (1999a) observaram aumento do risco de LLA comum em crianças que receberam menos de quatro vacinas quando comparadas àquelas que receberam seis ou mais. Por outro lado, BUCLEY et al. (1994) encontraram aumento do risco de LLA comum (OR = 1,7; $p < 0,01$) em crianças que receberam a vacina contra sarampo, caxumba e rubéola. Em estudo realizado na França, não foi

identificada qualquer associação entre LLA e a vacina contra hepatite B (MALLOLMESNARD et al., 2007). Além disso, dois estudos detectaram menor risco de leucemia em crianças que receberam a vacina Hib e a vacina contra caxumba, enquanto PETRIDOU et al. (1997) identificaram risco aumentado associado com a vacina BCG; nestes três estudos os resultados não foram precisos (PETRIDOU et al., 1997; AUVINEN et al., 2000; MACARTHUR et al., 2008a).

A vacinação, embora não seja uma infecção real, exerce efeito semelhante ao da infecção (EDGAR e MORGAN, 2008). Resultados dos estudos identificados mostram alguma evidência de efeito protetor da vacinação na LLA. Entretanto, uma grande dificuldade em relação a essa variável é a alta cobertura vacinal, o que torna difícil mensurar o efeito dessa característica na leucemia.

Contato com animais

Os poucos estudos que investigaram a associação entre contato com animais e o risco de leucemia apresentaram resultados controversos. RUDANT et al. (2010) encontraram associação negativa entre contato com animais de fazenda e a LLA. NISHI e MIYAKE (1989) e PETRIDOU et al. (1997) detectaram aumento do risco de leucemia associado ao contato com animais na época do diagnóstico e qualquer tempo anterior ao diagnóstico, respectivamente. Três estudos não observaram

associação entre essas variáveis (BUCKLEY et al., 1994; DOCKERTY et al., 1999; SWENSEN et al., 2001).

Aglomeração no domicílio

A intensa aglomeração de pessoas na mesma residência pode representar maior probabilidade de exposição à infecção devido ao contato próximo entre indivíduos. DOCKERTY et al. (1999) identificaram risco reduzido de LLA (OR = 0,3; IC 95% 0,1-1,0) em crianças que viviam em situações de maior aglomeração no domicílio (média do número de pessoas por quarto no domicílio na ocasião do nascimento da criança). Em estudo de coorte conduzido na Irlanda, risco reduzido de LLA foi observado em crianças que viviam em domicílios com uma ou mais pessoas por quarto em comparação com crianças que moravam em domicílios com menos de uma pessoa por quarto (RR = 0,56; IC 95% 0,35-0,91) (MURRAY et al., 2002).

1.5.5. Nível socioeconômico

É reconhecido que o nível socioeconômico (NSE) exerce influência sobre o grau de exposição e vulnerabilidade dos indivíduos à doença. Alguns estudos têm explorado o efeito dos determinantes sociais na leucemia infantil. No entanto, ao

contrário da associação comumente relatada para outras doenças, os resultados em geral colocam a leucemia infantil como uma rara exceção, onde maior risco da doença parece estar associado aos estratos mais afluentes da sociedade. Considerando-se como plausível a hipótese da infecção tardia proposta por GREAVES (1988; 2002), a menor exposição a infecções entre crianças de famílias com maior renda seria explicação possível para a associação positiva observada (GREENBERG e SHUSTER, 1985; RIBEIRO et al., 2008; SCHMIEGELOW et al., 2008).

GITHENS et al. (1965) revisaram as pesquisas sobre fatores socioeconômicos e incidência de leucemia. Observaram maior incidência de leucemia infantil em áreas mais favorecidas social e economicamente em contraste com regiões menos favorecidas. Em revisão posterior os resultados foram análogos (GREENBERG e SHUSTER, 1985).

Na Califórnia, REYNOLDS et al. (2002) encontraram risco aumentado (OR = 1,24; IC 95% 0,97-1,59) para crianças cujos pais tinham ensino superior em comparação àquelas com pais que não completaram o ensino médio. No Brasil, RIBEIRO et al. (2008) conduziram estudo epidemiológico de tipo ecológico em São Paulo. Os autores coletaram dados de 507 crianças com base em informações do Registro de Câncer de Base Populacional. A cada criança foi atribuída uma categoria de NSE baseado no distrito de residência ao diagnóstico. Detectou-se menor risco da doença em crianças que viviam em áreas com menor nível socioeconômico e em áreas com elevadas porcentagens de famílias com mais de sete pessoas.

Outros estudos, ecológico (ALEXANDER et al., 1990; BORUGIAN et al., 2005), caso-controle (KAYE et al., 1991; PETRIDOU et al., 1997) e coorte (MURRAY et al., 2002), desenvolvidos em diversas partes do mundo identificaram associação positiva entre estratos socioeconômicos e leucemia infantil. No entanto, algumas pesquisas encontraram associações na direção oposta, com maior risco da doença em populações menos abastadas (PETRIDOU et al., 1993; SHU et al., 1996; BRONDUM et al., 1999; DOCKERTY et al., 1999; MCNALLY et al., 2003).

ADAM et al. (2008) chamaram a atenção para uma diferenciação entre situação econômica na ocasião do nascimento e durante a infância, sugerindo que este aspecto deveria sempre ser considerado na análise e bem documentado nos estudos. Os autores consideraram pouco provável que o NSE possa atuar como forte variável de confusão entre outros possíveis fatores envolvidos na etiologia da doença dado que, se existe associação, esta provavelmente restringe-se aos grupos de estratos socioeconômicos extremos.

1.5.6. Peso do recém-nascido

Em alguns estudos, o alto peso do recém-nascido revelou-se associado com o aumento do risco de LLA (ROBISON et al., 1987; KAYE et al., 1991; ROSS et al., 1997; MOGREN et al., 1999; SHU et al., 2002a). A meta-análise de HJALGRIM et al. (2003b) além de detectar aumento do risco de LLA para recém-nascidos com peso

maior que 4.000 g revelou um possível efeito dose-resposta (OR = 1,2; IC 95% 0,8-2,6 por cada 1.000 g de peso ao nascer).

No Brasil, estudo caso-controle incluindo crianças na faixa etária de 1 a 17 anos mostrou associação entre peso ao nascer igual ou maior que 4.000 g e incidência de leucemia (OR = 4,3; IC 95% 2,00-9,12), após ajuste para o comprimento ao nascer, idade gestacional e sexo (RANGEL et al., 2010).

KOIFMAN e POMBO-DE-OLIVEIRA (2008) identificaram risco elevado de LLA de acordo com o aumento do peso ao nascer (p de tendência <0,01). Crianças que nasceram com peso entre 3.000 e 3.999 g (OR = 1,68; IC 95% 1,03-2,76) ou com 4.000 g ou mais (OR = 2,28; IC 95% 1,08-4,75) apresentaram maior risco de LLA quando comparadas àquelas que nasceram com 2.500-2.999 g.

1.5.7. Idade dos pais

Resultados de alguns estudos mostraram associação entre idade dos pais e leucemia infantil. SHU et al. (2002a) detectaram aumento do risco de LLA em crianças cujas mães tinham menos de 20 anos em comparação àquelas com 25 a 29 anos (OR = 1,4; IC 95% 1,1-1,9). O risco também foi maior se o pai da criança tinha mais de 39 anos em relação aos pais na faixa etária de 25 a 29 anos. No Brasil, em estudo caso-controle que incluiu crianças menores de dois anos, FERREIRA et al.

(2012) observaram que a idade materna ao nascimento da criança foi mais elevada entre as mães dos casos ($p < 0,01$). Outros estudos também relacionaram a idade materna ou paterna mais avançada com aumento na incidência de LLA (WESTERGAARD et al., 1997; DOCKERTY et al., 2001). O acúmulo de mutações cromossômicas, o envelhecimento de células germinativas, o tempo prolongado de exposição aos fatores de risco ambientais são alguns fatores que possivelmente explicam a associação entre idade materna avançada e a leucemia infantil (HEMMINKI et al., 1999; INFANTE-RIVARD e SINNETT, 1999).

No entanto, não existe consenso na literatura em relação à associação entre essas variáveis. MURRAY et al. (2002) encontraram excesso de risco de LLA (risco relativo [RR] = 1,4; IC 95% 0,9-2,3) em crianças que tinham pais com 35 anos ou mais quando comparadas àquelas com pais com menos de 35 anos. Porém, não detectaram associação entre idade materna e a doença.

1.5.8. História de perda fetal

Resultados controversos sobre história materna de perda fetal e ocorrência de leucemia têm sido publicados (KAYE et al., 1991; YEAZEL, 1995; ROSS et al., 1997). História de aborto induzido foi um fator associado ao maior risco de LLA no estudo de SHU et al. (2002a). Porém, na pesquisa de MA et al. (2005c), no Norte da Califórnia, história de aborto foi associada com risco aumentado de leucemia

mielóide aguda (LMA) (OR = 2,94; IC 95% 1,03-8,34) mas não de LLA. Segundo ROSS et al. (1997) a perda fetal pode ocorrer por influência de fatores como predisposição genética, anormalidade uterina e fatores ambientais e, portanto, não teria relação direta com a LLA.

1.5.9. Uso de medicamentos e suplementação de ferro e ácido fólico na gravidez

O uso de algumas substâncias pela mãe durante a gravidez pode influenciar a ocorrência de LLA na infância. O uso de ácido fólico, vitaminas e ferro durante a gestação revelou-se fator de proteção para leucemia (THOMPSON et al., 2001; WEN et al., 2002). Entretanto, a utilização de anfetaminas, medicamentos redutores de peso e contraceptivos orais no início da gravidez indicaram aumento no risco de desenvolvimento da doença (SHU et al., 2002a; WEN et al., 2002).

No Brasil, estudo caso-controle com crianças até 21 meses de idade identificou que o uso materno de hormônios durante a gestação aumentou o risco de leucemia aguda (OR = 8,76; IC 95% 2,85-26,93). Também, a exposição materna durante a gravidez à dipirona (OR = 1,45; IC 95% 0,75-2,86), metronidazol (OR = 1,72; IC 95% 0,64-4,58), quinolonas (OR = 2,25; IC 95% 0,70-25,70) e hormônios (OR = 1,88; IC 95% 0,50-7,01) foi associada com rearranjos envolvendo o gene MLL, alteração genética comumente encontrada em crianças com leucemia aguda nessa idade (POMBO-DE-OLIVEIRA e KOIFMAN, 2006).

1.5.10. Consumo de álcool

Embora a literatura relate alguns efeitos benéficos à saúde em relação ao consumo moderado de álcool (WHO, 2004), a ingestão de bebidas alcoólicas contribui com aproximadamente 4% da carga de doenças no mundo, 5,2% dos casos de câncer entre homens e 1,7% entre as mulheres, gerando grande ônus para o sistema de saúde (NALPAS et al., 2003; BOFFETTA et al., 2006; REHM et al., 2006).

A Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC) da Organização Mundial da Saúde considera o etanol presente em bebidas alcoólicas como carcinogênico para humanos. De fato, existe uma relação causal bem estabelecida entre consumo de álcool e alguns tipos de neoplasias, tais como: câncer de cavidade oral, laringe, faringe, esôfago, fígado, colorretal e câncer de mama em mulheres (IARC, 2010).

Entretanto, os resultados relacionados ao efeito do consumo de álcool por parte dos pais sobre o risco de leucemia infantil mostram-se inconsistentes, pois associações tanto positivas quanto negativas foram observadas. Alguns estudos conduzidos nas décadas de 80 e 90, não encontraram evidência de associação entre leucemia infantil e consumo de álcool materno (VAN STEENSEL et al., 1985; MCKINNEY et al., 1987; KAATSCH et al., 1996; SCHUZ et al., 1999b). Entretanto, no estudo de SHU et al. (1996) foi identificado aumento do risco de LLA

em filhos de mulheres que ingeriram bebida alcoólica durante a gestação (OR = 1,43; IC 95% 1,00-2,04) mas não para o consumo no mês anterior à gestação (OR = 1,11; IC 95% 0,77-1,60).

Publicações mais recentes, revelaram associação positiva entre consumo de álcool antes da concepção (MACARTHUR et al., 2008b) e durante a gestação (MENEGAUX et al., 2005; MENEGAUX et al., 2007; MACARTHUR et al., 2008b) com a LLA. Estudo caso-controle, conduzido no Canadá por MACARTHUR et al. (2008b), identificou aumento do risco de LLA em crianças cujas mães consumiram um a dois drinques de álcool por semana (OR = 1,96; IC 95% 1,27-3,02) quando comparadas àquelas que não consumiram álcool no mês anterior à gestação. Também foi observado aumento do risco para o consumo de álcool durante a gestação (OR = 1,43; IC 95% 1,03-1,99), mas com ausência de efeito dose-resposta.

Por outro lado, alguns estudos assinalaram associação negativa entre álcool e leucemia infantil (PETRIDOU et al., 1997; INFANTE-RIVARD et al., 2002; SLATER et al., 2011; MILNE et al., 2013). INFANTE-RIVARD et al. (2002) identificaram efeito protetor para LLA associado com consumo materno de álcool durante o segundo e terceiro trimestres e em todo o período da gravidez (OR = 0,7; IC 95% 0,5-0,9). Porém, para o período anterior à gestação, a associação não foi precisa (OR = 0,8; IC 95% 0,6-1,1). Estudo recente conduzido na Austrália, com 388 casos de LLA na faixa etária de 0 a 14 anos, identificou redução do risco de leucemia associado com consumo de álcool pela mãe, principalmente em relação ao consumo de vinho. Essa associação inversa foi observada tanto no período anterior à gestação

(OR = 0,64; IC 95% 0,49-0,84) quanto durante a gestação (OR = 0,66; IC 95% 0,49-0,89). Os autores referem que determinadas bebidas alcoólicas, particularmente o vinho, contém compostos antioxidantes como os polifenóis, com capacidade de reduzir os danos do etanol e acetaldeído ao DNA, pelo menos em níveis baixos ou moderados de ingestão. Entretanto, ressaltam que esse efeito anticancerígeno é apenas especulativo, pois não é possível avaliar a biodisponibilidade dos polifenóis nas diferentes doses de bebida referidas no estudo (MILNE et al., 2013).

Em relação ao consumo de álcool paterno, SHU et al. (1996) e MACARTHUR et al. (2008b) não encontraram evidência de associação com o risco de LLA. A análise por tipo de bebida também não revelou associação. Todavia, INFANTE-RIVARD et al. (2002) observaram risco aumentado de LLA em crianças cujos pais consumiram qualquer tipo de bebida alcoólica no mês anterior à gestação (OR = 1,7; IC 95% 1,1-2,7). O risco foi maior para consumo de cerveja (OR = 1,5; IC 95% 1,1-2,0) e bebidas destiladas (OR = 1,5; IC 95% 1,1-1,9). MILNE et al. (2013) observaram associação inversa entre LLA e consumo de vinho pelo pai nos 12 meses anteriores à gestação (OR = 0,69; IC 95% 0,52-0,94).

1.5.11. Consumo de tabaco

Sabe-se que a fumaça do cigarro contém mais de 4.700 substâncias, entre as quais pelo menos 60 são carcinogênicas para humanos ou animais (HECHT, 2003).

Além disso, existem evidências suficientes que estabelecem uma relação causal entre o tabagismo e pelo menos 20 tipos de câncer, entre os quais cavidade nasal e oral, faringe, laringe, esôfago, estômago, fígado, pâncreas, pulmão, bexiga, rins, colo do útero, leucemia mielóide (MONTESANO e HALL, 2001; IARC, 2004; SECRETAN et al., 2009). Entretanto, para a relação entre tabagismo dos pais e o desenvolvimento da LLA os resultados são inconsistentes.

Poucos estudos publicados apontam para aumento do risco de LLA associado com tabagismo materno (STJERNFELDT et al., 1986; JOHN et al., 1991; SORAHAN et al., 1997a; FERREIRA et al., 2012). SORAHAN et al. (1997a) conduziram um estudo na Inglaterra, País de Gales e Escócia, no período de 1953 a 1955, e detectaram elevação de 24% no risco de LLA entre os filhos de mães fumantes. Pesquisa realizada no Brasil com crianças menores de dois anos identificou risco elevado de LLA em crianças cujas mães fumaram 20 ou mais cigarros por dia durante a gestação (OR = 5,28; IC 95% 1,40-19,95) (FERREIRA et al., 2012).

A literatura apresenta um amplo número de estudos que não identificaram associação entre tabagismo materno e LLA (BUCKLEY et al., 1986; MAGNANI et al., 1990; CNATTINGIUS et al., 1995; SORAHAN et al., 1995; COCCO et al., 1996; SHU et al., 1996; SORAHAN et al., 1997b; BRONDUM et al., 1999; INFANTE-RIVARD et al., 2000b; SORAHAN et al., 2001; PANG et al., 2003; MENEGAUX et al., 2005; CHANG et al., 2006; MENEGAUX et al., 2007; MACARTHUR et al., 2008b; MILNE et al., 2012). Resultados de estudos sobre

tabagismo materno após o nascimento da criança não observaram associação com leucemia infantil (MENEGAUX et al., 2005; INFANTE-RIVARD et al., 2000b).

Há também inconsistência entre estudos que investigaram a associação entre tabagismo paterno e leucemia infantil. Muitas pesquisas não revelaram associação entre a doença e o tabagismo paterno anterior à concepção, durante ou após a gestação (MCKINNEY et al., 1987; SORAHAN et al., 1997a; BRONDUM et al., 1999; SCHUZ et al., 1999b; INFANTE-RIVARD et al., 2000b; PANG et al., 2003; MENEGAUX et al., 2005; MACARTHUR et al., 2008b). No entanto, outros estudos identificaram associação positiva entre as variáveis (SORAHAN et al., 1995; SHU et al., 1996; JI et al., 1997; SORAHAN et al., 2001). No estudo de CHANG et al. (2006) o tabagismo paterno anterior à concepção em conjunto com o tabagismo materno após a gestação demonstrou aumento do risco de LLA. Na meta-análise realizada por LEE et al. (2009) tabagismo paterno anterior à gestação aumentou o risco de LLA (OR = 1,17; IC 95% 1,04-1,30). Os mesmos pesquisadores realizaram estudo caso-controle e encontraram associação entre tabagismo paterno em casa após o nascimento e LLA (LEE et al., 2009).

MILNE et al. (2012) realizaram meta-análise incluindo 10 estudos que avaliaram o tabagismo paterno no período da concepção e encontraram aumento do risco de LLA infantil (OR = 1,15; IC 95% 1,06-1,24). O risco para crianças cujos pais fumavam 20 ou mais cigarros por dia foi maior (OR = 1,44; IC 95% 1,24-1,68).

1.5.12. Ocupação dos pais e exposição a substâncias químicas

Estudos epidemiológicos têm avaliado a relação entre ocupação e/ou exposição dos pais a determinadas substâncias químicas e a leucemia infantil (WIGLE et al., 2009). Segundo BELSON et al. (2007), os agentes químicos mais comumente associados com leucemia infantil incluem os hidrocarbonetos (compostos orgânicos formados por átomos de carbono e hidrogênio encontrados em produtos como tintas, solventes, diluentes e combustíveis) e agrotóxicos, amplamente utilizados na agricultura.

GOLDMAN (1998) refere, de acordo com dados da Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos, que há um grande número de agrotóxicos comumente comercializados contendo substâncias potencialmente cancerígenas para os seres humanos. De fato, alguns estudos referem a existência de associação entre leucemia infantil e exposição dos pais aos agrotóxicos no ambiente ocupacional ou residencial (SAVITZ E CHEN, 1990; DANIELS et al., 1997; WIGLE et al., 2009; FERREIRA et al., 2013). A intensidade da associação parece ser maior no período anterior à concepção e durante a gestação (BUFFLER et al., 2005; INFANTE-RIVARD e WEICHENTHAL, 2007).

ZAHM e WARD (1998) realizaram revisão para avaliar a associação entre leucemia infantil e a exposição dos pais aos agrotóxicos. Dos 18 estudos incluídos na revisão, seis apresentaram associação estatisticamente significativa entre as variáveis

(LOWENGART et al., 1987; SHU et al., 1988; BUCKLEY et al., 1989; MAGNANI et al., 1990; LEISS e SAVITZ, 1995; MEINERT et al., 1996). Nos demais não houve evidência de associação ou os riscos de ocorrência da doença não apresentaram significância estatística.

Em complementação à pesquisa de ZAHM e WARD (1998), INFANTE-RIVARD e WEICHENTHAL (2007) realizaram revisão integrando estudos mais recentes (12 estudos publicados de 1999 a 2004). No conjunto, tais estudos também sugerem associação entre exposição a agrotóxicos e leucemia infantil, principalmente em relação à exposição ocupacional dos pais antes e durante a gravidez.

BELSON et al. (2007) referem que as ocupações mais associadas à elevação do risco de leucemia infantil incluem: pintores, atividades relacionadas a veículos e trabalhadores de indústrias. Alguns estudos identificaram risco aumentado para LLA quando a ocupação do pai ou da mãe envolvia exposição a solventes, tintas e vernizes no período anterior à concepção, bem como durante a gestação (SAVITS e CHEN, 1990; SHU et al., 1999b; SCHUZ et al., 2000; FREEDMAN et al., 2001). Em contraste, pesquisas conduzidas na Alemanha, Dinamarca e Estados Unidos não detectaram qualquer associação entre leucemia infantil e exposição dos pais ao benzeno e densidade do tráfego (KAATSCH et al., 1998; RAASCHOU-NIELSEN et al., 2001; REYNOLDS et al., 2004).

De acordo com MCKINNEY et al. (2008), as divergências entre os resultados podem ser atribuídas a alguns fatores como: as diversas metodologias empregadas,

falhas inerentes ao próprio desenho do estudo, baixo poder para detectar associações e grande variedade nas formas de avaliar a exposição. Um cuidado essencial para avaliar a exposição consiste em definir de forma clara o momento da exposição (antes, durante ou após a gravidez).

Não se pode afirmar claramente o processo pelo qual a exposição ocupacional dos pais a determinadas substâncias levaria a um aumento da ocorrência da LLA. Porém, sabe-se que alguns compostos xenobióticos possuem a capacidade de atravessar a barreira placentária e atingir o feto provocando assim danos ao DNA. Além disso, existem evidências de que a leucemia infantil está associada a polimorfismos genéticos em genes cujas funções envolvem a codificação de enzimas e proteínas envolvidas no reparo de DNA (ASSIS et al., 2009). De fato, muitos casos da doença envolvem anormalidades cromossômicas como as translocações causadas por falhas na reparação do DNA (CANALLE et al., 2004; BELSON et al., 2007).

2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO E HIPÓTESE DO ESTUDO

Embora a literatura apresente um amplo número de estudos sobre os potenciais fatores de risco para a LLA, grandes indagações ainda envolvem esse tema devido à falta de consistência entre os resultados.

A alta frequência de LLA entre as neoplasias que atingem a infância reforça a necessidade de continuar a explorar as relações causais da doença. Os fatores de risco bem estabelecidos (radiações ionizantes e algumas síndromes genéticas) estão envolvidos em menos de 10% do total de casos da doença (GREAVES e ALEXANDER, 1993). Portanto, pesquisas com a finalidade de identificar os determinantes da LLA são necessárias e constituem um passo importante para a construção de um plano de ações preventivas contra a doença e para a formulação de políticas públicas mais efetivas.

Assim, a hipótese deste estudo é que o risco de LLA é influenciado pelo padrão de exposição a infecções na infância e por determinadas características e fatores comportamentais maternos.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Examinar a associação de infecções na infância e determinadas características maternas com a LLA em crianças residentes no Estado de São Paulo.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar a associação entre ocorrência de gripe e dor no ouvido na infância e o risco de LLA.

Investigar a associação entre medidas indiretas de exposição à infecção (aglomeração no domicílio, frequência à creche e contato com animais de estimação no primeiro ano de vida) e LLA.

Verificar se idade da mãe, tabagismo, consumo de álcool e trabalho na agricultura pela mãe estão associados com o risco de LLA.

Examinar a influência do status socioeconômico, por meio da variável escolaridade, na ocorrência da LLA.

Investigar a associação de infecções na infância e determinadas características maternas com LLA (para o conjunto de todos os subtipos e, especificamente, para a LLA de precursores B).

4. MÉTODOS

4.1. DELINEAMENTO, ÁREA E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Estudo caso-controle que incluiu crianças residentes no Estado de São Paulo há pelo menos um ano anterior à data da entrevista.

O presente estudo é um subprojeto da pesquisa “CAMPOS MAGNÉTICOS DE 60 Hz E LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA EM CRIANÇAS DO ESTADO DE SÃO PAULO”, que teve por objetivo verificar a associação entre exposição a campos magnéticos e a incidência de leucemia linfocítica aguda em crianças residentes no Estado de São Paulo (WÜNSCH-FILHO et al., 2011).

4.2. DEFINIÇÃO DE CASO

Caso, neste estudo, é a criança diagnosticada com LLA B e T nos hospitais que participaram do estudo, no período de janeiro de 2003 a fevereiro de 2009. Aceitou-se o diagnóstico médico do hospital para a definição de caso. Para o diagnóstico dos casos nos hospitais foram consideradas informações sobre: quadro

clínico, resultados do hemograma, imunofenotipagem e, quando disponível, análises de citogenética e biologia molecular.

As crianças deveriam residir no Estado de São Paulo há pelo menos um ano, com base na data da entrevista, e ter nascido a partir de 01 de julho de 1999.

4.3. DEFINIÇÃO DE CONTROLE

Crianças do mesmo sexo, idade e cidade de nascimento dos casos; residentes no Estado de São Paulo há pelo menos um ano, com base na data da entrevista; e nascidas a partir de 01 de julho de 1999.

Crianças selecionadas como potenciais controles, mas com história de leucemia ou outros tumores malignos deveriam ser excluídas do estudo. Entretanto, não foi identificado nenhum controle com histórico de câncer.

4.4. SELEÇÃO DOS CASOS

Os casos de LLA foram selecionados em cinco centros clínicos do Município de São Paulo e três hospitais do interior do Estado de São Paulo, descritos a seguir:

- Hospital Infantil Darcy Vargas: está vinculado à Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, atende diferentes especialidades pediátricas, sendo referência para doenças crônicas (HOSPITAL INFANTIL DARCY VARGAS, 2006).
- Hospital Santa Marcelina: atende diversas especialidades nas áreas diagnósticas e terapêuticas. Mantém 87% de seu atendimento dedicado ao Sistema Único de Saúde (SUS), mas realiza também atendimentos particulares e por convênio (HOSPITAL SANTA MARCELINA, 2006).
- Instituto de Oncologia Pediátrica (IOP) da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo: centro de referência no tratamento do câncer infantil. Cerca de 90% dos pacientes atendidos são encaminhados pelo SUS, 9% são atendidos por convênios e 1% são particulares (GRAAC, 2010).
- Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: hospital público que realiza atendimento especializado à criança e ao adolescente com câncer e outras doenças hematológicas (ITACI, 2013).
- Santa Casa de São Paulo: instituição filantrópica que atende várias especialidades. O serviço de pediatria e puericultura atende crianças de 0 a 14 anos pelo SUS (SANTA CASA DE SÃO PAULO, 2013).

- Hospital Amaral Carvalho, Jaú: hospital especializado no tratamento de câncer. Cerca de 95% dos atendimentos são realizados pelo SUS (HOSPITAL AMARAL CARVALHO, 2013).
- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em Ribeirão Preto: a unidade de pediatria presta assistência médica hospitalar a pacientes internados e de ambulatório em diversas especialidades. O volume de atendimento de pacientes conveniados particulares não ultrapassa 6% do total do atendimento oferecido aos pacientes do SUS (HCFMRP-USP, 2013).
- Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII: hospital especializado no tratamento em oncologia. Os atendimentos realizados são feitos pelo SUS (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS, 1999).

Essas instituições fornecem assistência a pessoas residentes em diferentes municípios e cobrem mais de 50% de todos os casos de leucemia em crianças no Estado de São Paulo (WÜNSCH-FILHO et al., 2011).

4.5. SELEÇÃO DOS CONTROLES

A busca de controles foi realizada na base de Declarações de Nascidos Vivos (DNV) localizada na Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados de São Paulo

(Fundação SEADE). Para cada caso buscou-se recrutar quatro controles do mesmo sexo, idade e cidade de nascimento. Para casos que no momento do diagnóstico tinham quatro anos ou mais, foram admitidos controles com mais ou menos um ano de idade em relação ao caso-índice. Para casos com menos de quatro anos, foram selecionados controles com data de nascimento com variação de mais ou menos 25% em relação à data de nascimento do caso.

Vinte potenciais controles para cada caso e seus respectivos endereços foram identificados na base de DNV da Fundação SEADE e listados. Com base nessa lista, inicialmente eram escolhidos por sorteio quatro controles para o pesquisador de campo realizar as entrevistas. As coordenadas da localização do endereço em mapas das cidades foram registradas com o objetivo de facilitar a busca de controles pelos pesquisadores de campo. Uma carta explicativa sobre o projeto bem como o telefone e endereço da equipe de pesquisadores foi enviada à mãe para possíveis esclarecimentos. Nas situações em que os primeiros controles selecionados não foram encontrados, repetiu-se o procedimento para seleção de outras crianças obedecendo-se a lista inicial de 20 controles. Os pesquisadores de campo foram orientados a procurar os endereços na ordem estabelecida pelo coordenador do trabalho de campo. Uma vez entrevistados os quatro controles a busca era encerrada. Nas situações em que o pesquisador de campo houvesse esgotado a lista dos 20 potenciais controles sem localizar os quatro necessários, uma nova lista era solicitada ao coordenador do trabalho de campo, que a providenciaria junto à Fundação SEADE.

4.6. COLETA DOS DADOS

As informações utilizadas foram coletadas por meio de entrevista com os responsáveis das crianças utilizando-se um questionário estruturado. As entrevistas foram realizadas preferencialmente com a mãe, ou alternativamente com o pai ou outro responsável no período de fevereiro de 2006 a março de 2009. A equipe de epidemiologia realizou reuniões com os responsáveis pela pesquisa nos hospitais e com os entrevistadores de campo para orientações e esclarecimentos em relação ao instrumento de coleta de dados e a condução da entrevista. As entrevistas com os responsáveis pelos casos foram conduzidas no hospital por um membro da equipe clínica. Entrevistadores de campo realizaram visitas domiciliares para a obtenção das informações sobre os controles. O questionário de dados gerais e o questionário de dados clínicos podem ser consultados nos **Anexos 7 e 8**, respectivamente.

4.7. TAMANHO DA AMOSTRA

Para o cálculo do tamanho da amostra da pesquisa “CAMPOS MAGNÉTICOS DE 60 Hz E LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA EM CRIANÇAS DO ESTADO DE SÃO PAULO”, da qual derivou este estudo, foi estimado que cerca de 10% da população geral estava exposta aos campos magnéticos em níveis iguais ou maiores do que $0,3\mu\text{T}$, um alfa de 0,05, poder do

estudo ($1-\beta$) de 0,80 e uma relação de dois controles para cada caso, com um total de 300 casos e 600 controles seria possível obter poder estatístico para estimar associações entre exposição a campos eletromagnéticos (níveis iguais ou acima de 0,3 μ T) e LLA para *odds ratios* iguais ou superiores a 1,7.

O total de crianças selecionadas para participar desta pesquisa foi de 253 casos e 2.625 controles. No entanto, os pais de 12 (4,7%) casos recusaram participação no estudo. Quanto aos controles, 1.124 mudaram de endereço, 623 estavam ausentes na ocasião das visitas e 198 endereços não foram encontrados. Dos 680 controles localizados, houve 82 (12%) recusas. A amostra final foi composta por 241 casos e 598 controles. O número de casos e controles segundo o tipo de perda pode ser observado no diagrama a seguir:

Dos 241 casos deste estudo, 116 foram emparelhados com quatro controles, 23 com três controles, 12 com dois controles e sete com um controle. Entretanto, para 83 casos não foram identificados controles que atendessem aos critérios de emparelhamento (sexo, idade e cidade de nascimento).

4.8. ORGANIZAÇÃO E CONSISTÊNCIA DO BANCO DE DADOS

Para o armazenamento, manutenção e gerenciamento do banco de dados utilizou-se a plataforma de domínio público *PostGree SQL Server*.

Membros da equipe clínica de cada hospital coletavam as informações e inseriam as mesmas no sistema informatizado. Cada centro clínico teve autonomia em relação à inserção ou alteração das informações das crianças com LLA B e T no banco de dados. Os pesquisadores de um determinado hospital tinham acesso irrestrito aos dados de seus pacientes mas não aos dados dos pacientes dos outros centros clínicos. Para personalizar o acesso ao sistema, cada usuário definiu um login e uma senha de segurança.

Os dados eram enviados *on line* via internet para o servidor do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP) (<http://www.emf.fsp.usp.br>) e gerenciados pelo Grupo de Pesquisas Epidemiológicas em Câncer (GPEC) do Departamento de Epidemiologia da

FSP/USP. Os dados dos controles eram inseridos no banco de dados eletrônico por membro da equipe do GPEC.

As informações foram organizadas em banco de dados elaborado no Software Access 2000®. A consistência do banco de dados era avaliada, contínua e sistematicamente, pela equipe do GPEC que verificava campos não preenchidos ou preenchidos de forma incorreta de acordo com os critérios pré-definidos pelos grupos clínicos. A equipe mantinha contato com os clínicos para o esclarecimento de possíveis dúvidas.

4.9. VARIÁVEIS DO ESTUDO

4.9.1. Variável dependente

A variável dependente deste estudo é a leucemia linfocítica aguda (LLA). Entretanto, como as características biológicas e a resposta à terapia diferem entre os diferentes subtipos da LLA, é possível que existam diferenças também em relação aos fatores de risco (PUI et al., 1993; SHU et al., 2002a). Dessa forma, a realização de análises considerando subtipos específicos da doença pode ser útil para identificar possíveis diferenças em relação à atuação dos fatores de risco. Neste estudo, todos os potenciais fatores de risco foram avaliados quanto à associação com:

- a) Todos os subtipos de LLA em conjunto, ou seja, LLA da linhagem B (pró-B; B comum; pré-B; B madura) e LLA da linhagem T;
- b) LLA de precursores B (pró-B, B comum, pré-B).

4.9.2. Variáveis independentes

Três tipos de variáveis independentes foram examinadas neste estudo:

4.9.2.1. Variáveis relacionadas à infecção na infância

Para o exame de infecções na infância foram consideradas as seguintes variáveis e respectivas categorizações:

- a) Aglomeração no domicílio: proporção do número de pessoas que dormiam na casa pelo número de cômodos utilizados para dormir na casa (categorização: menor que 3; 3 a 4; 5 e mais);
- b) Tempo de frequência à creche (categorização: nunca; frequentou por período de até 24 meses; frequentou por período superior a 24 meses);
- c) Episódios de gripe (categorização: não; raramente; às vezes; frequentemente);
- d) Episódios de dor no ouvido (categorização: não; raramente; às vezes; frequentemente);

- e) Contato com cães no 1º ano de vida (categorização: não; sim);
- f) Contato com gatos no 1º ano de vida (categorização: não; sim).

4.9.2.2. Características e hábitos da mãe

Neste tópico foram consideradas as seguintes variáveis e respectivas categorizações:

- a) Idade materna ao nascimento da criança (categorização: 15 – 19 anos; 20 – 29 anos; ≥ 30 anos);
- b) Trabalho na agricultura (categorização: não; sim);
- c) Tabagismo durante a gestação (categorização: não; sim);
- d) Tabagismo (categorização: nunca fumou; somente no passado; ainda fuma);
- e) Consumo de álcool durante a gestação (categorização: não; sim);
- f) Consumo de álcool (categorização: nunca; somente no passado; ainda bebe).

4.9.2.3. Status socioeconômico

Para avaliação do status socioeconômico da família da criança foi considerado a escolaridade materna em número de anos que frequentou a escola (categorização: 0 a 4 anos; 5 a 8 anos; 9 a 11 anos; 12 e mais).

4.10. ANÁLISE DOS DADOS

Foram realizadas estatísticas descritivas com frequências absolutas e relativas e medidas de posição e dispersão. Para avaliação de diferenças entre os grupos de casos e controles, foi utilizado o teste qui-quadrado para as variáveis categóricas e o teste t-Student para as variáveis quantitativas.

O processo de análise dos dados foi realizado para três diferentes grupos conforme especificado a seguir:

Grupo 1 - composto por casos diagnosticados com todos os subtipos de LLA B e T. Casos e controles cujas entrevistas foram realizadas com qualquer responsável pela criança. Portanto, o Grupo 1 incluiu 241 casos e 598 controles.

Grupo 2 - formado por casos diagnosticados com todos os subtipos de LLA B e T. Foram incluídos neste Grupo 2 apenas crianças cujas entrevistas foram conduzidas com as mães. Do total de entrevistas realizadas entre os casos (241), 224 foram conduzidas com a mãe da criança, oito com o pai e nove com outro responsável. Entre os controles (598), 469 entrevistas foram conduzidas com a mãe, 39 com o pai e 90 com outro responsável pela criança. Dessa forma, o Grupo 2 incluiu 224 casos e 469 controles.

Grupo 3 – incluiu casos diagnosticados com LLA de precursores B (pró-B, B comum, pré-B) e casos e controles cujas entrevistas foram realizadas com as mães. Do total de casos cujas entrevistas foram conduzidas com a mãe da criança (224), 107 (47,8%) eram do subtipo B comum, 71 (31,7%) pré-B, 10 (4,5%) pró-B, 7

(3,1%) B madura e 16 (7,1%) T. Além disso, os dados de imunofenotipagem de 13 casos (5,8%) estavam incompletos não sendo possível classificá-los de acordo com o subtipo de LLA. Assim, o Grupo 3 incluiu 188 casos e 469 controles.

A análise estatística realizada na pesquisa “CAMPOS MAGNÉTICOS DE 60 Hz E LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA EM CRIANÇAS DO ESTADO DE SÃO PAULO”, da qual se originou o presente trabalho, revelou que os resultados da regressão logística condicional e não condicional foram semelhantes (WÜNSCH-FILHO et al., 2011). Portanto, para evitar a perda de casos e controles que não foram emparelhados individualmente optou-se por realizar a análise de regressão logística não condicional para avaliar a associação entre as variáveis independentes e a LLA. Foram calculados os *odds ratios* (OR) e seus respectivos intervalos com 95% de confiança (IC 95%) usando-se o programa Stata Intercooled, versão 10. Para a observação da variação dos riscos três modelos de regressão logística múltipla foram elaborados:

Modelo 1: ajustado por sexo e idade da criança;

Modelo 2: ajustado por sexo, idade da criança e escolaridade materna;

Modelo 3: modelagem por todas as potenciais variáveis de confusão utilizando-se a estratégia *stepwise forward selection*.

4.11. ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Este é um subprojeto da pesquisa: “CAMPOS MAGNÉTICOS DE 60 Hz E LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA EM CRIANÇAS DO ESTADO DE SÃO PAULO” que foi analisada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo em sua 1ª/06 Sessão Ordinária, realizada em 08/02/2006, bem como pelos Comitês de Ética dos hospitais de origem dos casos. Para a utilização dos dados na presente pesquisa, o projeto foi enviado ao Comitê de Ética da FSP/USP e aprovado em 14/01/2011 conforme ofício COEP/050/11 (**Anexo 9**). Pais ou responsáveis pelas crianças participantes do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (**Anexo 10**).

5. RESULTADOS

5.1. RESULTADOS DO GRUPO 1

O Grupo 1 incluiu casos com todos os subtipos de LLA B e T. A entrevista foi realizada com qualquer responsável pela criança (241 casos e 598 controles). A idade média das crianças foi de 4,5 anos ($dp= 1,99$) sendo superior entre os controles (4,7 anos; $dp= 2,02$) quando comparados aos casos (4,1 anos; $dp=1,99$). Houve maior porcentagem de crianças do sexo masculino (52,1%) e brancas (65,0%) sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. As mães dos controles apresentaram maior escolaridade (Tabela 5.1).

Tabela 5.1 – Características sociodemográficas de casos e controles do Grupo 1

Variável	Casos n (%)	Controles n (%)	Total N (%)	Valor de p
Sexo				
Masculino	127 (52,7)	310 (51,8)	437 (52,1)	0,822
Feminino	114 (47,3)	288 (48,2)	402 (47,9)	
Idade				
0 a 4	132 (54,8)	268 (44,8)	400 (47,7)	0,009
5 a 8	109 (45,2)	330 (55,2)	439 (52,3)	
Raça				
Branco	150 (62,2)	393 (66,2)	543 (65,0)	0,409
Negro/mulato	60 (24,9)	123 (20,7)	183 (21,9)	
Outros	31 (12,9)	78 (13,1)	109 (13,1)	
Escolaridade materna				
0 a 4 anos	39 (16,2)	53 (8,9)	92 (11,0)	<0,001
5 a 8 anos	77 (31,9)	111 (18,5)	188 (22,4)	
9 a 11 anos	73 (30,3)	141 (23,6)	214 (25,5)	
12 e mais	31 (12,9)	163 (27,3)	194 (23,1)	
Não informado	21 (8,7)	130 (21,7)	151 (18,0)	

O número e porcentagem de casos e controles do Grupo 1 e o risco de LLA de acordo com as variáveis relacionadas à infecção são apresentados na Tabela 5.2. Os controles tiveram mais episódios de gripe e dor no ouvido, frequentaram a creche por maior tempo e tiveram maior contato com cães no primeiro ano de vida. Crianças com essas características apresentaram proteção para LLA na análise de regressão logística simples. Não houve diferença entre casos e controles em relação à aglomeração no domicílio e contato com gatos no primeiro ano de vida.

Tabela 5.2 - Riscos de LLA segundo variáveis relacionadas à infecção, Grupo 1

Variável	LLA n (%)	Controles n (%)	OR* bruto (IC 95%)[†]
Gripe			
Não	110 (46,6)	110 (18,4)	Ref.
Raramente	23 (9,8)	135 (22,6)	0,17 (0,10-0,28)
Às vezes	43 (18,2)	194 (32,5)	0,22 (0,14-0,33)
Frequentemente	60 (25,4)	158 (26,5)	0,37 (0,25-0,56)
Dor no ouvido			
Não	181 (76,7)	356 (59,7)	Ref.
Raramente	27 (11,4)	148 (24,8)	0,35 (0,22-0,56)
Às vezes	14 (5,9)	53 (8,9)	0,51 (0,28-0,96)
Frequentemente	14 (5,9)	39 (6,5)	0,70 (0,37-1,33)
Aglomeração no domicílio[‡]			
< 3	128 (54,7)	342 (57,4)	Ref.
3 a 4	85 (36,3)	189 (31,7)	1,20 (0,86-1,66)
≥ 5	21 (8,9)	65 (10,9)	0,86 (0,50-1,46)
Tempo de frequência à creche			
Nunca	159 (68,0)	293 (49,4)	Ref.
Até 24 meses	56 (23,9)	174 (29,3)	0,59 (0,41-0,84)
Mais de 24 meses	19 (8,1)	126 (21,3)	0,27 (0,16-0,46)
Contato com cães no 1º ano de vida			
Não	152 (80,9)	435 (73,6)	Ref.
Sim	36 (19,1)	156 (26,4)	0,66 (0,43-0,99)
Contato com gatos no 1º ano de vida			
Não	182 (95,8)	572 (96,3)	Ref.
Sim	8 (4,2)	22 (3,7)	1,14 (0,50-2,61)

*Odds ratio

[†]Intervalo com 95% de confiança

[‡]Número de pessoas que dormem na casa/número de cômodos usados para dormir

Os riscos de LLA segundo características e hábitos maternos para o Grupo 1 são apresentados na Tabela 5.3. Não houve diferença entre casos e controles em relação à idade materna, tabagismo durante a gestação e consumo de álcool na gestação. Crianças cujas mães referiram tabagismo no passado, consumo de álcool no passado, trabalho na agricultura e baixa escolaridade apresentaram aumento do risco de LLA.

Tabela 5.3 - Riscos de LLA segundo características maternas, Grupo 1

Variável	LLA n (%)	Controles n (%)	OR* bruto (IC 95%) [†]
Idade ao nascimento da criança			
15 – 19	33 (14,8)	55 (11,8)	1,20 (0,74-1,95)
20 – 29	119 (53,4)	239 (51,2)	Ref.
≥ 30	71 (31,8)	173 (37,0)	0,82 (0,57-1,17)
Tabagismo durante a gestação			
Não	188 (83,9)	398 (85,2)	Ref.
Sim	36 (16,1)	69 (14,8)	1,10 (0,71-1,71)
Tabagismo			
Nunca fumou	141 (62,7)	318 (68,1)	Ref.
Fumou no passado	34 (15,1)	50 (10,7)	1,53 (0,95-2,47)
Ainda fuma	50 (22,2)	99 (21,2)	1,13 (0,76-1,68)
Consumo de álcool na gestação			
Não	202 (91,8)	416 (89,8)	Ref.
Sim	18 (8,14)	47 (10,2)	0,78 (0,44-1,39)
Consumo de álcool			
Nunca	124 (55,4)	268 (57,6)	Ref.
No passado	31 (13,8)	38 (8,2)	1,76 (1,04-2,96)
Ainda bebe	69 (30,8)	159 (34,2)	0,93 (0,65-1,33)
Trabalho na agricultura			
Não	178 (80,5)	405 (86,5)	Ref.
Sim	43 (19,5)	63 (13,5)	1,55 (1,01-2,37)
Escolaridade			
0 a 4 anos	39 (17,7)	53 (11,3)	3,86 (2,20-6,80)
5 a 8 anos	77 (35,0)	111 (23,7)	3,64 (2,25-5,90)
9 a 11 anos	73 (33,2)	141 (30,1)	2,72 (1,68-4,38)
12 e mais	31 (14,1)	163 (34,9)	Ref.

*Odds ratio

[†]Intervalo com 95% de confiança

Na Tabela 5.4 estão descritos os resultados da regressão logística múltipla segundo os três diferentes modelos para o Grupo 1. As variáveis aglomeração no domicílio, contato com gatos no primeiro ano de vida, idade da mãe e tabagismo não foram incluídas na regressão logística múltipla porque apresentaram $p > 0,20$ na regressão logística simples.

Quanto às variáveis relacionadas à infecção, crianças que tiveram episódios de gripe, dor no ouvido e tempo de frequência à creche por mais de 24 meses apresentaram proteção para LLA nos três modelos. Redução do risco de LLA também foi observado em crianças que tiveram contato com cães no primeiro ano de vida.

Em relação às características maternas, crianças cujas mães referiram ter consumido álcool no passado apresentaram risco aumentado de LLA nos três modelos. Filhos de mães que informaram que ainda consumiam bebidas alcoólicas, com base no momento da entrevista, também apresentaram risco aumentado de LLA no Modelo 3. Nos Modelos 1 e 2 trabalho materno na agricultura aumentou o risco de LLA, entretanto a variável perdeu o efeito no Modelo 3. Crianças cujas mães tinham menos de 12 anos de estudo apresentaram aumento do risco de LLA em comparação àquelas com 12 ou mais anos de estudo.

Tabela 5.4 – Riscos de LLA relacionados a infecções e características maternas de acordo com os três modelos de análise propostos, Grupo 1

Variável	Modelo 1⁺ OR aj* (IC 95%)[†]	Modelo 2⁺⁺ OR aj* (IC 95%)[†]	Modelo 3⁺⁺⁺ OR aj* (IC 95%)[†]
Gripe			
Não	Ref.	Ref.	Ref.
Raramente	0,17 (0,10-0,29)	0,14 (0,08-0,25)	0,15 (0,07-0,29)
Às vezes	0,21 (0,14-0,33)	0,16 (0,09-0,26)	0,20 (0,11-0,35)
Frequentemente	0,37 (0,25-0,56)	0,29 (0,18-0,46)	0,31 (0,18-0,52)
Dor no ouvido			
Não	Ref.	Ref.	Ref.
Raramente	0,36 (0,23-0,57)	0,33 (0,20-0,53)	0,55 (0,32-0,97)
Às vezes	0,53 (0,28-0,98)	0,36 (0,17-0,72)	0,28 (0,10-0,79)
Frequentemente	0,73 (0,38-1,39)	0,90 (0,43-1,84)	0,88 (0,39-1,99)
Tempo de frequência à creche			
Nunca	Ref.	Ref.	Ref.
Até 24 meses	0,59 (0,38-0,86)	0,68 (0,46-1,02)	0,87 (0,54-1,41)
Mais de 24 meses	0,29 (0,17-0,50)	0,38 (0,21-0,67)	0,43 (0,22-0,85)
Contato com cães no 1º ano de vida			
Não	Ref.	Ref.	Ref.
Sim	0,61 (0,40-0,92)	0,65 (0,42-1,02)	0,72 (0,44-1,18)
Consumo de álcool			
Nunca	Ref.	Ref.	Ref.
No passado	1,76 (1,04-2,97)	1,65 (0,96-2,82)	1,52 (0,79-2,94)
Ainda bebe	0,93 (0,65-1,33)	1,01 (0,70-1,46)	1,46 (0,95-2,24)
Trabalho na Agricultura			
Não	Ref.	Ref.	Ref.
Sim	1,57 (1,02-2,42)	1,23 (0,77-1,95)	1,06 (0,61-1,85)
Escolaridade materna			
0 a 4 anos	4,01 (2,27-7,08)	4,01 (2,27-7,08)	3,22 (1,58-6,56)
5 a 8 anos	3,80 (2,34-6,18)	3,80 (2,34-6,18)	3,57 (2,01-6,35)
9 a 11 anos	2,65 (1,64-4,28)	2,65 (1,64-4,28)	2,72 (1,56-4,73)
12 e mais	Ref.	Ref.	Ref.

⁺Modelo 1: OR ajustado por sexo e idade da criança

⁺⁺Modelo 2: OR ajustado por sexo, idade da criança, e escolaridade materna

⁺⁺⁺Modelo 3: OR ajustado por sexo, idade da criança e pelas demais variáveis da tabela.

*Odds ratio ajustado

[†]Intervalo com 95% de confiança

5.2. RESULTADOS DO GRUPO 2

O Grupo 2 foi composto por casos com todos os subtipos de LLA e por casos e controles cujas entrevistas foram realizadas com a mãe da criança (224 casos e 469 controles). A média de idade das crianças foi de 4,4 anos ($dp=1,9$) sendo maior entre os controles (4,6 anos; $dp=1,99$) em comparação aos casos (4,0 anos; $dp=1,84$). Crianças do sexo masculino e brancas representaram 52,1% e 66,6% do total, respectivamente. As mães dos controles apresentaram maior escolaridade (Tabela 5.5).

Tabela 5.5 – Características sociodemográficas de casos e controles, Grupo 2

VARIÁVEL	Casos LLA n (%)	Controles n (%)	Total N (%)	Valor de p
Sexo				
Masculino	118 (52,7)	243 (51,8)	361 (52,1)	0,831
Feminino	106 (47,3)	226 (48,2)	332 (47,9)	
Idade				
0 a 4	126 (56,2)	221 (47,1)	347 (50,1)	0,025
5 a 8	98 (43,8)	248 (52,9)	346 (49,9)	
Raça				
Branco	143 (63,8)	317 (67,9)	460 (66,6)	0,447
Negro/mulato	55 (24,5)	95 (20,3)	150 (21,7)	
Outros	26 (11,6)	55 (11,8)	81 (11,7)	
Escolaridade materna				
0 a 4 anos	39 (17,4)	53 (11,3)	92 (13,3)	<0,001
5 a 8 anos	76 (33,9)	111 (23,7)	187 (26,9)	
9 a 11 anos	73 (32,6)	141 (30,1)	214 (30,9)	
12 e mais	31 (13,8)	163 (34,7)	194 (28,0)	
Não informado	5 (2,2)	1 (0,2)	6 (0,9)	

Variáveis relacionadas à infecção e os riscos de LLA no Grupo 2 são apresentados na Tabela 5.6. Proteção para LLA foi observada em crianças que tiveram episódios mais frequentes de gripe e dor no ouvido, e naquelas que frequentaram a creche. Crianças que viviam em domicílios com intensa aglomeração (5 ou mais pessoas por cômodo utilizado para dormir no domicílio) e os que tiveram contato com cães no primeiro ano de vida também apresentaram risco reduzido de LLA. Contato com gatos no primeiro ano de vida não foi associado com LLA.

Tabela 5.6 - Riscos de LLA segundo variáveis relacionadas à infecção, Grupo 2

Variável	LLA n (%)	Controles n (%)	OR* bruto (IC 95%)[†]
Gripe			
Não	103 (47,0)	77 (16,4)	Ref.
Raramente	21 (9,6)	109 (23,2)	0,14 (0,08-0,25)
Às vezes	39 (17,8)	153 (32,6)	0,19 (0,12-0,30)
Frequentemente	56 (25,6)	130 (27,7)	0,32 (0,20-0,49)
Dor no ouvido			
Não	169 (77,1)	275 (58,8)	Ref.
Raramente	26 (11,9)	118 (25,2)	0,35 (0,22-0,57)
Às vezes	11 (5,0)	48 (10,3)	0,37 (0,18-0,73)
Frequentemente	13 (6,0)	27 (5,7)	0,78 (0,39-1,56)
Aglomeração no domicílio[‡]			
< 3	120 (55,1)	268 (57,3)	Ref.
3 a 4	79 (36,2)	151 (32,2)	1,16 (0,82-1,65)
≥ 5	19 (8,7)	49 (10,5)	0,85 (0,48-1,53)
Tempo de frequência à creche			
Nunca	149 (68,3)	244 (52,4)	Ref.
Até 24 meses	51 (23,4)	125 (26,8)	0,66 (0,45-0,98)
Mais de 24 meses	18 (8,3)	97 (20,8)	0,30 (0,17-0,52)
Contato com cães no 1º ano de vida			
Não	143 (80,8)	345 (74,4)	Ref.
Sim	34 (19,2)	119 (25,6)	0,68 (0,44-1,05)
Contato com gatos no 1º ano de vida			
Não	172 (96,1)	447 (96,1)	Ref.
Sim	7 (3,9)	18 (3,9)	1,01 (0,41-2,46)

*Odds ratio

[†]Intervalo com 95% de confiança

[‡]Número de pessoas que dormem na casa/número de cômodos usados para dormir

Na Tabela 5.7 estão descritos os riscos de LLA de acordo com as características maternas para o Grupo 2. Casos e controles não apresentaram diferenças em relação às variáveis idade materna e tabagismo durante a gestação. Crianças cujas mães fumaram no passado apresentaram risco aumentado de LLA. Consumo de álcool no passado, trabalho na agricultura e baixa escolaridade materna também foram associados com aumento do risco de LLA.

Tabela 5.7 - Riscos de LLA segundo características maternas, Grupo 2

Variável	LLA n (%)	Controles n (%)	OR* bruto (IC 95%) [†]
Idade materna ao nascimento da criança			
15 – 19	33 (14,9)	55 (11,8)	1,20 (0,74-1,95)
20 – 29	119 (53,6)	239 (51,2)	Ref.
≥ 30	70 (31,5)	173 (37,0)	0,81 (0,57-1,15)
Tabagismo durante a gestação			
Não	187 (83,9)	398 (85,2)	Ref.
Sim	36 (16,1)	69 (14,8)	1,11 (0,71-1,72)
Tabagismo			
Nunca fumou	140 (62,5)	318 (68,1)	Ref.
Fumou no passado	34 (15,2)	50 (10,7)	1,54 (0,95-2,49)
Ainda fuma	50 (22,3)	99 (21,2)	1,14 (0,77-1,70)
Consumo de álcool na gestação			
Não	201 (91,8)	416 (89,8)	Ref.
Sim	18 (8,2)	47 (10,2)	0,79 (0,44-1,39)
Consumo de álcool			
Nunca	123 (55,2)	268 (57,6)	Ref.
No passado	31 (13,9)	38 (8,2)	1,77 (1,05-2,99)
Ainda bebe	69 (30,9)	159 (34,2)	0,94 (0,66-1,34)
Trabalho na agricultura			
Não	177 (80,5)	405 (86,5)	Ref.
Sim	43 (19,5)	63 (13,5)	1,56 (1,01-2,39)
Escolaridade materna			
0 a 4 anos	39 (17,8)	53 (11,3)	3,86 (2,20-6,80)
5 a 8 anos	76 (34,7)	111 (23,7)	3,60 (2,22-5,83)
9 a 11 anos	73 (33,3)	141 (30,1)	2,72 (1,68-4,38)
12 e mais	31 (14,2)	163 (34,8)	Ref.

*Odds ratio

[†]Intervalo com 95% de confiança

Na Tabela 5.8 são apresentados os resultados dos três diferentes modelos de regressão logística para o Grupo 2. Aglomeração no domicílio, contato com gatos, idade da mãe e tabagismo não foram incluídos na regressão logística múltipla pois apresentaram $p > 0,20$ na regressão logística simples.

Para episódios de gripe, dor no ouvido e frequência à creche por mais de 24 meses houve consistência nos três modelos de redução do risco de LLA. Crianças que tiveram contato com cães no primeiro ano de vida também apresentaram proteção para LLA.

Consumo de álcool no passado foi associado com aumento do risco de LLA nos três modelos. Crianças com mães que informaram que ainda bebiam na ocasião da entrevista também apresentaram risco aumentado de LLA no Modelo 3. Trabalho na agricultura aumentou o risco de LLA nos Modelos 1 e 2, porém a variável perdeu o efeito no Modelo 3. Maior risco de LLA foi identificado em crianças cujas mães tinham menos de 12 anos de estudo em comparação àquelas cujas mães tinham 12 ou mais anos de escolaridade.

Tabela 5.8 - Riscos de LLA relacionados a infecções e características maternas de acordo com os três modelos de análise propostos, Grupo 2

Variável	Modelo 1⁺	Modelo 2⁺⁺	Modelo 3⁺⁺⁺
	OR aj* (IC 95%)[†]	OR aj* (IC 95%)[†]	OR aj* (IC 95%)[†]
Gripe			
Não	Ref.	Ref.	Ref.
Raramente	0,14 (0,08-0,25)	0,14 (0,08-0,25)	0,15 (0,07-0,29)
Às vezes	0,18 (0,11-0,29)	0,16 (0,10-0,26)	0,20 (0,11-0,35)
Frequentemente	0,31 (0,20-0,49)	0,29 (0,18-0,47)	0,31 (0,18-0,52)
Dor no ouvido			
Não	Ref.	Ref.	Ref.
Raramente	0,36 (0,22-0,58)	0,33 (0,20-0,54)	0,55 (0,32-0,97)
Às vezes	0,38 (0,19-0,75)	0,36 (0,18-0,73)	0,28 (0,10-0,79)
Frequentemente	0,80 (0,40-1,61)	0,90 (0,44-1,85)	0,88 (0,39-1,99)
Tempo de frequência à creche			
Nunca	Ref.	Ref.	Ref.
Até 24 meses	0,66 (0,45-0,97)	0,69 (0,46-1,02)	0,87 (0,54-1,41)
Mais de 24 meses	0,32 (0,18-0,56)	0,38 (0,21-0,68)	0,43 (0,22-0,85)
Contato com cães no 1º ano de vida			
Não	Ref.	Ref.	Ref.
Sim	0,65 (0,42-1,00)	0,65 (0,42-1,02)	0,72 (0,44-1,18)
Consumo de álcool			
Nunca	Ref.	Ref.	Ref.
No passado	1,77 (1,05-3,00)	1,66 (0,97-2,85)	1,52 (0,79-2,94)
Ainda bebe	0,94 (0,66-1,34)	1,01 (0,70-1,47)	1,46 (0,95-2,24)
Trabalho na agricultura			
Não	Ref.	Ref.	Ref.
Sim	1,58 (1,03-2,43)	1,23 (0,78-1,96)	1,06 (0,61-1,85)
Escolaridade materna			
0 a 4 anos	4,01 (2,27-7,08)	4,01 (2,27-7,08)	3,22 (1,58-6,56)
5 a 8 anos	3,75 (2,30-6,10)	3,75 (2,30-6,10)	3,57 (2,01-6,35)
9 a 11 anos	2,65 (1,64-4,28)	2,65 (1,64-4,28)	2,72 (1,56-4,73)
12 e mais	Ref.	Ref.	Ref.

⁺Modelo 1: OR ajustado por sexo e idade da criança

⁺⁺Modelo 2: OR ajustado por sexo, idade da criança e escolaridade materna

⁺⁺⁺Modelo 3: OR ajustado por sexo, idade da criança e pelas demais variáveis da tabela

*Odds ratio ajustado

[†]Intervalo com 95% de confiança

5.3. RESULTADOS DO GRUPO 3

O grupo 3 incluiu casos diagnosticados com LLA de precursores B e casos e controles cujas entrevistas foram realizadas com as mães das crianças (188 casos e 469 controles). A média de idade foi de 4,5 anos ($dp= 1,97$ anos) sendo superior entre os controles (4,6 anos; $dp= 1,99$) em relação aos casos (4,1 anos; $dp=1,89$) ($p= 0,003$). A porcentagem de crianças do sexo masculino e brancas foi de 52,4% e 67,5% respectivamente. As mães dos controles apresentaram maior escolaridade (Tabela 5.9).

Tabela 5.9 – Características sociodemográficas de casos e controles do Grupo 3

Variável	LLA n (%)	Controles n (%)	Total N (%)	Valor de p
Sexo				
Masculino	101 (53,7)	243 (51,8)	344 (52,4)	0,658
Feminino	87 (46,3)	226 (48,2)	313 (47,6)	
Idade				
0 a 4	99 (52,7)	221 (47,1)	320 (48,7)	0,199
5 a 8	89 (47,3)	248 (52,9)	337 (51,3)	
Raça				
Branco	125 (66,5)	317 (67,9)	442 (67,5)	0,942
Negro/mulato	40 (21,3)	95 (20,3)	135 (20,6)	
Outros	23 (12,2)	55 (11,8)	78 (11,9)	
Escolaridade materna				
0 a 4 anos	30 (15,9)	53 (11,3)	83 (12,6)	<0,001
5 a 8 anos	65 (34,6)	111 (23,7)	176 (26,8)	
9 a 11 anos	62 (33,0)	141 (30,1)	203 (30,9)	
12 e mais	28 (14,9)	163 (34,7)	191 (29,1)	
Não informado	3 (1,6)	1 (0,2)	4 (0,6)	

Na tabela 5.10 são apresentados os riscos de LLA segundo variáveis relacionadas à infecção para o Grupo 3. Proteção para LLA foi identificada em crianças que apresentaram episódios de gripe, dor no ouvido e que frequentaram a creche. Intensa aglomeração no domicílio, contato com cães e gatos no primeiro ano de vida também influenciaram na redução do risco de LLA.

Tabela 5.10 - Riscos de LLA segundo variáveis relacionadas à infecção, Grupo 3

Variável	LLA n (%)	Controles n (%)	OR* bruto (IC 95%) [†]
Gripe			
Não	88 (47,6)	77 (16,4)	Ref.
Raramente	21 (11,3)	109 (23,2)	0,16 (0,09-0,29)
Às vezes	30 (16,2)	153 (32,6)	0,17 (0,10-0,28)
Frequentemente	46 (24,9)	130 (27,7)	0,30 (0,19-0,48)
Dor no ouvido			
Não	142 (76,8)	275 (58,8)	Ref.
Raramente	19 (10,3)	118 (25,2)	0,31 (0,18-0,52)
Às vezes	11 (5,9)	48 (10,2)	0,44 (0,22-0,88)
Frequentemente	13 (7,0)	27 (5,8)	0,93 (0,46-1,86)
Aglomeração no domicílio[‡]			
< 3	107 (58,2)	268 (57,2)	Ref.
3 a 4	63 (34,2)	151 (32,3)	1,04 (0,72-1,51)
≥ 5	14 (7,6)	49 (10,5)	0,71 (0,37-1,35)
Tempo de frequência à creche			
Nunca	128 (69,2)	244 (52,4)	Ref.
Até 24 meses	42 (22,7)	125 (26,8)	0,64 (0,42-0,96)
Mais de 24 meses	15 (8,1)	97 (20,8)	0,29 (0,16-0,52)
Contato com cães no 1º ano de vida			
Não	117 (79,6)	345 (74,4)	Ref.
Sim	30 (20,4)	119 (25,6)	0,74 (0,47-1,16)
Contato com gatos no 1º ano de vida			
Não	144 (96,6)	447 (96,1)	Ref.
Sim	5 (3,4)	18 (3,9)	0,86 (0,31-2,36)

*Odds ratio

[†]Intervalo com 95% de confiança

[‡]Número de pessoas que dormem na casa/número de cômodos usados para dormir

Na Tabela 5.11 podem ser observados os riscos de LLA de acordo com as características maternas para o Grupo 3. Casos e controles não apresentaram diferenças em relação à idade materna, tabagismo durante a gestação e consumo de álcool durante a gestação. Tabagismo no passado, consumo de álcool no passado e trabalho na agricultura aumentaram o risco de LLA. Aumento do risco de LLA também foi observado em crianças cujas mães tinham menos de 12 anos de estudo.

Tabela 5.11 - Riscos de LLA segundo características maternas, Grupo 3

Variável	LLA n (%)	Controles n (%)	OR* bruto (IC 95%)[†]
Idade materna ao nascimento da criança			
15 – 19	28 (15,0)	55 (11,8)	1,21 (0,72-2,02)
20 – 29	100 (53,8)	239 (51,2)	Ref.
≥ 30	58 (31,2)	173 (37,0)	0,80 (0,54-1,16)
Tabagismo durante a gestação			
Não	156 (83,4)	398 (85,2)	Ref.
Sim	31 (16,6)	69 (14,8)	1,14 (0,72-1,82)
Tabagismo			
Nunca fumou	121 (64,4)	318 (68,1)	Ref.
Fumou no passado	25 (13,3)	50 (10,7)	1,31 (0,77-2,21)
Ainda fuma	42 (22,3)	99 (21,2)	1,11 (0,73-1,69)
Consumo de álcool na gestação			
Não	170 (91,4)	416 (89,9)	Ref.
Sim	16 (8,6)	47 (10,1)	0,83 (0,45-1,50)
Consumo de álcool			
Nunca	104 (55,6)	268 (57,6)	Ref.
No passado	23 (12,3)	38 (8,2)	1,55 (0,88-2,74)
Ainda bebe	60 (32,1)	159 (34,2)	0,97 (0,66-1,41)
Trabalho na agricultura			
Não	149 (81,0)	405 (86,5)	Ref.
Sim	35 (19,0)	63 (13,5)	1,51 (0,95-2,37)
Escolaridade materna			
0 a 4 anos	30 (16,2)	53 (11,3)	3,29 (1,80-6,01)
5 a 8 anos	65 (35,1)	111 (23,7)	3,40 (2,05-5,64)
9 a 11 anos	62 (33,5)	141 (30,1)	2,55 (1,55-4,22)
12 e mais	28 (15,2)	163 (34,9)	Ref.

*Odds ratio

[†]Intervalo com 95% de confiança

Os resultados dos três diferentes modelos de regressão logística múltipla do Grupo 3 são apresentados na Tabela 5.12. Aglomeração no domicílio, contato com gatos, idade da mãe e tabagismo não foram incluídos na regressão logística múltipla porque apresentaram $p > 0,20$ na regressão logística simples.

Crianças com episódios de gripe e dor no ouvido, e crianças que frequentaram a creche apresentaram redução do risco de LLA nos três modelos. Proteção para LLA também foi identificada em crianças que tiveram contato com cães no 1º ano de vida nos três modelos.

Aumento do risco de LLA foi associado com consumo de álcool no passado pelas mães nos três modelos, embora os resultados não tenham sido precisos. No Modelo 3 maior risco de LLA também foi identificado em filhos de mães que informaram que ainda consumiam bebidas alcoólicas. Trabalho na agricultura aumentou o risco de LLA nos Modelos 1 e 2, mas a variável perdeu o efeito no Modelo 3. Crianças cujas mães tinham baixa escolaridade também apresentaram aumento do risco de LLA nos três modelos.

Tabela 5.12 - Riscos de LLA relacionados a infecções e características maternas de acordo com os três modelos de análise propostos, Grupo 3

Variável	Modelo 1⁺	Modelo 2⁺⁺	Modelo 3⁺⁺⁺
	OR aj* (IC 95%)[†]	OR aj* (IC 95%)[†]	OR aj* (IC 95%)[†]
Gripe			
Não	Ref.	Ref.	Ref.
Raramente	0,17 (0,09-0,29)	0,16 (0,09-0,29)	0,18 (0,09-0,35)
Às vezes	0,16 (0,10-0,27)	0,14 (0,08-0,24)	0,19 (0,10-0,34)
Frequentemente	0,30 (0,19-0,48)	0,28 (0,17-0,45)	0,27 (0,15-0,48)
Dor no ouvido			
Não	Ref.	Ref.	Ref.
Raramente	0,31 (0,18-0,53)	0,29 (0,17-0,49)	0,48 (0,25-0,90)
Às vezes	0,44 (0,22-0,89)	0,42 (0,21-0,86)	0,37 (0,13-1,03)
Frequentemente	0,94 (0,47-1,88)	1,04 (0,50-2,13)	1,10 (0,48-2,52)
Tempo de frequência à creche			
Nunca	Ref.	Ref.	Ref.
Até 24 meses	0,63 (0,42-0,96)	0,66 (0,43-1,00)	0,77 (0,46-1,31)
Mais de 24 meses	0,29 (0,16-0,54)	0,35 (0,19-0,65)	0,37 (0,17-0,77)
Contato com cães no 1º ano de vida			
Não	Ref.	Ref.	Ref.
Sim	0,71 (0,45-1,12)	0,71 (0,45-1,14)	0,76 (0,45-1,27)
Consumo de álcool			
Nunca	Ref.	Ref.	Ref.
No passado	1,55 (0,88-2,74)	1,46 (0,81-2,60)	1,29 (0,62-2,68)
Ainda bebe	0,97 (0,66-1,41)	1,06 (0,72-1,56)	1,53 (0,97-2,41)
Trabalho na agricultura			
Não	Ref.	Ref.	Ref.
Sim	1,53 (0,97-2,42)	1,31 (0,81-2,12)	1,07 (0,59-1,93)
Escolaridade materna			
0 a 4 anos	3,37 (1,84-6,16)	3,37 (1,84-6,16)	2,71 (1,26-5,81)
5 a 8 anos	3,48 (2,10-5,79)	3,48 (2,10-5,79)	3,22 (1,76-5,88)
9 a 11 anos	2,51 (1,52-4,14)	2,51 (1,52-4,14)	2,37 (1,33-4,24)
12 e mais	Ref.	Ref.	Ref.

⁺Modelo 1: OR ajustado por sexo e idade da criança

⁺⁺Modelo 2: OR ajustado por sexo, idade da criança, e escolaridade materna

⁺⁺⁺Modelo 3: OR ajustado por sexo, idade da criança e pelas demais variáveis da tabela

*Odds ratio ajustado

[†]Intervalo com 95% de confiança

6. DISCUSSÃO

Neste estudo, fatores relacionados à infecção na infância e determinadas características e hábitos maternos foram avaliados quanto à associação com o risco de LLA. Proteção para LLA foi identificada em crianças com história de episódios de gripe e dor no ouvido, tempo de frequência à creche superior a 24 meses e contato com cães no primeiro ano de vida. Por outro lado, também foi evidenciado aumento do risco de LLA associado com determinadas características maternas, como o consumo de álcool no passado e a baixa escolaridade.

A exposição direta a infecções foi avaliada por meio de duas variáveis informadas pelas mães: ocorrência de gripe e dor no ouvido. Em relação à gripe, nos distintos grupos definidos neste estudo, episódios mais frequentes foram associados com redução importante do risco de LLA, embora sem claro efeito dose-resposta. Poucos estudos avaliaram a associação entre LLA e exposição especificamente à gripe. DOCKERTY et al. (1999) identificaram risco aumentado de leucemia em crianças que tiveram influenza no primeiro ano de vida. Outros dois estudos mais recentes não encontraram associação entre essas variáveis (MA et al., 2005a; URAYAMA et al., 2011). Pesquisas que avaliaram exposição a infecções do trato respiratório superior ou inferior, sem especificar o tipo de infecção, encontraram associações positivas (ROMAN et al., 2007; CARDWELL et al., 2008; RUDANT et al., 2010) e negativas (RUDANT et al., 2010). No estudo conduzido por RUDANT et al. (2010) aumento do risco de LLA foi associado com ocorrência de infecções do

trato respiratório superior (OR = 1,6; IC 95% 1,3-2,0); porém, crianças que tiveram quatro ou mais episódios de bronquiolite ou outra infecção do trato respiratório inferior apresentaram proteção para LLA (OR = 0,3; IC 95% 0,2-0,6).

Infecções dos ouvidos, avaliada pela referência à dor no ouvido, também apresentou associação negativa com LLA. Este resultado está de acordo com três estudos anteriores (NEGLIA et al., 2000; MA et al., 2005a; URAYAMA et al., 2011). Entretanto, em algumas pesquisas não houve evidência de associação entre LLA e episódios de infecção no ouvido no primeiro ano de vida (DOCKERTY et al., 1999; SIMPSON et al., 2007) ou em qualquer tempo anterior ao diagnóstico (MACARTHUR et al., 2008a).

Embora nenhum agente infeccioso específico tenha sido identificado, a literatura científica dispõe de inúmeras pesquisas que forneceram evidências de redução do risco de LLA associado com diferentes tipos de infecções, porém há discordâncias intra e entre estudos (MCNALLY e EDEN, 2004). A dificuldade de avaliar exposição direta à infecção pode ser responsável por parte das inconsistências observadas. A maioria dos estudos utiliza um recordatório da ocorrência de infecções com informações relatadas principalmente pelas mães ou outro guardião da criança. Esse método está sujeito a erros de classificação e ao viés de recordação diferencial entre casos e controles. Por outro lado, a falta de sistemas de registros clínicos, com extensiva cobertura populacional e boa qualidade dos dados, dificulta o uso de registros como instrumento para avaliar exposição à infecção, por isso poucos estudos têm utilizado este método (ROMAN et al., 2007; SIMPSON et al., 2007;

CARDWELL et al., 2008; CHANG et al., 2012). Além disso, embora pesquisas com dados coletados por meio de registros clínicos não sejam afetadas pelo viés de recordação, o número de infecções registradas pode estar subestimado uma vez que a ocorrência de infecções comuns nem sempre leva as mães a procurarem os serviços de saúde.

Uma alternativa para avaliar exposição a infecções é a utilização de medidas indiretas (*proxy*) que constituem indicadores do aumento da probabilidade de exposição a infecções comuns (LOUHIALA et al., 1995; NYSTAD et al., 1999). Neste trabalho, foram utilizadas quatro variáveis desse tipo: aglomeração no domicílio, tempo de frequência à creche e contato com cães e gatos no primeiro ano de vida.

A aglomeração intensa (cinco ou mais pessoas por cômodo utilizado para dormir) reduziu o risco de LLA. Esta associação negativa, já identificada em outros estudos (DOCKERTY et al., 1999; MURRAY et al., 2002; CHAN et al., 2002), é coerente com a hipótese da infecção tardia (GREAVES, 2002) dado que, quanto maior o número de pessoas que compartilham o quarto com a criança maior a oportunidade de contato com agentes infecciosos.

Estudos mostraram que a probabilidade de exposição a infecções dos tratos respiratório e gastrointestinal é mais frequente em instituições como berçários e creches (OSTERHOLM, 1994; HOLMES et al., 1996), portanto, “frequência à creche” é uma variável *proxy* adequada para avaliar exposição a infecções.

Frequência à creche por tempo superior a 24 meses revelou-se, de forma consistente, fator de proteção para LLA. A maioria dos estudos anteriores também encontrou efeito protetor para leucemia em crianças que frequentaram creche (PERRILLAT et al., 2002a; GILHAM et al., 2005; MA et al., 2005a; KAMPER-JORGENSEN et al., 2008; URAYAMA et al., 2010; URAYAMA et al., 2011). Apenas dois estudos obtiveram resultados contrários (ROSENBAUM et al., 2000; ABDUL RAHMAN et al., 2008). Na meta-análise realizada por URAYAMA et al. (2010), incluindo 14 estudos caso-controle, foi detectada redução do risco de LLA tanto para subgrupos de crianças que frequentaram creche antes dos dois anos de idade (OR = 0,79; IC 95% 0,65-0,95) quanto para crianças onde a idade de frequência à creche não estava especificada referindo-se a qualquer idade anterior ao diagnóstico (OR = 0,81; IC 95% 0,70-0,94).

Nos três grupos definidos neste estudo foi observado menor risco de LLA em crianças que tiveram contato com cães no primeiro ano de vida, todavia o menor número de observações nos Grupos 2 e 3 contribuiu para a perda de precisão. Não foi observada associação entre contato com gatos e LLA, porém, o pequeno número de indivíduos que referiram ter contato com esse tipo de animal pode ter influenciado os resultados. Na pesquisa conduzida por RUDANT et al. (2010) risco reduzido de LLA foi associado ao contato regular (pelo menos uma vez por semana) com animais de fazenda, porém não foi identificada associação em relação ao contato com cães e gatos.

Não está claro o processo pelo qual o contato com animais poderia influenciar o risco de LLA na infância. HEINRICH et al. (2001) encontraram maiores concentrações de endotoxinas em lares com a presença de cães e gatos. Segundo os autores, cães e gatos podem ser fonte direta de bactérias e endotoxinas por meio de contaminação fecal e podem ainda transportá-las do exterior para dentro de casa. BERGROTH et al. (2012) identificaram menos episódios e sintomas de infecções do trato respiratório em crianças que conviviam com cães em casa. Além disso, o risco de infecções foi menor nas situações em que os cães passavam apenas parte do dia dentro de casa. Segundo os autores, a quantidade de sujeira levada para dentro de casa pelos cães que passam mais tempo ao ar livre seria maior em relação àqueles que passam todo o dia no interior da casa. Eles referem que é provável que a quantidade de sujeira esteja correlacionada com a diversidade de bactérias no meio ambiente e que o contato com animais poderia ajudar na maturação do sistema imunológico, levando para uma resposta imunológica mais eficaz e consequentemente menor duração das infecções.

Assim como esta pesquisa, vários estudos que avaliaram a associação entre exposição direta à infecção e *proxy* de infecção com LLA (MCNALLY e EDEN, 2004) fornecem suporte para a hipótese da infecção tardia proposta por GREAVES (2002). Entretanto, os mecanismos envolvidos nesse processo não estão claros.

SCHMIEGELOW et al. (2008) propuseram uma explicação para a associação observada entre infecção no início da infância e redução do risco de LLA: a hipótese adrenal. Segundo os autores, crianças com infecções mais frequentes apresentam

menor risco de LLA porque as alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal induzidas pelas infecções levam a aumento do cortisol plasmático em níveis semelhantes aos observados durante a terapia antileucêmica, reduzindo o estresse proliferativo e levando à apoptose de células pré-leucêmicas. Além disso, o sistema imunológico pode se adaptar a altas cargas infecciosas evitando resposta inflamatória mais reativa induzida por citocinas Th1 na medida em que o cortisol favorece a produção de citocinas Th2 anti-inflamatórias. No Brasil, AZEVEDO-SILVA et al. (2010) encontraram diferenças nas taxas de incidência da LLA nas distintas regiões do país. Salvador e Aracaju, cidades do Nordeste, apresentaram as taxas mais baixas, enquanto as mais altas foram encontradas em Curitiba (Sudeste) e Goiânia (Centro-Oeste). As regiões brasileiras apresentam perfis sociais e econômicos bem distintos. Os autores sugerem que as diferenças nas taxas de incidência decorreriam de exposição precoce a agentes infecciosos em crianças residentes em áreas cujas características favorecem a exposição contínua a tais agentes. A menor incidência de LLA infantil nas localidades referidas daria então suporte à hipótese adrenal.

Investigações científicas assinalam o possível envolvimento de fatores biológicos e comportamentais maternos no complexo causal da leucemia. Cinco características maternas foram investigadas no contexto deste estudo: idade ao nascimento da criança, tabagismo, consumo de álcool, trabalho na agricultura e escolaridade. Não foi identificada associação entre idade da mãe e o risco de LLA. Essa relação também não foi observada nos estudos de SCHUZ et al. (1999b) e PALTIEL et al. (2004). Todavia, associação entre idade materna avançada e aumento

do risco de LLA foi constatada em outros estudos (DOCKERTY et al., 2001; REYNOLDS et al., 2002; PODVIN et al., 2006).

A prevalência de tabagismo materno no momento da entrevista foi de 21,5% (Grupo 1). Essa porcentagem foi maior que a observada para o Brasil na pesquisa nacional por amostra de domicílio de 2008, onde a prevalência em mulheres com quinze anos ou mais foi de 13,2% (IBGE, 2008). Em 2010, por meio de inquérito telefônico realizado em todas as capitais do Brasil, foi identificado que a prevalência de tabagismo em mulheres de 18 anos ou mais variou de 6% em São Luís a 20% em Rio Branco. Em São Paulo a porcentagem foi de 17% (BRASIL, 2011). Durante a gravidez, a porcentagem de mães fumantes identificadas neste estudo foi de 15,2% (Grupo 1), sendo levemente superior entre as mães dos casos (16,1%) quando comparadas às mães dos controles (14,8% controles). Em outro estudo caso-controle realizado no Brasil sobre fatores de risco para leucemia infantil, tabagismo materno durante a gestação foi reportado por 17,5% das mães dos casos e 20,6% dos controles (FERREIRA et al., 2012).

Nos três grupos analisados, na regressão logística simples, foi identificado aumento do risco entre crianças cujas mães fumaram no passado em comparação àquelas que nunca fumaram. Quanto ao tabagismo durante a gestação, houve discreto aumento do risco de LLA nos diferentes grupos. No estudo de MILNE et al. (2012), tabagismo materno não foi associado com LLA, inclusive na análise por subtipos da doença. Em meta-análise conduzida por KLIMENTOPOULOU et al. (2012) com 20

estudos publicados de 1990 a 2011, não foi detectada associação entre tabagismo materno na gravidez e LLA (OR = 1,03; IC 95% 0,95-1,12).

Apesar de poucos estudos terem reportado associação positiva entre tabagismo materno e LLA (STJERNFELDT et al., 1986; JOHN et al., 1991; SORAHAN et al., 1997a), alguns fatos indicam plausibilidade biológica aceitável em relação à associação entre esses fatores. Sabe-se que o benzeno, um dos principais agentes cancerígenos presentes na fumaça do cigarro, possui ação leucemogênica bem estabelecida (IARC, 2004). Além disso, um fumante está exposto a aproximadamente 2 mg de benzeno por dia, concentração 10 vezes superior à de um não fumante (WALLACE, 1996; CHANG, 2009). ASSIS et al. (2009) encontraram aumento de lesões no DNA em mães fumantes quando comparadas às não fumantes e às fumantes passivas. O mesmo ocorreu com seus filhos. Para os autores, esses resultados confirmam que os xenobióticos presentes na fumaça do cigarro têm a capacidade de atravessar a barreira placentária e atingir o feto provocando danos ao DNA. ZENZES et al. (1999) detectaram aductos de DNA em embriões de mães fumantes. Quando não reparados, os aductos de DNA podem levar a alterações permanentes no DNA, como mutações, quebras e rearranjos cromossômicos. Esses dados reforçam a importância da realização de mais pesquisas a fim de esclarecer o papel do tabagismo materno no desenvolvimento da LLA.

Não existe consenso a respeito da carcinogenicidade do consumo de bebidas alcoólicas em relação à LLA, tampouco pode-se afirmar claramente as razões pelas quais a exposição ao álcool ainda no útero poderia modificar o risco da doença.

Entretanto, sabe-se que o etanol possui a capacidade de atravessar a barreira placentária e o acetaldeído, seu metabólito, pode exercer atividade mutagênica sobre o feto (LACHENMEIER e SOHNIUS, 2008). SHU et al. (1996) referiram que o etanol teria a capacidade de ativar enzimas envolvidas no metabolismo pré-carcinogênico ou poderia afetar a função imune.

A prevalência do consumo de álcool pela mãe identificada no momento da entrevista foi de 33,1% no Grupo 1. Entretanto, essa prevalência traz apenas a informação se a mulher consumiu ou não bebida alcoólica, sem quantificar o consumo. Talvez por esse motivo, a prevalência observada tenha sido bem superior à identificada em inquérito telefônico realizado em 2010, nas 26 capitais do Brasil e no Distrito Federal, onde a porcentagem de mulheres com dezoito anos ou mais que relataram consumo abusivo de álcool (ingestão de quatro ou mais doses de bebida alcoólica na mesma ocasião, nos 30 dias anteriores a entrevista) variou de 6,0% em Manaus a 17,0% em Salvador. Na capital São Paulo, a prevalência foi de 8% (BRASIL, 2011). Nos Estados Unidos, mais de 50% das mulheres em idade fértil consomem álcool, e aproximadamente 20% continuam a consumir durante a gestação (BAILEY et al., 2004). Nas mães do Grupo 1 a prevalência de consumo de álcool durante a gravidez foi de 9,5%, menor que a observada entre mulheres grávidas atendidas em maternidades públicas do Rio de Janeiro (40%) (MORAES e REICHENHEIM, 2007). Em Ribeirão Preto, pesquisa realizada com gestantes atendidas em serviço obstétrico da rede municipal, 51,2% referiram ter ingerido álcool durante algum período da gestação enquanto 20% relataram uso durante toda a gravidez (ALCÂNTARA, 2012).

Nos três grupos analisados foi observado que crianças cujas mães consumiram álcool no passado apresentaram risco aumentado de desenvolver LLA. Além disso, no Modelo 3, nos diferentes grupos, crianças com mães que informaram ainda consumir bebidas alcoólicas, com base no momento da entrevista, também apresentaram maior risco de LLA. Por outro lado, consumo de álcool durante a gestação não foi associado com LLA. Esse contraste nos resultados observados entre “hábito de consumir álcool” e “consumo de álcool na gestação” assinala a possibilidade de viés de informação pelo estigma relacionado ao alcoolismo durante a gravidez. Embora a informação sobre o hábito de consumir álcool, como categorizado neste estudo (nunca, no passado, ainda bebe), não especifique claramente o período da vida em que a mulher consumiu álcool, é possível supor que mães que responderam positivamente às categorias “no passado” ou “ainda bebe” também tenham ingerido bebida alcoólica em algum momento da gestação, apesar da negação do consumo de álcool na gravidez.

Resultados divergentes sobre a associação entre consumo de álcool materno e leucemia na infância foram observados (SHU et al., 1996; PETRIDOU et al., 1997; MENEGAUX et al., 2005; MENEGAUX et al., 2007; MILNE et al., 2013). Na meta-análise conduzida por LATINO-MARTEL et al. (2010), que incluiu 21 estudos do tipo caso-controle, a ingestão de álcool durante a gestação foi associada com LMA (OR = 1,56; IC 95% 1,13-2,15), mas não com LLA (OR = 1,10; IC 95% 0,93-1,29), mesmo na análise por trimestres de gestação.

Algumas evidências sugerem que os agrotóxicos possuem efeito genotóxico sendo capazes de provocar aberrações cromossômicas que aumentariam o risco de ocorrência de câncer (ABDOLLAHI et al, 2004; GRANOT e KOHEN, 2004). No presente estudo, trabalho na agricultura foi utilizado como variável *proxy* de exposição materna ocupacional aos agrotóxicos. Filhos de mães que trabalharam na agricultura apresentaram aumento do risco de LLA, mas nos três grupos a variável perdeu o efeito no Modelo 3. Dois outros estudos que avaliaram trabalho materno na agricultura observaram aumento do risco de LLA, porém os dados não foram precisos (INFANTE-RIVARD et al., 1991; MCKINNEY et al., 2003). Investigações sobre exposição ocupacional materna aos agrotóxicos antes, durante e depois da gestação (MEINERT et al., 2000; MONGE et al., 2007), ou em qualquer tempo anterior ao diagnóstico (MONGE et al., 2007) também identificaram aumento do risco de leucemia. No Brasil, estudo epidemiológico com crianças de 13 estados de 1999 a 2007, identificou aumento do risco de LLA em crianças de 0 a 11 meses (OR = 2,10; IC 95% 1,14-3,86) e de 12 a 23 meses (OR = 1,88; IC 95% 1,05-5,23), cujas mães foram expostas a agrotóxicos (FERREIRA et al., 2013). Em meta-análise conduzida por WIGLE et al. (2009), a leucemia infantil foi associada com ocupação materna que envolvia exposição a pesticidas, inseticidas e herbicidas no período pré-natal. Especificamente em relação à LLA detectou-se OR elevado associado à exposição ocupacional aos agrotóxicos (OR = 2,64; IC 95% 1,40-5,00). GARAJVRHOVAC e ZELJEZIC (2000) encontraram maiores danos no DNA de linfócitos de trabalhadores expostos a agrotóxicos em comparação com trabalhadores não expostos. Outro estudo com amostras de sangue do cordão umbilical de bebês nascidos em região agrícola revelou que a prevalência da translocação t(8;21) foi

duas vezes maior nas crianças com níveis detectáveis de inseticidas no mecônio, comparadas aquelas com níveis não detectáveis (LAFIURA et al., 2007).

A associação entre o nível socioeconômico (NSE) e leucemia infantil tem sido investigada via as variáveis renda familiar, ocupação e educação dos pais (POOLE et al., 2006). O nível educacional é um indicador utilizado com frequência em estudos de saúde, pois pode ser obtido facilmente e aplicado a indivíduos que estão fora do mercado de trabalho. Neste estudo, utilizou-se a educação materna como indicador do NSE, que além de expressar diferenças de ganhos financeiros, influencia nas condições de atenção à saúde das crianças (WINKLEBY et al., 1992; SORLIE et al., 1995; RIPSAN, 2008).

Nos três diferentes grupos, os resultados indicaram que a baixa escolaridade materna aumenta o risco de LLA. Tal resultado não era esperado, pois considerando-se que estratos mais baixos do NSE aumentariam a probabilidade de exposição a infecções, por hipótese, tal fato conferiria proteção para LLA.

Alguns aspectos relacionados à seleção de casos e controles podem ter influenciado os resultados. É possível que a recusa de participação de hospitais particulares e, portanto, da inclusão de casos oriundos apenas de hospitais públicos, tenha acarretado a inserção de casos de LLA com menor NSE. Adicionalmente, a forma de seleção de controles por meio da Declaração de Nascidos Vivos e localização do endereço da criança no documento ocasionou a inclusão na amostra apenas de controles que não haviam mudado de endereço. Teoricamente, tais

crianças são de famílias mais estáveis economicamente quando comparadas às aquelas que mudam de endereço com maior frequência.

Embora várias pesquisas tenham identificado associação negativa entre educação materna e leucemia (SHU et al., 1996; GREEN et al., 1999; MCBRIDE et al., 1999; ROSENBAUM et al., 2000; THOMPSON et al., 2001), resultados de outros estudos se mostram controversos (KAYE et al., 1991; PETRIDOU et al., 1997; MCKINNEY et al., 1999; PERRILLAT et al., 2001). Na revisão conduzida por POOLE et al. (2006), dos 18 estudos que avaliaram a relação entre educação materna e leucemia, 11 identificaram associações negativas e sete encontraram associações positivas. POOLE et al. (2006) referem que a direção da associação parece variar de acordo com o desenho do estudo, com o lugar e o tempo e ressaltam a dificuldade de realizar comparações entre esses estudos em virtude das diferenças nas formas de medir o NSE. Segundo os autores, medidas como renda familiar, educação da mãe e educação do pai se mostram associadas negativamente com leucemia infantil, com taxas mais elevadas relacionadas aos NSE mais baixos. A avaliação considerando a classe profissional revela taxas mais elevadas de leucemia infantil associadas com maior NSE tanto em estudos ecológicos quanto individuais.

Além dos diferentes indicadores utilizados para avaliar o NSE que dificultam a comparação entre estudos; é possível que dados imprecisos sobre a incidência da leucemia possam também contribuir para as inconsistências observadas. KROLL et al. (2012) propuseram que em comunidades mais pobres poderia ocorrer subdiagnóstico de leucemia, pois algumas crianças morreriam em decorrência do

processo infeccioso sem ter o diagnóstico de leucemia. Os autores referem que a neutropenia, sinal de infecção grave, ocorre frequentemente em casos de leucemia não tratada aumentando o risco de ocorrência de infecções por fungos e bactérias que podem levar a morte. No referido estudo, crianças com neutropenia grave e contagem relativamente normal de hemoglobina e plaquetas foram consideradas com alto risco de morrer devido à infecção sem suspeita de leucemia. Foi identificado deficit destas crianças entre pacientes diagnosticados com leucemia em comunidades mais carentes. Esses dados assinalam a possibilidade de subdiagnóstico de leucemia e, portanto, de dados imprecisos sobre a incidência da doença em sociedades menos abastadas, possivelmente colaborando para a inconsistência de resultados entre os estudos que buscam avaliar a associação com o status socioeconômico.

Alguns problemas e limitações que usualmente ocorrem nos estudos caso-controle podem estar presentes nesta pesquisa. Como mencionado anteriormente, os casos foram identificados por meio de oito grandes hospitais de câncer infantil que atendem mais de 50% de todos os casos de leucemia infantil registrados no Estado de São Paulo. Entretanto, a grande maioria dos atendimentos nestes hospitais é feita pelo SUS. Ou seja, teoricamente, os casos selecionados possuem baixo poder aquisitivo. Por sua vez, os controles foram selecionados a partir da base de declarações de nascidos vivos do Estado de São Paulo. Esta estratégia para a seleção de controles na população apresenta alguns problemas, principalmente relacionados com a mobilidade. Localizar as crianças nos endereços relatados na DNV após alguns anos foi um processo difícil, que gerou perda de controles da ordem de 42,8% por mudança de endereço e de 7,5% por endereço não encontrado. A busca de

controles por meio desta estratégia levou a um problema na medida em que se supõe que os controles participantes, com menor mobilidade, possivelmente possuem maior poder aquisitivo que os controles não localizados (com maior mobilidade de residência). Dessa forma, o processo de seleção pode ter incluído na amostra controles com NSE mais alto que os casos. Este fato é particularmente preocupante na medida em que a exposição a infecções pode ser influenciada pelo status socioeconômico, e pode ter interferido nos resultados obtidos para a associação entre NSE e LLA.

Em pesquisas epidemiológicas, o uso de informações coletadas por meio de entrevistas realizadas com outra pessoa que não o próprio sujeito do estudo (“*proxy respondents*”) pode ser uma vantagem, na medida que permite aumento do número de indivíduos incluídos na amostra e, conseqüentemente, da precisão do estudo. Entretanto, isso pode levar a obtenção de dados menos acurados sobre as exposições de interesse. Esse problema se torna mais grave quando os entrevistados *proxy* são usados para os casos mas não para os controles, podendo resultar no erro de classificação diferencial (WHITE et al., 2008). No Grupo 1 deste estudo, foram incluídas crianças com dados coletados por meio de entrevistas realizadas com as mães ou com qualquer outro responsável. Neste Grupo, a porcentagem de outros entrevistados, que não a mãe, foi maior entre os controles (21,6%) do que entre os casos (6,6%). Com o objetivo de reduzir o problema do viés de classificação optou-se por incluir nos Grupos 2 e 3 apenas crianças cujas mães foram entrevistadas. As tendências nos riscos de LLA encontrados nos Grupos 1 e 2 (cuja única diferença é a entrevista ter sido realizada com qualquer responsável ou apenas com a mãe) foram

semelhantes, portanto, indicando que a inclusão de informações de outros responsáveis parece não ter influenciado de forma relevante os resultados.

Outro possível problema relacionado à coleta de informações por meio de entrevistados *proxy* é a maior porcentagem de falta de informação em comparação aos dados fornecidos pelo próprio sujeito do estudo. Entretanto, essa porcentagem apresenta grande variação dependendo do tipo de variável coletada, por exemplo, parece ser baixa para os fatores demográficos e alta para a história de uso de medicação (WHITE et al., 2008). Neste estudo, a avaliação das diferenças nas porcentagens de falta de informação nos Grupos 1 e 2 é complexa, dado que, no próprio questionário do estudo constava a orientação de que as perguntas sobre a mãe somente deveriam ser respondidas por ela própria. No Grupo 1, cujas entrevistas foram realizadas com qualquer responsável pela criança, esta orientação levou a obtenção de elevadas porcentagens de falta de informação para as características maternas, com variação de 17,5% para tabagismo a 18,6% para consumo de álcool na gravidez, sendo nitidamente maior entre os controles. Ainda no Grupo 1, a porcentagem de falta de informação para as variáveis relacionadas à infecção e *proxy* de infecção variou de 0,7% para gripe a 7,1% para contato com cães, sendo sempre maior entre os casos. No Grupo 2, cujas entrevistas foram realizadas somente com a mãe, as porcentagens de falta de informação foram mais baixas, com variação de 0,3% (tabagismo) a 1,6% (consumo de álcool na gravidez) para as variáveis maternas e de 0,7% (gripe) a 7,5% (contato com cães) para variáveis relacionadas à infecção e *proxy* de infecção. Com exceção de tabagismo e consumo de álcool, cujas porcentagens de falta de informação foram levemente superiores entre os controles,

para todas as outras variáveis as porcentagens foram mais elevadas entre os casos. Para o Grupo 1, a maior falta de informação para características maternas entre os controles justifica-se pela maior porcentagem de outros entrevistados (21,6%), que não a mãe, em comparação aos casos (6,6%). Além disso, aparentemente, a utilização de entrevistados *proxy* não teve influência direta em relação às variáveis sobre infecção, pois em ambos os Grupos 1 e 2 as porcentagens de falta de informação foram mais elevadas entre os casos.

A avaliação da exposição direta a infecções apresenta alguns desafios como o viés de classificação, pois a coleta desses dados na maioria dos estudos envolve a recordação do histórico de exposição a infecções no passado. Muitas medidas *proxy*, também utilizadas neste estudo (frequência à creche, aglomeração no domicílio, contato com cães e gatos), apresentam-se como alternativas para medir exposição à infecção. Uma limitação ou problema relacionado ao uso dessas variáveis é que elas não refletem perfeitamente a verdadeira variável de interesse. Entretanto, elas apresentam algumas vantagens em relação às medidas diretas, pois são mais fáceis de obter, menos propensas ao viés de memória e, provavelmente, englobam crianças com episódios de infecções assintomáticas.

Outro ponto diz respeito à forma de categorização das variáveis gripe e dor no ouvido (não, raramente, às vezes e frequentemente) que não fornece medida precisa sobre o número de episódios de cada tipo de evento. De qualquer forma, mesmo que os entrevistados não tenham uma quantificação definida sobre os eventos é provável

que exista tendência crescente em relação ao número de episódios, mensurável via a categorização proposta.

Outra limitação deste estudo refere-se à ausência de especificação do período de exposição à infecção. Ou seja, a exposição à gripe e dor no ouvido foi avaliada para qualquer período anterior ao diagnóstico. Possivelmente, informações detalhadas sobre o período da infecção permitiriam a obtenção de resultados mais confiáveis.

Em síntese, os resultados do presente estudo sugerem que tanto fatores infecciosos na infância quanto determinadas características maternas exercem um papel sobre o risco de LLA. Em relação à exposição à infecção, os resultados alinham-se com a fundamentação da hipótese de infecção tardia (*“delayed infection”*), proposta por GREAVES (1988; 2002), e que sugere que episódios de infecção em idade precoce podem exercer efeito protetor na LLA. Quanto às características e hábitos maternos, consumo de álcool e baixa escolaridade atuaram aumentando o risco de leucemia. Adicionalmente, os resultados indicam que os fatores que modificaram o risco de LLA não se restringem apenas à LLA de precursores B (Grupo 3), mas a todos os subtipos em conjunto (Grupos 1 e 2). As pequenas diferenças encontradas nos riscos dos distintos grupos parecem estar relacionadas ao tamanho da amostra que influenciou na precisão dos dados. Alguns estudos que avaliaram fatores de risco segundo imunofenótipos específicos da LLA também não detectaram diferenças em relação ao efeito de tais fatores (CHAN et al., 2002; GILHAM et al., 2005; MA et al., 2005a; URAYAMA et al., 2011).

Os resultados sugerem que a modulação da resposta imunológica pela exposição precoce à infecção, bem como a exposição a outras condições que facilitam a maturação do sistema imune conferem algum grau de proteção para LLA. Esta informação é importante no conjunto da discussão sobre promoção da saúde da criança.

A carcinogenicidade do etanol é comprovada. Porém, o efeito do álcool sobre o desenvolvimento da LLA não está estabelecido. O aumento do risco de LLA identificado neste estudo em crianças cujas mães consumiram álcool no passado é uma evidência de que a redução do consumo de álcool é uma ação de saúde pública necessária, não apenas para prevenir danos à saúde da mulher, como também evitar possíveis agravos à saúde da prole.

O aumento do risco de LLA observado em crianças cujas mães fumaram no passado, e a elevada prevalência de tabagismo identificada na ocasião da entrevista e durante a gravidez reforçam a necessidade de campanhas de incentivo à cessação do tabagismo e de educação em saúde no sentido de conscientizar as mães sobre as possíveis consequências desse hábito.

Embora os achados do presente estudo indiquem alguns fatores associados à LLA, estudos adicionais são necessários para expandir o conhecimento sobre a influência da exposição a fatores pré e pós-natais na ocorrência desta doença. Futuras investigações científicas devem atentar para avaliações da exposição aos fatores de risco (infantis ou maternos) considerando diferentes períodos da vida.

Particularmente em relação à exposição à infecção, dados precisos sobre o período de exposição (início da infância ou próximo ao diagnóstico) são necessários para prover resultados fidedignos.

7. CONCLUSÕES

- Histórico de episódios de gripe e de dor no ouvido na infância, frequência à creche e contato com cães no primeiro ano de vida mostraram-se como eventos protetores para LLA.
- O consumo de álcool pela mãe e o baixo nível educacional da mãe foram fatores que aumentaram o risco de LLA.
- As modificações do risco induzidas pelas infecções na infância e por determinadas características maternas foram observadas tanto para o conjunto de todos os subtipos de LLA quanto para a LLA de precursores B separadamente.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaie A. Pesticides and oxidative stress: A review. *Med. Sci. Monit.* 2004;10(6):141-7.

Abdul Rahman HI, Shah SA, Alias H, Ibrahim HM. A case-control study on the association between environmental factors and the occurrence of acute leukemia among children in Klang Valley, Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2008;9(4):649-52.

Adam M, Rebholz CE, Egger M, Zwahlen M, Kuehni CE. Childhood leukaemia and socioeconomic status: what is the evidence? *Radiat Prot Dosimetry.* 2008;132(2):246-54.

Alcântara LI. Consumo de álcool na gestação e sua relação com o desenvolvimento cognitivo dos filhos na idade escolar [tese de doutorado]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP; 2012.

Alexander FE, Cartwright RA, McKinney PA, Ricketts TJ. Leukaemia incidence, social class and estuaries: an ecological analysis. *J Public Health Med.* 1990;12(2):109-17.

Almeida VL, Leitão A, Reina LCB, Montanari CA, Donnici CL, Lopes MTP. Cancer and cell cycle-specific and cell cycle nonspecific anticancer DNA-interactive agents: an introduction. *Quím Nova.* 2005;28(1):118-29.

Assis KRC, Ladeira MSP, Bueno RCA, Santos BF, Dalbenc I, Salvadori DMF. Genotoxicity of cigarette smoking in maternal and newborn lymphocytes. *Mutat Res.* 2009;679(1-2):72-8.

Austin DF, Karp S, Dworsky R, Henderson BE. Excess leukemia in cohorts of children born following influenza epidemics. *Am J Epidemiol.* 1975;101(1):77-83.

Auvinen A, Hakulinen T, Groves F. Haemophilus influenzae type B vaccination and risk of childhood leukaemia in a vaccine trial in Finland. *Br J Cancer.* 2000;83(7):956-8.

Azevedo-Silva F, Camargo B, Pombo-de-Oliveira MS. Implications of infectious diseases and the adrenal hypothesis for the etiology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Braz J Med Biol Res.* 2010;43(3):226-9.

Bailey BN, Delaney-Black V, Covington CY, Ager J, Janisse J, Hannigan JH, et al. Prenatal exposure to binge drinking and cognitive and behavioral outcomes at age 7 years. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(3):1037-43.

Behrendt H, van Leeuwen EF, Schuwirth C, Verkes RJ, Hermans J, van der Does-van, et al. Bone marrow relapse occurring as first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1990;18:190-6.

Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: A review. *Environ Health Perspect*. 2007;115(1):138-45.

Béné MC. Immunophenotyping of acute leukaemias. *Immunol Lett*. 2005;98(1):9-21.

Bener A, Denic S, Galadari S. Longer breast-feeding and protection against childhood leukaemia and lymphomas. *Eur J Cancer*. 2001;37(2):234-8.

Bener A, Hoffmann GF, Afify Z, Rasul K, Tewfik I. Does prolonged breastfeeding reduce the risk for childhood leukemia and lymphomas? *Minerva Pediatr*. 2008;60(2):155-61.

Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*. 1985;103(4):620-5.

Bergroth E, Remes S, Pekkanen J, Kauppila T, Buchele G, Keski-Nisula L. Respiratory tract illnesses during the first year of life: effect of dog and cat contacts. *Pediatrics*. 2012;130(2):211-20.

Boffetta P, Hashibe M, La Vecchia C, Zatonski W, Rehm J. The burden of cancer attributable to alcohol drinking. *Int J Cancer* 2006;119(4):884-7.

Borugian MJ, Spinelli JJ, Mezei G, Wilkins R, Abanto Z, McBride ML. Childhood leukemia and socioeconomic status in Canada. *Epidemiol*. 2005;16(4):526-31.

Brandalise SR, Pinheiro VR, Aguiar SS, Matsuda EI, Otubo R, Yunes JA, et al. Benefits of the intermittent use of 6-mercaptopurine and methotrexate in maintenance treatment for low-risk acute lymphoblastic leukemia in children: randomized trial from the Brazilian Childhood Cooperative Group-protocol ALL-99. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1911-8.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Situação do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2006 [acesso em 26 jan 2013]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/situacao/>

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2009 [acesso em 24 jan 2013]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/estimativa20091201.pdf>

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Vigitel Brasil 2010: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília; 2011 [acesso em 20 jan 2013]. Disponível em: bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_2010.pdf

Brondum J, Shu XO, Steinbuch M, Severson RK, Potter JD, Robison LL. Parental cigarette smoking and the risk of acute leukemia in children. *Cancer*. 1999;85(6):1380-8.

Brunning RD, Borowitz M, Matutes E, Head D, Flandrin G, Swerdlow SH et al. Precursor B-cell and T-cell neoplasms. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2001. 111-17.

Buckley JD, Hobbie WL, Ruccione K, Sather HN, Woods WG, Hammond GD. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood cancer (Letter). *Lancet*. 1986;2(8505):519-20.

Buckley JD, Robison LL, Swotinsky R, Garabrant DH, LeBeau M, Manchester P, et al. Occupational exposures of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia: A report from the children's cancer study group. *Cancer Res*. 1989;49(14):4030-37.

Buckley JD, Buckley CM, Ruccione K, Sather HN, Waskerwitz MJ, Woods WG, et al. Epidemiological characteristics of childhood acute lymphocytic leukemia. Analysis by immunophenotype. The Childrens Cancer Group. *Leukemia*. 1994; 8(5):856-64.

Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest*. 2005;23(1):60-75.

Camargo B, Santos MO, Rebelo MS, Reis RS, Ferman S, Noronha CP, et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. *Int J. Cancer*. 2010;126(3):715–20.

Canalle R, Burim RV, Tone LG, Takahashi CS. Genetic polymorphisms and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Environ Mol Mutagen*. 2004;43(2):100-9.

Cardwell CR, McKinney PA, Patterson CC, Murray LJ. Infections in early life and childhood leukaemia risk: a UK case-control study of general practitioner records. *Br J Cancer*. 2008;99(9):1529-33.

Chan LC, Lam TH, Li CK, Lau YL, Li CK, Yuen HL, et al. Is the timing of exposure to infection a major determinant of acute lymphoblastic leukemia in Hong Kong? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2002;16(2):154-65.

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(12):1091-100.

Chang JS. Parental smoking and childhood leukemia. *Methods Mol Biol*. 2009;472:103-37.

Chang JS, Tsai CR, Tsai YW, Wiemels JL. Medically diagnosed infections and risk of childhood leukaemia: a population-based case-control study. *Int J Epidemiol*. 2012;41(4):1050-9.

Chessells JM. Relapsed lymphoblastic leukaemia in children: a continuing challenge. *Br J Haematol*. 1998;102(2):423-38.

Chessells JM. Recent advances in management of acute leukemia. *Arch Dis Child*. 2000;82(6):438-42.

Cnattingius S, Zack MM, Ekblom A, Gunnarskog J, Kreuger A, Linet M, Adami HO. Prenatal and neonatal risk factors for childhood lymphatic leukemia. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(12):908-14.

Cocco P, Rapallo M, Targhetta R, Biddau PF, Fadda D. Analysis of risk factors in a cluster of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Arch Environ Health*. 1996;51(3):242-4.

Couto AC, Ferreira JD, Koifman S, Pombo-de-Oliveira MS; Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Familial history of cancer and leukemia in children younger than 2 years of age in Brazil. *Eur J Cancer Prev*. 2013;22(2):151-7.

Curnen MG, Varma AA, Christine BW, Turgeon LR. Childhood leukemia and maternal infectious diseases during pregnancy. *J Natl Cancer Inst*. 1974;53(4):943-7.

Daniels JL, Olshan AF, Savitz DA. Pesticides and childhood cancers. *Environ Health Perspect*. 1997;105(10):1068-77.

De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13(6):607-15.

Dockerty JD, Skegg DC, Elwood JM, Herbison GP, Becroft DM, Lewis ME. Infections, vaccinations, and the risk of childhood leukaemia. *Br J Cancer*. 1999;80(9):1483-9.

Dockerty JD, Draper G, Vincent T, Rowan SD, Bunch KJ. Case-control study of parental age, parity and socioeconomic level in relation to childhood cancers. *Int J Epidemiol.* 2001;30(6):1428-37.

Doll R, Evans HJ, Darby SC. Paternal exposure not to blame. *Nature.* 1994; 367(6465):678-80.

Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol.* 1997;70:130-9.

Draper G, Vincent T, Kroll M, Swanson J. Childhood cancer in relation to distance from high voltage power lines in England and Wales: a case-control study. *Br Med J.* 2005;330(7503):1290-3.

Edgar K, Morgan A. Does infections cause or prevent childhood leukemia? A review of the scientific evidence. London: Children with Leukemia; 2008 [acesso em 20 nov 2012]. Disponível em: <http://childrenwithcancer.org.uk/handlers/download.ashx?idmf=e67a8ba7-e95e-4fec-9172-27fd68da39d5>

Feizi AAHP, Arabi MA. Acute childhood leukemias and exposure to magnetic fields generated by high voltage overhead power lines – a risk factor in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2007;8(1):69-72.

Ferreira JD, Couto AC, Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S; Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Pregnancy, maternal tobacco smoking, and early age leukemia in Brazil. *Front Oncol.* 2012;2:151.

Ferreira JD, Couto AC, Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S; Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. In utero pesticide exposure and leukemia in Brazilian children < 2 years of age. *Environ Health Perspect.* 2013;121(2):269-75.

Fett-Conte AC, Vendrame-Goloni CB, Homsy CM, Borim LNB, Zola PA, Ricci O. Estudo cromossômico no sangue periférico de pacientes com diferentes tipos de leucemia do Hospital de Base, São José do Rio Preto - SP. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2000;22(3):374-86.

Feychting M, Ahlbom A. Magnetic fields and cancer in children residing near Swedish high-voltage power lines. *Am J Epidemiol.* 1993;138(7):467-81.

Freedman DM, Stewart P, Kleinerman RA, Wacholder S, Hatch EE, Tarone RE, et al. Household solvent exposures and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Public Health.* 2001;91:564-7.

Garaj-Vrhovac V, Zeljezic D. Evaluation of DNA damage in workers occupationally exposed to pesticides using single-cell gel electrophoresis (SCGE) assay. Pesticide genotoxicity revealed by comet assay. *Mutat Res.* 2000;469(2):279-85.

Gilham C, Peto J, Simpson J, Roman E, Eden TO, Greaves MF, et al. Day care in infancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: findings from UK case-control study. *BMJ*. 2005;330(7503):1294.

Githens JH, Elliot FE, Saunders LH. The relation of socioeconomic factors to incidence of childhood leukemia. *Public Health Rep*. 1965;80:573-8

Goldman LR. Chemicals and children's environment: what we don't know about risks. *Environ Health Perspect*. 1998;106(3 Supl):875-80.

GRAAC. Grupo de apoio ao Adolescente e à criança com cancer [homepage na internet]. São Paulo: IOP/GRAAC/UNIFESP [acesso em 6 out 2013]. Disponível em: <https://www.graacc.org.br/>

Granot E, Kohen R. Oxidative stress in childhood - In health and disease states. *Clin Nutr*. 2004;23(1):3-11.

Greaves MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1988;2(2):120-5.

Greaves MF, Alexander FE. An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood? *Leukemia*. 1993;7(3):349-60.

Greaves M. Molecular genetics, natural history and the demise of childhood leukaemia. *Eur J Cancer*. 1999;35(2):173-85.

Greaves M. Science, medicine, and the future - Childhood leukaemia. *BMJ*. 2002;324(7332):283-7.

Green LM, Miller AB, Villeneuve PJ et al. A case-control study of childhood leukemia in southern Ontario, Canada, and exposure to magnetic fields in residences. *Int J Cancer*. 1999;82(2):161-70.

Greenberg RS, Shuster JL. Epidemiology of cancer in children. *Epidemiol Rev*. 1985;7:22-48.

Groves FD, Gridley G, Wacholder S, Shu XO, Robison LL, Neglia JP, et al. Infant vaccinations and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia in the USA. *Br J Cancer*. 1999;81(1):175-8.

Hakulinen T, Hovi L, Karkinen-Jääskeläinen, Penttinen K, Saxén L. Association between influenza during pregnancy and childhood leukaemia. *Br Med J*. 1973; 4(5887):265-7.

Hanson LA. Breastfeeding provides passive and likely long-lasting active immunity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;81(6):523-37.

Hawkins MM, Draper GJ, Winter DL. Cancer in the offspring of survivors of childhood leukaemia and non-Hodgkin lymphomas. *Br J Cancer*. 1995;71(6):1335-9.

HCFMRP-USP. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto [homepage na internet]. São Paulo: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto [acesso em 6 out 2013]. Disponível em: <http://www.hcrp.fmrp.usp.br/sitehc/>

Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(10):733-42.

Heinrich J, Gehring U, Douwes J, Koch A, Fahlbusch B, Bischof W, Wichmann HE; INGA-Study Group. Pets and vermin are associated with high endotoxin levels in house dust. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(12):1839-45.

Hemminki K, Kyyronen P, Vaittinen P. Parental age as a risk factor of childhood leukemia and brain cancer in offspring. *Epidemiology*. 1999;10(3):271-5.

Hjalgrim LL, Rostgaard K, Schmiegelow K, Söderhäll S, Kolmannskog S, Vetterranta K, et al. Age- and sex-specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in the Nordic countries. *J Natl Cancer Inst*. 2003a;95(20):1539-44.

Hjalgrim L, Westergaard T, Rostgaard K, Schmiegelow K, Melbye M. Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*. 2003b;158(8):724-35.

Holmes SJ, Morrow AL, Pickering LK. Child-care practices: effects of social change on the epidemiology of infectious diseases and antibiotic resistance. *Epidemiol Rev*. 1996;18(1):10-28.

Hospital Amaral Carvalho [homepage na internet]. São Paulo: Fundação Doutor Amaral Carvalho [acesso em 6 out 2013]. Disponível em: <http://www.amaralcarvalho.org.br/>

Hospital de Câncer de Barretos [homepage na internet]. São Paulo: Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII; 1999 [acesso em 6 out 2013]. Disponível em: <http://www.hcancerbarretos.com.br/>

Hospital Infantil Darcy Vargas [homepage na internet]. São Paulo: Hospital Infantil Darcy Vargas; 2006 [acesso em 6 out 2013]. Disponível em: <http://www.hidv.saude.sp.gov.br/>

Hospital Santa Marcelina [homepage na internet]. São Paulo: Hospital Santa Marcelina; 2006 [acesso em 6 out 2013]. Disponível em: <http://www.santamarcelina.org>

IARC. International Agency for Research on Cancer. Static and extremely low-frequency electric and magnetic fields. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: IARC. 2002;80 [acesso em 10 nov 2010]. Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol80/index.php>

IARC. International Agency for Research on Cancer. IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans: tobacco smoke and involuntary smoking. International Agency for Research on Cancer, Volume **83**, Lyon: IARC; 2004 [acesso em 15 março 2013]. Disponível em: <http://www-cie.iarc.fr/monoeval/grlist.html>

IARC. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate. Lyon; 2010 [acesso em 15 março 2013]. Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol96/mono96.pdf>

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), 2008 [acesso em 10 abril 2013]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/panorama_saude_brasil_2003_2008/tab4_51.pdf.

Infante-Rivard C, Mur P, Armstrong B, Alvarez-Dardet C, Bolumar F. Acute lymphoblastic leukaemia among Spanish children and mothers' occupation: a case-control study. *J Epidemiol Community Health*. 1991;45(1):11-15.

Infante-Rivard C, Sinnett D. Preconceptional paternal exposure to pesticides and increased risk of childhood leukaemia. *Lancet*. 1999;354(9192):1819.

Infante-Rivard C, Fortier I, Olson E. Markers of infection, breast-feeding and childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer*. 2000a;83(11):1559-64.

Infante-Rivard C, Krajinovic M, Labuda D, Sinnett D. Parental smoking, CYP1A1 genetic polymorphisms and childhood leukemia (Quebec, Canada). *Cancer Causes Control*. 2000b;11(6):547-53.

Infante-Rivard C, Krajinovic M, Labuda D, Sinnett D. Childhood acute lymphoblastic leukemia associated with parental alcohol consumption and polymorphisms of carcinogen-metabolizing genes. *Epidemiology*. 2002;13(3):277-81.

Infante-Rivard C, Guiguet M. Family history of hematopoietic and other cancers in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Detect Prev*. 2004;28(2):83-7.

Infante-Rivard C, Weichenthal S. Pesticides and childhood cancer: an update of Zahm and Ward's 1998 review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2007;10(1-2):81-99.

ITACI. Instituto de Tratamento do Câncer Infantil [homepage na internet]. São Paulo: Instituto de Tratamento do Câncer Infantil [acesso em 6 out 2013]. Disponível em: <http://www.itaci.org.br/historia.asp>

Ji BT, Shu XO, Linet MS, Zheng W, Wacholder S, Gao YT, et al. Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of nonsmoking mothers. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(3):238-44.

John EM, Savitz DA, Sandler DP. Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer. *Am J Epidemiol.* 1991;133(2):123-32.

Jourdan-Da Silva N, Perel Y, Méchinaud F, Plouvier E, Gandemer V, Lutz P, et al. Infectious diseases in the first year of life, perinatal characteristics and childhood acute leukaemia. *Br J Cancer.* 2004;90(1):139-45.

Kaatsch P, Kaletsch U, Krummenauer F, Meinert R, Miesner A, Haaf G, Michaelis J. Case control study on childhood leukemia in Lower Saxony, Germany. Basic considerations, methodology, and summary of results. *Klin Padiatr.* 1996;208(4):179-85.

Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Miesner A, Hoisl M, Schuz J, et al. German case control study on childhood leukaemia – basic considerations, methodology and summary of the results. *Klin Padiatr.* 1998;210(4):185-91.

Kabuto M, Nitta H, Yamamoto S, Yamaguchi N, Akiba S, Honda Y, et al. Childhood leukemia and magnetic fields in Japan: a case-control study of childhood leukemia and residential power-frequency magnetic fields in Japan. *Int J Cancer.* 2006;119(3):643-50.

Kamper-Jorgensen M, Woodward A, Wohlfahrt J, Benn CS, Simonsen J, Hjalgrim H, et al. Childcare in the first 2 years of life reduces the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2008;22(1):189-93.

Kaye SA, Robison LL, Smithson WA, Gunderson P, King FL, Neglia JP. Maternal reproductive history and birth characteristics in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 1991;68(6):1351-5.

Kebriaei P, Anastasi J, Larson, RA. Acute lymphoblastic leukemia: diagnosis and classification. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2002;15(4):597-21.

Kebriaei P, Larson RA. Progress and challenges in the therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematol.* 2003;10(4):284-9.

Kinlen LJ. Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. *Lancet.* 1988;2(8624):1323-7.

Kinlen LJ. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer*. 1995;71(1):1-5.

Kleinerman RA, Kaune WT, Hatch EE, Wacholder S, Linet MS, Robison LL, et al. Are children living near high-voltage power lines at increased risk of acute lymphoblastic leukemia? *Am J Epidemiol*. 2000;151(5):512-5.

Klimentopoulou A, Antonopoulos CN, Papadopoulou C, Kanavidis P, Tourvas AD, Polychronopoulou S, et al. Maternal Smoking During Pregnancy and Risk for Childhood Leukemia: A Nationwide Case–Control Study in Greece and Meta-Analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(3):344-51.

Koifman S, Pombo-de-Oliveira MS; Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. High birth weight as an important risk factor for infant leukemia. *Br J Cancer*. 2008;98(3):664-7.

Kroll ME, Draper GJ, Stiller CA, Murphy MFG. Childhood Leukemia Incidence in Britain, 1974-2000: Time Trends and Possible Relation to Influenza Epidemics. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(6):417-20.

Kroll ME, Stiller CA, Richards S, Mitchell C, Carpenter LM. Evidence for under-diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia in poorer communities within Great Britain. *Br J Cancer*. 2012;106(9):1556-9.

Kwan ML, Buffler PA, Abrams B, Kiley VA. Breastfeeding and the risk of childhood leukemia: a meta-analysis. *Public Health Reports*. 2004;119(6):521-35.

Kwan ML, Buffler PA, Wiemels JL, Metayer C, Selvin S, Ducore JM, et al. Breastfeeding patterns and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer*. 2005;93(3):379-84.

Kwan ML, Metayer C, Crouse V, Buffler PA. Maternal illness and drug/medication use during the period surrounding pregnancy and risk of childhood leukemia among offspring. *Am J Epidemiol*. 2007;165(1):27-35.

Lachenmeier DW, Sohnius EM. The role of acetaldehyde outside ethanol metabolism in the carcinogenicity of alcoholic beverages: evidence from a large chemical survey. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(8):2903-11.

Lafiura KM, Bielawski DM, Posecion NC Jr, Ostrea EM Jr, Matherly LH, Taub JW, et al. Association between prenatal pesticide exposures and the generation of leukemia-associated t(8;21). *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(5):624-8.

Lancashire RJ, Sorahan T; OSCC. Breastfeeding and childhood cancer risks: OSCC data. *Br J Cancer*. 2003;88(7):1035-7.

Latino-Martel P, Chan DS, Druesne-Pecollo N, Barrandon E, Hercberg S, Norat T. Maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of childhood leukemia: systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(5):1238-60.

Lee KM, Ward MH, Han S, Ahn HS, Kang HJ, Choi HS, et al. Paternal smoking, genetic polymorphisms in CYP1A1 and childhood leukemia risk. *Leuk Res*. 2009;33(2):250-8.

Lehtinen M, Koskela P, Ogmundsdottir HM, Bloigu A, Dillner J, Gudnadottir M, et al. Maternal herpesvirus infections and risk of acute lymphoblastic leukemia in the offspring. *Am J Epidemiol*. 2003;158(3):207-13.

Lehtinen M, Ogmundsdottir HM, Bloigu A, Hakulinen T, Hemminki E, Gudnadottir M, et al. Associations between three types of maternal bacterial infection and risk of leukemia in the offspring. *Am J Epidemiol*. 2005;162(7):662-7.

Leiss JK, Savitz DA. Home pesticide use and childhood cancer: A case-control study. *Am. J. Public Health*. 1995;85(2):249-52.

Leite EP, Muniz MTC, Azevedo ACAC, Souto FR, Maia ACL, Gondim CMF, et al. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2007;7(4):413-21.

Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Am Cancer Society*. 2008;112(2):416-32.

Linnet MS, Hatch EE, Kleinerman RA, Robison LL, Kaune WT, Friedman DR, et al. Residential exposure to magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med*. 1997;337(1):1-7.

Lorenzi, TS. Manual de hematologia: propedêutica e clínica. 2 ed. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica; 1999.

Louhiala PJ, Jaakkola N, Ruotsalainen R, Jaakkola JJ. Form of day care and respiratory infections among Finnish children. *Am J Public Health*. 1995;85(8Pt 1):1109-12.

Lowengart RA, Peters JM, Cicioni C, Buckley J, Bernstein L, Preston-Martin S, et al. Childhood leukemia and parent's occupation and home exposures. *J Natl Cancer Inst*. 1987;79(1):39-46.

Lowenthal RM, Tuck DM, Bray IC. Residential exposure to electric power transmission lines and risk of lymphoproliferative and myeloproliferative disorders: a case-control study. *Int Med J*. 2007;37(9):614-9.

Ma X, Buffler PA, Selvin S, Matthay KK, Wiencke JK, Wiemels JL, et al. Day-care attendance and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer*. 2002; 86(9):1419-24.

Ma X, Buffler PA, Wiemels JL, Selvin S, Metayer C, Loh M, et al. Ethnic difference in daycare attendance, early infections, and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005a;14(8):1928-34.

MA X, Does MB, Metayer C, Russo C, Wong A, Buffler PA. Vaccination history and risk of childhood leukaemia. *Int J Epidemiol*. 2005b;34(5):1100-9.

Ma X, Metayer C, Does MB, Buffler PA. Maternal pregnancy loss, birth characteristics, and childhood leukemia (United States). *Cancer Causes Control*. 2005c;16(9):1075-83.

MacArthur AC, McBride ML, Spinelli JJ, Tamaro S, Gallagher RP, Theriault GP. Risk of childhood leukemia associated with vaccination, infection, and medication use in childhood: the Cross-Canada Childhood Leukemia Study. *Am J Epidemiol*. 2008a;167(5):598-606.

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*. 2008b;19(3):283-95.

Magnani C, Pastore G, Luzatto L, Terracini B. Parental occupational and other environmental factors in the etiology of leukemias and non-Hodgkin's lymphomas in childhood: A case-control study. *Tumori*. 1990;76(5):413-9.

Mahjour SB, Ghaffarpasand F, Fattahi MJ, Ghaderi A, Fotouhi Ghiam A, Karimi M. Seroprevalence of human herpes simplex, hepatitis B and epstein-barr viruses in children with acute lymphoblastic leukemia in southern iran. *Pathol Oncol Res*. 2010;16(4):579-82.

Mahoney MC, Moysich KB, McCarthy Jr PL, McDonald RC, Stepanenko VF, Day RW, et al. The Chernobyl childhood leukemia study: background & lessons learned. *Environ Health*. 2004;3(1):12.

Malempati S, Gaynon PS, Sather H, La M, Stork LC. Children's Oncology Group. Outcome after relapse among children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study CCG-1952. *J Clin Oncol*. 2007; 25(36):5800-7.

Mallol-Mesnard F, Menegaux A, Auvrignon A, Auclerc MF, Bertrand Y, Nelken B, et al. Vaccination and the risk of childhood acute leukaemia: the ESCALE study (SFCE). *Int J Epidemiol*. 2007;36(1):110-6.

McBride ML, Gallagher RP, Theriault G et al. Power-frequency electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia in Canada. *Am J Epidemiol* 1999;149(9):831-42.

McKinney PA, Cartwright RA, Saiu JM, Mann JR, Stiller CA, Draper GJ, et al. The interregional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC): a case-control study of aetiological factors in leukemia and lymphoma. *Arch Dis Child*. 1987;62(3):279-287.

McKinney PA, Juszczak E, Findlay E, Smith K, Thomson CS. Pre and perinatal risk factors for childhood leukaemia and other malignancies: a Scottish case control study. *Br J Cancer*. 1999;80(11):1844-51.

McKinney PA, Fear NT, Stockton D. Parental occupation at periconception: Findings from the United Kingdom childhood cancer study. *Occup Environ Med*. 2003;60(12):901-9.

McKinney PA, Raji OY, van Tongeren M, Feltbower RG. The UK Childhood Cancer Study: maternal occupational exposures and childhood leukaemia and lymphoma. *Radiat Prot Dosimetry*. 2008;132(2):232-40.

McNally RJ, Alston RD, Cairns DP, Eden OB, Birch JM. Geographical and ecological analyses of childhood acute leukaemias and lymphomas in north-west England. *Br J Haematol*. 2003;123(1):60-5.

McNally RJ, Eden TO. An infectious aetiology for childhood acute leukaemia: a review of the evidence. *Br J Haematol*. 2004;127(3):243-63.

Meinert R, Kaatsch P, Kaletsch U, Krummenauer F, Miesner A, Michaelis J. Childhood leukaemia and exposure to pesticides: Results of a case-control study in northern Germany. *Eur J Cancer*. 1996;32A(11):1943-8.

Meinert R, Kaletsch U, Kaatsch P, Schuz J, Michaelis J. Associations between childhood cancer and ionizing radiation: Results of a population-based case-control study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8(9):793-99.

Meinert R., Schuz J, Kaletsch U, Kaatsch R., Michaelis J. Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol*. 2000;151(7):639-46.

Menegaux F, Steffen C, Bellec S, Baruchel A, Lescoeur B, Leverger G, et al. Maternal coffee and alcohol consumption during pregnancy, parental smoking and risk of childhood acute leukaemia. *Cancer Detect Prev*. 2005;29(6):487-93.

Menegaux F, Ripert M, Hemon D, Clavel J. Maternal alcohol and coffee drinking, parental smoking and childhood leukemia: a French population-based case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21(4):293-9.

Michaelis J, Kaletsch U, Burkart W, Grosche B. Infant leukaemia after the Chernobyl accident [Letter]. *Nature*. 1997;387(6630):246.

Miller RW. Persons with exceptionally high risk of leukemia. *Cancer Res*. 1967;27(12):2420-3.

Milne E, Greenop KR, Scott RJ, Bailey HD, Attia J, Dalla-Pozza L, et al. Parental prenatal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Epidemiol*. 2012;175(1):43-53.

Milne E, Greenop KR, Scott RJ, de Klerk NH, Bower C, Ashton LJ, et al. Parental alcohol consumption and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia and brain tumors. *Cancer Causes Control*. 2013;24(2):391-402.

Mogren I, Damber L, Tavelin B, Hogberg U. Characteristics of pregnancy and birth and malignancy in the offspring. *Cancer Causes Control*. 1999;10(1):85-94.

Monge P, Wesseling C, Guardado J, Lundberg I, Ahlbom A, Cantor KP, et al. Parental occupational exposure to pesticides and the risk of childhood leukemia in Costa Rica. *Scand J Work Environ Health*. 2007;33(4):293-303.

Montesano R, Hall J. Environmental causes of human cancers. *Eur J Cancer*. 2001;37(8 Supl):67-87.

Moraes CL, Reichenheim ME. Rastreamento de uso de álcool por gestantes de serviços públicos de saúde do Rio de Janeiro. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(5):695-703.

Mori H, Colman SM, Xiao Z, Ford AM, Healy LE, Donaldson C, et al. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proc Natl Acad Sci*. 2002;99(12):8242-7.

MS. Ministério da Saúde. INCA. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Rio de Janeiro; 2008 [acesso em 10 mar 2013]. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/tumores_infantis/pdf/livro_tumores_infantis_0904.pdf

MS. Ministério da Saúde. Indicadores e dados básicos – Brasil. Indicadores de mortalidade. Mortalidade proporcional por grupos de causas. DATASUS. 2013 [acesso em 22 mar 2013]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2011/c04.def>

Murray L, McCarron P, Bailie K, Middleton R, Davey SG, Dempsey S, et al. Association of early life factors and acute lymphoblastic leukemia in childhood: historical cohort study. *Br J Cancer*. 2002;86(3):356-61.

Nalpas B, Combescure C, Pierre B, Ledent T, Gillet C, Playoust D et al. Financial costs of alcoholism treatment programs: a longitudinal and comparative evaluation among four specialized centers. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27(1):51-6.

Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S, Hall P, Boice JD Jr, Ekbom. Intrauterine exposure to diagnostic x-rays and risk of childhood leukemia subtypes. *Radiat Res*. 2001;156(6):718-23.

Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S, Jonzon A, Ekbom A. Perinatal exposure to infection and risk of childhood leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38(6):391-7.

Neglia JP, Linet MS, Shu XO, Severson RK, Potter JD, Mertens AC et al. Patterns of infection and day care utilization and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer*. 2000;82(1):234-40.

NIEHS- National Institute of Environmental Health Sciences. Electric and magnetic fields associated with the use of electric power. Washington: National Academy Press; 2002 [acesso em 15 março 2013]. Disponível em: http://www.niehs.nih.gov/health/materials/electric_and_magnetic_fields_associated_with_the_use_of_electric_power_questions_and_answers_english_508.pdf

Nishi M, Miyake H. A case-control study of non-T cell acute lymphoblastic leukaemia of children in Hokkaido, Japan. *J Epidemiol Community Health*. 1989;43(4):352-5.

Noshchenko AG, Moysich KB, Bondar A. Patterns of acute leukemia occurrence among children in the Chernobyl region. *Int J Epidemiol*. 2001;30(1):125-9.

Nystad W, Skrandal A, Magnus P. Day care attendance, recurrent respiratory tract infections and asthma. *Int J Epidemiol*. 1999;28(5):882-7.

Okcu MF, Goodman KJ, Carozza SE, Weiss NS, Burau KD, Bleyer WA, et al. Birth weight, ethnicity, and occurrence of cancer in children: a population-based, incident casecontrol study in the state of Texas, USA. *Cancer Causes Control*. 2002;13(7):595-602.

Oliveira BM, Diniz MS, Viana MB. Leucemias agudas na infância. *Rev Med Minas Gerais*. 2004;14(1 Supl):33-9.

Oliveira RAN, Neto AP. Anemias e leucemias: conceitos básicos e diagnóstico por técnicas laboratoriais. São Paulo: Roca; 2004.

Osterholm MT. Infectious disease in child day care: an overview. *Pediatrics*. 1994; 94(6 Pt 2):987-90.

Paltiel O, Harlap S, Deutsch L, Knaanie A, Massalha S, Tiram E, et al. Birth weight and other risk factors for acute leukemia in the Jerusalem Perinatal Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(6):1057-64.

Pang D, McNally R, Birch JM. Parental smoking and childhood cancer: results from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Br J Cancer.* 2003;88(3):373-81.

Pedrosa F, Lins M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2002;2(1):63-8.

Perrillat F, Clavel J, Jaussent I et al. Family cancer history and risk of childhood acute leukemia (France). *Cancer Causes Control* 2001;12(10):935-41.

Perrillat F, Clavel J, Auclerc MF, Baruchel A, Leverger G, Nelken B, et al. Day-care, early common infections and childhood acute leukaemia: a multicentre French case-control study. *Br J Cancer.* 2002a;86(7):1064-9.

Perrillat F, Clavel J, Jaussent I, Baruchel A, Leverger G, Nelken B, et al. Breast-feeding, fetal loss and childhood acute leukemia. *Eur J Pediatr.* 2002b;161(4):235-37.

Petridou E, Kassimos D, Kalmanti M, Kosmidis H, Haidas S, Flytzani V, et al. Age of exposure to infections and risk of childhood leukaemia. *BMJ.* 1993;307(6907):774.

Petridou E, Trichopoulos D, Dessypris N, Flytzani V, Haidas S, Kalmanti M, et al. Infant leukemia after in utero exposure to radiation from Chernobyl. *Nature.* 1996;382(6589):352-3.

Petridou E, Trichopoulos D, Kalapothaki V, Pourtsidis A, Kogevinas M, Kalmanti M, et al. The risk profile of childhood leukaemia in Greece: a nationwide case-control study. *Br J Cancer.* 1997;76(9):1241-7.

Petridou E, Dalamaga M, Mentis A, Skalkidou A, Moustaki M, Karpathios T, et al. Childhood Haematologists-Oncologists Group. Evidence on the infectious etiology of childhood leukemia: the role of low herd immunity (Greece). *Cancer Causes Control.* 2001;12(7):645-52.

Pileri AS, Ascani S, Milani M. Acute leukemia immunophenotyping in bone-marrow routine sections. *Br J Haematol.* 1999;105(2):394-401.

Podvin D, Kuehn CM, Mueller BA, Williams M. Maternal and birth characteristics in relation to childhood leukaemia. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006;20(4):312-22.

Pombo-de-Oliveira MS, Cordoba JC, Alencar DM, Campos MM, Carriço K, Dobbin J, et al. Biological diversity variations of pediatric acute leukemia in Brazil:

contribution of immunophenotypic profiles to epidemiological studies. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2005;27(1):21-26.

Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S. Infant Acute Leukemia and Maternal Exposures during pregnancy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(12):2336-41.

Pombo-de-Oliveira MS. Leucemias infantis: abordagem imuno-molecular no diagnóstico e nas pesquisas. Instituto Nacional do Câncer. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2008.

Poole C, Greenland S, Luetters C, Kelsey JL, Mezei G. Socioeconomic status and childhood leukaemia: a review. *Int J Epidemiol.* 2006;35(2):370-84.

Pottern LM, Linet M, Blair A, Dick F, Burmeister LF, Gibson R, et al. Familial cancers associated with subtypes of leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Res.* 1991;15(5):305-14.

Pui CH, Behm FG, Crist WM. Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1993;82(2):343-362.

Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 1998;339(9):605-15.

Pui CH, Campana D, Evans WE. Childhood acute lymphoblastic leukemia – current status and future perspectives. *Lancet Oncol.* 2001;2(10):597-607.

Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and Adolescent Lymphoid and Myeloid Leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004;118-45.

Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood.* 2012;120(6):1165-74.

Raaschou-Nielsen O, Hertel O, Thomsen BL, Olsen JH. Air pollution from traffic at the residence of children with cancer. *Am J Epidemiol.* 2001;153(5):433-43.

Randolph VL, Heath CW Jr. Influenza during pregnancy in relation to subsequent childhood leukemia and lymphoma. *Am J Epidemiol.* 1974;100(5):399-409.

Rangel M, Cypriano M, Lee MLM, Luisi FA, Petrilli AS, Strufaldi MW, et al. Leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, and Wilms tumor in childhood: the role of birth weight. *Eur J Pediatr.* 2010;169(7):875-81.

Rehm J, Chisholm D, Room R, Lopez AD. Alcohol. Disease control priorities in developing countries. 2. ed. New York: Oxford University Press; 2006 [acesso em 15 mar 2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11728/>

Reis RS, Santos MO, Thuler LCS. Incidência de tumores pediátricos no Brasil. *Rev Bras Cancerol.* 2007;53(1):5-15.

Reis RS, Camargo B, Santos MO, Oliveira JM, Silva FA, Pombo-de-Oliveira MS. Childhood leukemia incidence in Brazil according to different geographical regions. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56(1):58-64.

Relling MV, Hancock ML, Boyet JM, Pui CH, Evans WE. Prognostic importance of 6-mercaptopurine dose intensity in acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1999;93(9):2817-23.

Reynolds P, Von Behren J, Elkin EP. Birth Characteristics and Leukemia in Young Children. *Am J Epidemiol.* 2002;155(7):603-13.

Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Hertz A. Residential exposure to traffic in California and childhood cancer. *Epidemiol.* 2004;15(1):6-12.

Ribeiro KB, Lopes LF, Camargo B. Trends in childhood leukemia mortality in Brazil and correlation with social inequalities. *Cancer.* 2007;110(8):1823-31.

Ribeiro KB, Buffler PA, Metayer C. Socioeconomic status and childhood acute lymphocytic leukemia incidence in São Paulo, Brazil. *Int J Cancer.* 2008;123(8):1907-12.

RIPSA. Rede Interagencial de Informação para a Saúde. Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2008 [acesso em 03 out 2013]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/livroidb/2ed/indicadores.pdf>

Rivard CE, Deadman JE. Maternal occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields during pregnancy and childhood leukemia. *Epidemiol.* 2003;14(4):437-41.

Robison LL, Codd M, Gunderson P, Neglia JP, Smithson WA, King FL. Birth weight as a risk factor for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 1987;4(1):63-72.

Roman E, Watson A, Beral V, Buckle S, Bull D, Baker K, et al. Case-control study of leukemia and non-Hodgkin's lymphoma among children aged 0-4 years living in west Berkshire and north Hampshire health districts. *BMJ.* 1993;306(6878):615-21.

Roman E, Watson A, Bull D, Baker K. Leukaemia risk and social contact in children aged 04 years in southern England. *J Epidemiol Community Health*. 1994; 48(6):601-2.

Roman E, Simpson J, Ansell P, Kinsey S, Mitchell CD, McKinney PA et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and Infections in the First Year of Life: A Report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Am J Epidemiol*. 2007;165(5):496-504.

Rosenbaum PF, Buck GM, Brecher ML. Early child-care and preschool experiences and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Epidemiol*. 2000;152(12):1136-44.

Rosenbaum PF, Buck GM, Brecher ML. Allergy and infectious disease histories and the risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2005;19(2):152-64.

Ross JA, Potter JD, Shu XO, Reaman GH, Lampkin B, Robison LL. Evaluating the relationship among maternal reproductive history, birth characteristics, and infant leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Ann Epidemiol*. 1997;7(3):172-9.

Rudant J, Orsi L, Menegaux F, Petit A, Baruchel A, Bertrand Y, et al. Childhood Acute Leukemia, Early Common Infections, and Allergy: The ESCALE Study. *Am J Epidemiol*. 2010;172(9):1015-27.

Sali D, Cardis, E, Sztanyik L, Auvinen A, Bairakova A, Dontas N, et al. Cancer consequences of the Chernobyl accident in Europe outside the former USSR: a review. *Int J Cancer*. 1996;67(2):343-52.

Santa Casa de São Paulo [homepage na internet]. São Paulo [acesso em 6 out 2013]. Disponível em: <http://www.santacasasp.org.br/portal/site/especialidades/pediatria>

Savitz DA, Chen J. Parental occupation and childhood cancer: review of epidemiologic studies. *Environ. Health Perspect*. 1990;88:325-37.

Schlehofer B, Blettner M, Geletneky K, Haaf HG, Kaatsch P, Michaelis J, et al. Sero-epidemiological analysis of the risk of virus infections for childhood leukaemia. *Int J Cancer*. 1996;65(5):584-90.

Schmiegelow K, Vestergaard T, Nielsen SM, Hjalgrim H. Etiology of common childhood acute lymphoblastic leukemia: the adrenal hypothesis. *Leukemia*. 2008;22(12):2137-41.

Schuz J, Kaletsch U, Meinert R, Kaatsch P, Michaelis J. Association of childhood leukaemia with factors related to the immune system. *Br J Cancer*. 1999a;80(3-4):585-90.

Schuz J, Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol*. 1999b;28(4):631-9.

Schuz J, Kaletsch U, Meinert R, Kaatsch P, Michaelis J. Risk of childhood leukemia and parental self-reported occupational exposure to chemicals, dusts and fumes: results from pooled analyses of German population-based case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9(8):835-8.

Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens – Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1033-4.

Sehgal S, Mujtaba S, Gupta D, Aggarwal R, Marwaha RK. High incidence of Epstein Barr virus infection in childhood acute lymphocytic leukemia: a preliminary study. *Indian J Pathol Microbiol*. 2010;53(1):63-7.

Shah A, Coleman MP. Increasing incidence of childhood leukaemia: a controversy re-examined. *Br J cancer*. 2007;97(7):1009-12.

Shu XO, Gao YT, Brinton LA, Linet MS, Tu JT, Zheng W, et al. A population-based case-control study of childhood leukemia in Shanghai. *Cancer*. 1988;62(3):635-44.

Shu XO, Reaman GH, Lampkin B, Sather HN, Pendergrass TW, Robison LL. Association of paternal diagnostic X-ray exposure with risk of infant leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994;3(8):645-53.

Shu XO, Ross JA, Pendergrass TW, Reaman GH, Lampkin B, Robison LL. Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: a Childrens Cancer Group study. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(1):24-31.

Shu XO, Linet MS, Steinbuch M, Wen WQ, Buckley JD, Neglia JP, et al. Breast-feeding and risk of childhood acute leukemia. *J Natl Cancer Inst*. 1999a;91(20):1765-72.

Shu XO, Stewart P, Wen WQ, Han D, Potter JD, Buckley JD, et al. Parental occupational exposure to hydrocarbons and risk of acute lymphocytic leukemia in offspring. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999b;8(9):783-91.

Shu XO, Han D, Severson RK, Chen Z, Neglia JP, Reaman GH, et al. Birth characteristics, maternal reproductive history, hormone use during pregnancy, and risk of childhood acute lymphocytic leukemia by immunophenotype (United States). *Cancer Causes and Control*. 2002a;13(1):15-25.

Shu XO, Potter JD, Linet MS, Severson RK, Han D, Kersey JH, et al. Diagnostic x-rays and ultrasound exposure and risk of acute lymphoblastic leukemia by immunophenotype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002b;11(2):177-85.

Shurtleff SA, Buijs A, Behm FG, Rubnitz JE, Raimondi SC, Hancock ML, et al. TEL/AML1 fusion resulting from a cryptic t(12;21) is the most common genetic lesion in pediatric ALL and defines a subgroup of patients with an excellent prognosis. *Leukemia.* 1995;9(12):1985-9.

Simpson J, Smith A, Ansell P, Roman E. Childhood leukaemia and infectious exposure: A report from the United Kingdom Childhood Cancer Study (UKCCS). *Eur J Cancer.* 2007;43(16):2396-403.

Slater ME, Linabery AM, Blair CK, Spector LG, Heerema NA, Robison LL, Ross JA. Maternal prenatal cigarette, alcohol and illicit drug use and risk of infant leukaemia: a report from the Children's Oncology Group. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011;25(6):559-65.

Smith M. Considerations on a possible viral etiology for B-precursor acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Immunother.* 1997;20(2):89-100.

Sorahan T, Lancashire RJ, Prior P, Peck I, Stewart AM. Childhood cancer and parental use of alcohol and tobacco. *Ann Epidemiol.* 1995;5(5):354-9.

Sorahan T, Lancashire RJ, Hulten MA, Peck I, Stewart AM. Childhood cancer and parental use of tobacco: deaths from 1953 to 1955. *Br J Cancer.* 1997a;75(1):134-8.

Sorahan T, Prior P, Lancashire RJ, Faux SP, Hultén MA, Peck IM, et al. Childhood cancer and parental use of tobacco: deaths from 1971 to 1976. *Br J Cancer.* 1997b;76(11):1525-31.

Sorahan T, McKinney PA, Mann JR, Lancashire RJ, Stiller CA, Birch JM, et al. Childhood cancer and parental use of tobacco: findings from the inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC). *Br J Cancer.* 2001;84(1):141-6.

Sorlie PD, Backlund E, Keller JB. US mortality by economic, demographic, and social characteristics: the National Longitudinal Mortality Study. *Am J Public Health.* 1995;85(7):949-956.

Souza C, Viana MB, Oliveira BM. Recidiva da leucemia linfoblástica na criança: experiência do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG (1988-2005). *Rev Med Minas Gerais.* 2008;18(4 Supl 1):55-62.

Steiner M, Burkart W, Grosche B, Kaletsch U, Michaelis J. Trends in infant leukemia in West Germany in relationship to in utero exposure due to Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys.* 1998;37(2):87-93.

Stjernfeldt M, Berglund K, Lindsten J, et al. Maternal smoking during pregnancy and risk of childhood cancer. *Lancet*. 1986;1(8494):1350-2.

Swensen AR, Ross JA, Shu XO, et al. Pet ownership and childhood acute leukemia (USA and Canada). *Cancer Causes Control*. 2001;12(4):301-3.

Tedeschi R, Bloigu A, Ogmundsdottir HM, Marus A, Dillner J, Depaoli P, et al. Activation of maternal epstein-barr virus infection and risk of acute leukemia in the offspring. *Am J Epidemiol*. 2007;165(2):134-7.

Thompson JR, Gerald PF, Willoughby ML, Armstrong BK. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukemia in childhood: a case- control study. *Lancet*. 2001;358(9297):1935-40.

Till M, Rapson N, Smith PG. Family studies in acute leukaemia in childhood: a possible association with autoimmune disease. *Br J Cancer*. 1979;40(1):62-71.

Tynes T, Haldorsen T. Electromagnetic fields and cancer in children residing near Norwegian high voltage power lines. *Am J Epidemiol*. 1997;145(3):219-26.

UKCCSI- United Kindgom Childhood Cancer Study Investigators. Childhood cancer and residential proximity to power Lines. *Br J Cancer*. 2000;83(11):1573-80.

UKCCSI. United Kindgom Childhood Cancer Study Investigators. Breastfeeding and childhood cancer. *Br J Cancer*. 2001;85(11):1685-94.

Urayama KY, Buffler PA, Gallagher ER, Ayoob JM, Ma X. A meta-analysis of the association between day-care attendance and childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Epidemiol*. 2010;39(3):718-32.

Urayama KY, Ma X, Selvin S, Metayer C, Chokkalingam AP, Wiemels JL et al. Early life exposure to infections and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer*. 2011;128(7):1632-43.

Urquhart JD, Black RJ, Muirhead MJ, Sharp L, Maxwell M, Eden OB, et al. Case-control study of leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children in Caithness near the Dounreay nuclear installation. *BMJ*. 1991;302(6778):687-92.

Van Steensel-Moll HA, Valkenburg HA, Vandenbroucke JP, van Zanen GE. Are maternal fertility problems related to childhood leukaemia? *Int J Epidemiol*. 1985;14(4):555-9.

Van Steensel-Moll HA, Valkenburg HA, van Zanen GE. Childhood leukemia and infectious diseases in the first year of life: a register-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 1986;124(4):590-4.

Vianna NJ, Polan AK. Childhood lymphatic leukemia: prenatal seasonality and possible association with congenital varicella. *Am J Epidemiol.* 1976;103(3):321-32.

Viana MB. Leucemias e linfomas pediátricos. In: Murad AM, ed. *Oncologia. Bases clínicas do tratamento.* Rio de Janeiro: Guanabara- Koogan; 1996. p.372-83.

Wallace L. Environmental exposure to benzene: an update. *Environ Health Perspect.* 1996;104(6):1129-36.

Waly MI, Ali A, Al-Saadoon M, Al-Mukhaini YK, Wali YA. Breastfeeding is not associated with risk of developing childhood leukemia in the Sultanate of Oman. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(8):2087-91.

Wen WQ, Shu XO, Potter JD, Severson RK, Buckley JD, Reaman GH, et al. Parental medication use and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2002; 95(8):1786-94.

Wertheimer N, Leeper E. Electrical wiring configuration and childhood cancer. *Am J Epidemiol.* 1979;109(3):273-84.

Westergaard T, Andersen PK, Pedersen JB, Olsen JH, Frisch M, Sorensen HT, et al. Birth characteristics, sibling patterns, and acute leukemia risk in childhood: a population-based cohort. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(13):939-47.

White E, Armstrong BK, Saracci R. *Principles of exposure measurement in epidemiology: Collecting, evaluating, and improving measures of disease risk factors.* 2. ed. New York: Oxford University Press; 2008.

WHO. World Health Organization, Department of Mental Health and Substance Abuse. *Global Status Report on Alcohol 2004.* Geneva; 2004 [acesso em 20 nov 2012]. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42971/1/9241562722_28425KB.pdf

Wigle DT, Turner MC, Krewski D. A Systematic Review and Meta-analysis of Childhood Leukemia and Parental Occupational Pesticide Exposure. *Environ Health Perspect.* 2009;117(10):1505-13.

Winkleby MA, Jatulis DE, Franal E, Fortmann SP. Socioeconomic status and health: how education, income, and occupation contribute to risk factors for cardiovascular disease. *Am J Public Health.* 1992;82(6):816-820.

Wünsch-Filho V, Pelissari DM, Barbieri FE, Sant'Anna L, de Oliveira CT, de Mata JF, Tone LG, Lee ML, de Andréa ML, Bruniera P, Epelman S, Filho VO, Kheifets L. Exposure to magnetic fields and childhood acute lymphocytic leukemia in São Paulo, Brazil. *Cancer Epidemiol.* 2011;35(6):534-9.

Yeazel MW, Buckley JD, Woods WG, Ruccione K, Robison LL. History of maternal fetal loss and increased risk of childhood acute leukemia at an early age, a report from the Childrens Cancer Group. *Cancer*. 1995;75(7):1718-27.

Zahm SH, Ward MH. .Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect*. 1998;106(3 Supl):893-908.

Zenzes MT, Puy LA, Bielecki R, Reed TE. Detection of benzo(a)pyrene diol epoxide–DNA adducts in embryos from smoking couples: evidence for transmission by spermatozoa. *Mol Hum Reprod*. 1999;5(2):125-31.

9. ANEXOS

9.1. ANEXO 1 – INFECÇÃO MATERNA E RISCO DE LEUCEMIA INFANTIL

Anexo 1 - Infecção materna e risco de leucemia infantil

Referência	Lugar	Desenho do estudo	Doença ou agente infeccioso	Tipo de leucemia	Risco (IC 95 %)
Aumento do risco					
Hakulinen et al., 1973	Finlândia	CN	Influenza asiática	LI	Incidência entre expostos: 68,1/milhão Incidência entre não expostos: 4,2/milhão; P = 0,048
Austin et al., 1975	Los Angeles	CN	Influenza	LI	RR = 3,4
Vianna & Polan, 1976	EUA	ECO	Catapora	LI	Incidência esperada <1 Incidência observada = 3
Till et al., 1979	Inglaterra	CC	Varicela e herpes zoster	LLA	Número de casos maior que o esperado (2 de 54)
Mckinney et al., 1987	IREESC	CC	Doença de pele	LI	RR = 2,3 (1,1-4,7)
Buckley et al., 1994	EUA, Canadá	CC	Qualquer infecção materna	LLA	OR = 1,5 (p<0,05)
Naumburg et al., 2002	Suécia	CC	Infecção do trato genital baixo	LLA	OR = 1,63 (1,04-2,53)
				LI	OR = 1,78 (1,17-2,72)
Lehtinen et al., 2003	Finlândia	CC	EBV	LLA	OR = 2,9 (1,5-5,8)
	Islândia				
Lehtinen et al., 2005	Finlândia	CC	HP	LI	OR = 2,8 (1,1-6,9)
	Islândia				
Kwan et al., 2007	Califórnia	CC	Influenza/pneumonia	LLA	OR = 1,89 (1,24-2,89)
				LI	OR = 1,74 (1,18-2,57)
			Doenças sexualmente transmissíveis	LLA	OR = 4,85 (1,24-18,96)
				LI	OR = 6,33 (1,65-24,27)
Tedeschi et al., 2007	Finlândia	CC	EBV	LLA	OR = 1,9 (1,2-3,0)
	Islândia				
Efeito não significativo ou não associação					
Randolph & Heath, 1974	EUA	CN	Influenza	LI	Aumento da incidência não consistente
Curnen et al., 1974	Connecticut	ECO	Influenza, catapora...	LI	Correlações positivas não significantes
Dockerty et al., 1999	Nova Zelândia	CC	Influenza	LI	OR = 0,58 (0,24-1,41)
			Herpes oral		OR = 0,70 (0,25-1,99)
Mckinney et al., 1999	Escócia	CC	Infecções do trato respiratório	LLA	OR = 1,64 (0,60-4,46)
			Infecções do trato genitourinário		OR = 1,18 (0,50-2,79)
Infante-Rivard et al., 2000a	Quebec	CC	Infecções recorrentes	LLA	OR = 1,09 (0,65-1,84)

CN: coorte de nascimento; CC: estudo caso-controle; ECO: estudo ecológico; LI: leucemia infantil; LLA: leucemia linfocítica aguda; RR: Risco relativo; OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo com 95% de confiança

9.2. ANEXO 2 – INFECÇÃO NA INFÂNCIA E RISCO DE LEUCEMIA INFANTIL

Anexo 2 - Infecção na infância e risco de leucemia infantil

Referência	Lugar	Desenho do estudo	Doença ou agente infeccioso	Tipo de leucemia	Risco (IC 95 %)
Infecção nos dois primeiros anos de vida: efeito protetor					
Dockerty et al., 1999*	Nova Zelândia	CC	Infecção nos olhos	LLA	OR = 0,2 (0,1-0,7)
Mckinney et al., 1999	Escócia	CC	Infecção de pele	LLA	OR = 0,2 (0,05-0,87)
				LI	OR = 0,2 (0,05-0,87)
Neglia et al., 2000	EUA	CC	Infecção de ouvido	LLA	Infecção de ouvido reduziu o risco: p tend = 0,026
Chan et al., 2002*	Hong Kong	CC	Roséola e/ou febre + rush	LLA	OR = 0,33 (0,16-0,68)
Perrillat et al., 2002a*	França	CC	Procedimento cirúrgico: ouvido, nariz, garganta	LI	OR = 0,4 (0,2-0,9)
Jourdan-da Silva et al., 2004*	França	CC	≥4 episódios de infecção gastrointestinal	LLA	OR = 0,1 (0,03-0,6)
Rosembaum et al., 2005*	Nova York	CC	Diarréia	LLA	OR = 0,69 (0,48-0,99)
Simpson et al., 2007*	Reino Unido	CC	Infecção nos olhos	LLA	OR = 0,7 (0,5-0,9)
Rudant et al., 2010*	França	CC	Otite; bronquiolite/ outra infecção do trato respiratório inferior; gastroenterite	LLA	OR = 0,7 (0,5-1,0) OR = 0,3 (0,2-0,6) OR = 0,3 (0,1-0,8) OR = 0,39 (0,17-0,91)
Urayama et al., 2011	Califórnia	CC	Infecção no ouvido	LLA	
Infecção nos dois primeiros anos de vida: aumento do risco					
Dockerty et al., 1999*	Nova Zelândia	CC	Influenza	LI	OR = 6,8 (1,81-25,66)
				LLA	OR = 6,0 (1,4-26,2)
Perrilat et al., 2002a*	França	CC	Caxumba	LI	OR = 3,2 (1,1-9,0)
Rosembaum et al., 2005*	Nova York	CC	Otite no segundo ano de vida	LLA de linhagem B	OR = 1,56 (1,02-2,37)
Roman et al., 2007	Reino Unido	CC	Infecção do trato respiratório superior	LLA	OR = 1,3 (1,0-1,7)
			Infecção fúngica		OR = 1,9 (1,1-3,2)
Simpson et al., 2007*	Reino Unido	CC	Pelo menos uma infecção	LLA	OR = 1,6 (1,1-2,2)
Cardwell et al., 2008	Reino Unido	CC	Infecção do trato respiratório superior	LLA	OR = 1,59 (1,02-2,49)
			Catapora		OR = 2,62 (1,12-6,13)
Rudant et al., 2010*	França	CC	Infecção do trato respiratório superior	LLA	OR = 1,6 (1,3-2,0)
Infecção nos primeiros dois anos de idade: efeito não significante ou não associação					
Van Steensel-Moll et al., 1986	Holanda	CC	Resfriado comum; Febre	LLA	RR = 0,8; p>0,05; RR = 0,9; p>0,05
Naumburg et al., 2002	Suécia	CC	História de infecção no pós-parto	LI	OR = 1,0 (0,50-2,04)

Anexo 2 - Infecção na infância e risco de leucemia infantil (continuação)

Referência	Lugar ou grupo	Desenho do estudo	Doença ou agente infeccioso	Tipo de leucemia	Risco (IC 95 %)
Infecção em qualquer tempo anterior ao diagnóstico: efeito protetor					
Schlehofer et al., 1996*	Alemanha	CC	Herpes labial	LI	RR = 0,38 (0,15-0,96)
Schuz et al., 1999a*	Alemanha	CC	Catapora	LA	OR = 0,8 (0,7-1,0)
Ma et al., 2005a	Califórnia	CC	Infecção no ouvido	LLA comum	OR = 0,32 (0,14-0,74)
Infecção em qualquer tempo anterior ao diagnóstico: aumento do risco					
Mckinney et al., 1987	Inglaterra	CC	Número de episódios de doença	LI	RR = 1,9 (1,0-3,4)
Jourdan-da Silva et al., 2004*	França	CC	Rubéola	LLA	OR = 2,4 (1,4-4,1)
Infecção em qualquer tempo anterior ao diagnóstico: efeito não significativo ou não associação					
Macarthur et al., 2008a	Canadá	CC	Caxumba Sarampo	LLA	OR = 0,57 (0,13-2,52) OR = 0,62 (0,25-1,27)
Infecção ao diagnóstico ou no ano anterior ao diagnóstico: aumento do risco					
Schuz et al., 1999a*	Alemanha	CC	Bronquite Pneumonia	LLA comum	OR = 1,9 (1,3-2,7) OR = 2,6 (1,4-4,8)
Chan et al., 2002*	Hong Kong	CC	Tonsilite	LLA comum	OR = 2,96 (1,32-6,66)
Kroll et al., 2006	Grã-Bretanha	ECO	Influenza	LLA comum	Influenza epidêmica precedeu o pico de LLA comum
Infecção ao diagnóstico ou no ano anterior ao diagnóstico: análise laboratorial					
Schlehofer et al., 1996*	Alemanha	CC	EBV Parvovirus B-19 Adenovírus associado tipo 2 HHV6	LI	RR = 2,05 (0,99-4,23) RR = 0,48 (0,14-1,69) RR = 0,66 (0,29-1,50) RR = 1,11 (0,54-2,28)
Petridou et al., 2001	Grécia	CC	EBV HHV6 Mycoplasma Parainfluenza1,2,3	LLA	OR = 0,4 (0,2-0,8) OR = 0,5 (0,3-0,9) OR = 0,1 (0,0-0,7) OR = 1,9 (1,1-3,2)
Mahjour et al., 2010	Irã	CC	Vírus Herpes Simples (HSV) 1 e 2; EBV; vírus da hepatite B	LLA	A prevalência de anticorpos foi mais alta em pacientes com LLA
Sehgal et al., 2010	Índia	CC	EBV	LLA	Maior positividade para EBV em pacientes com LLA (p<0,05)

* Estudo listado mais do que uma vez na tabela; CC: Estudo caso-controle; ECO: Estudo ecológico; LI: Leucemia infantil; LLA: Leucemia linfocítica aguda; LA: Leucemia Aguda; LLA comum: Leucemia linfocítica aguda comum; RR: Risco relativo; OR: Odds ratio; IC 95%: Intervalo com 95% de confiança

9.3. ANEXO 3 – FREQUÊNCIA À CRECHE E RISCO DE LEUCEMIA INFANTIL

Anexo 3 - Frequência à creche e risco de leucemia infantil

Referência	Lugar	Desenho do estudo	Tipo de leucemia	Variável	Risco (IC 95%)
Efeito protetor					
Petridou et al., 1993	Grécia	CC	LI	Frequência à creche por mais de três meses nos primeiros dois anos de vida	OR = 0,28 (0,09-0,88)
Infante-Rivard et al., 2000a	Quebec	CC	LLA	Idade que iniciou a frequência à creche ≤ 2 anos	OR = 0,49 (0,31-0,77)
Perrilat et al., 2002a	França	CC	LA	Idade que iniciou a frequência à creche ≤ 6 meses	OR = 0,5 (0,3-1,0)
Ma et al., 2002	Califórnia	CC	LLA	Crianças com maior tempo de frequência à creche (<i>child – hours</i>)	OR = 0,64 (0,45-0,95)
Jourdan-da Silva et al., 2004	França	CC	LLA	Idade que iniciou a frequência à creche < 3 meses	OR = 0,6 (0,4-0,8)
Ma et al., 2005a	Califórnia	CC	LLA	Crianças com maior tempo de frequência à creche (em crianças brancas não hispânicas)	OR = 0,42 (0,18-0,99)
Gilham et al., 2005	Reino Unido	CC	LLA	Frequência à creche no primeiro ano de vida	OR = 0,48 (0,37-0,62)
Kamper-Jorgensen et al., 2008	Dinamarca	CC	LLA	Idade que iniciou a frequência à creche < 3 meses	OR = 0,56 (0,37-0,83)
				Frequência à creche nos primeiros 2 anos de vida	OR = 0,68 (0,48-0,95)
Urayama et al., 2011	Califórnia	CC	LLA	Frequência à creche (<i>child-hours</i>) aos 6 meses de idade (em crianças brancas não hispânicas)	OR = 0,83 (0,73-0,94)
Efeito não significativo ou não associação					
Roman et al., 1994	Inglaterra	CC	LLA	Frequência à creche (<i>preschool playgroup</i>)	OR = 0,6 (0,2-1,8)
Petridou et al., 1997	Grécia	CC	LI	Frequência à creche	OR = 0,83 (0,51-1,37)
Schuz et al., 1999a	Alemanha	CC	LLA comum	Déficit no contato social	OR = 1,0 (0,8-1,2)
Neglia et al., 2000	EUA	CC	LLA	Idade que iniciou a frequência à creche < 6 meses	OR = 0,91 (0,72-1,15)
Rosenbaum et al., 2000	Nova York	CC	LLA	Duração do cuidado fora do lar (em meses): permaneceu em casa X >36 meses (referência)	OR = 1,32 (0,70-2,52)
Chan et al., 2002	Hong Kong	CC	LLA comum	Frequência à creche no primeiro ano de vida	OR = 0,93 (0,63-1,36)
Abdul Rahman et al., 2008	Malásia	CC	LA	Frequência à creche	OR = 1,12 (0,65-1,92)
Rudant et al., 2010	França	CC	LLA	Frequência à creche em tempo integral no primeiro ano de vida	OR = 0,8 (0,6-1,1)

CC: Estudo caso-controle; LI: Leucemia infantil; LLA: Leucemia linfocítica aguda; LA: Leucemia aguda; LLA comum: Leucemia linfocítica aguda comum; OR: Odds ratio; IC 95%: Intervalo com 95% de confiança

9.4. ANEXO 4 – ORDEM DE NASCIMENTO E RISCO DE LEUCEMIA INFANTIL

Anexo 4 - Ordem de nascimento e risco de leucemia infantil

Referência	Lugar	Desenho do estudo	Tipo de leucemia	Variável	Risco (IC 95%)
Associação negativa: efeito protetor associado com alta ordem de nascimento/ aumento do risco associado com menor ordem de nascimento					
Van steensel-moll, 1986	Holanda	CC	LLA	Houve mais primogênitos entre os casos	RR = 1,8 (1,1-2,7)
Infante-Rivard et al., 2000a*	Quebec	CC	LLA	Ter um irmão mais velho no primeiro ano de vida	OR = 0,46 (0,22-0,97)
Petridou et al., 2001	Grécia	CC	LLA	Ordem de nascimento: outra X primeira	OR = 0,5 (0,3-0,9)
Dockerty et al., 2001	Inglaterra	CC	LLA	Paridade ≥ 5	OR = 0,52 (0,34-0,80)
	País Gales				
Rudant et al., 2010	França	CC	LLA	Paridade ≥ 4 X 1	OR = 0,5 (0,3-0,8)
Urayama et al., 2011	Califórnia	CC	LLA	Ordem de nascimento ≥ 4 X 1	OR = 0,44 (0,21-0,92)
Associação positiva: aumento do risco associado com alta ordem de nascimento/ efeito protetor associado com menor ordem de nascimento					
Infante-Rivard et al., 2000a*	Quebec	CC	LLA	Ter um irmão mais velho ao diagnóstico	OR = 4,54 (2,27-9,07)
Shu et al., 2002a	EUA	CC	LLA	Ordem de nascimento ≥ 4 X 1	OR = 2,0 (1,3-3,0)
Reynolds et al., 2002	Califórnia	CC	LLA	Número prévio de filhos nascidos vivos ≥ 3 X 0	OR = 1,53 (1,00-2,34)
Jourdan da Silva et al., 2004	França	CC	LLA	Ordem de nascimento ≥ 4 X 1	OR = 2,0 (1,1-3,7)
Abdul Rahman et al., 2008	Malásia	CC	LA	Número de irmãos mais velhos <2 X ≥ 2	OR = 0,37 (0,22-0,64)
Efeito não significativo ou não associação					
Roman et al., 1994	Inglaterra	CC	LLA	Número de irmãos ≥ 2 X 0	OR = 0,8 (0,2-3,0)
Westergaard et al., 1997	Dinamarca	CO	LLA	Ordem de nascimento ≥ 4 X 1	RR = 0,72 (0,46-1,13)
Petridou et al., 1997	Grécia	CC	LI	Risco diminuiu com elevação da ordem de nascimento	OR = 0,74 (0,48-1,15)
Schuz et al., 1999a	Alemanha	CC	LLA comum	Primogênito (sim X não)	OR = 1,1 (1,0-1,4)
Mckinney et al., 1999	Escócia	CC	LLA	Paridade (0 X ≥ 1)	OR = 0,81 (0,52-1,25)
			LI		OR = 0,82 (0,55-1,23)
Neglia et al., 2000	EUA	CC	LLA	Número de irmãos mais velhos ≥ 2 X 0	OR = 1,05 (0,88-1,26)
Perrilat et al., 2002a	França	CC	LLA	Ordem de nascimento ≥ 4 X 1	OR = 1,4 (0,7-2,8)
Murray et al., 2002	Irlanda	CO	LLA	Primeiro filho (sim X não)	RR = 0,98 (0,71-1,36)
Okcu et al., 2002	Texas	CC	LLA	Paridade ≥ 5 X 0	OR = 1,0 (0,1-7,8)
			LI		OR = 0,5 (0,1-4,3)
Gilham et al., 2005	Reino Unido	CC	LLA	Número de irmãos mais velhos ≥ 3 X 0	OR = 0,99 (0,74-1,30)
Kamper-Jorgensen et al., 2008	Dinamarca	CC	LLA	Número de irmãos mais velhos > 2 X 0	RR = 0,93 (0,72-1,19)

* Estudo listado mais de uma vez na tabela; CC: Estudo caso-controle; CO: Estudo de coorte; LI: Leucemia infantil; LLA: Leucemia linfocítica aguda; LA: Leucemia Aguda; LLA comum: Leucemia linfocítica aguda comum; RR: Risco relativo; OR: Odds ratio; IC 95%: Intervalo com 95% de confiança

9.5. ANEXO 5 – ALEITAMENTO MATERNO E RISCO DE LEUCEMIA INFANTIL

Anexo 5 - Aleitamento materno e risco de leucemia infantil

Referência	Lugar	Desenho do estudo	Tipo de leucemia	Tempo de aleitamento	Risco (IC 95%)
Associação negativa: efeito protetor associado com maior tempo de aleitamento/ aumento do risco associado com menor tempo de aleitamento					
Dockerty et al., 1999	Nova Zelândia	CC	LLA	> 1 ano	OR = 0,5 (p = 0,04)
Shu et al., 1999 ^a	EUA, Canadá, Austrália	CC	LLA	> 6 meses X 0	OR = 0,72 (0,60-0,87) p tend = 0,0034
Infante-Rivard et al., 2000 ^a	Quebec	CC	LLA	>3 meses X 0	OR = 0,67 (0,47-0,94)
Bener et al., 2001	Emirados Árabes Unidos	CC	LLA	0-6 meses X > 6	OR = 2,47 (1,17-5,25)
Perrilat et al., 2002b	França	CC	LA	≥ 6 meses X 0	OR = 0,5 (0,2-0,9)
Bener et al., 2008	Catar	CC	LLA	0-6 meses X > 6	Meninos: OR = 3,1 (1,4-6,8) Meninas: OR = 2,2 (0,8-6,32)
Rudant et al., 2010	França	CC	LLA	≥ 6 meses X > 0	OR = 0,7 (0,5-1,0)
Efeito não significativo ou não associação					
Petridou et al., 1997	Grécia	CC	LI	Sim X não	OR = 0,85 (0,52-1,41)
Schuz et al., 1999 ^a	Alemanha	CC	LLA comum	2 - 6 meses X >6	OR = 1,2 (0,9-1,6)
UKCCS, 2001	Reino Unido	CC	LLA	≥ 7 meses X 0	OR = 0,89 (0,75-1,05)
Murray et al., 2002	Irlanda	CO	LLA	Não X sim	RR = 0,98 (0,68-1,42)
Chan et al., 2002	Hong Kong	CC	LLA comum	≥ 6 meses (sim X não)	OR = 0,21 (0,03-1,76)
Lancashire & Sorahan, 2003	Reino unido	CC	LLA	Sim X nunca	OR = 1,04 (0,86-1,26)
			LI		OR = 1,05 (0,89-1,23)
Jourdan-da-Silva et al., 2004	França	CC	LLA	Sim X não	OR = 1,1 (0,9-1,5)
Kwan et al., 2005	Califórnia	CC	LLA	Sim X nunca	OR = 0,99 (0,64-1,55)
Macarthur et al., 2008a	Canadá	CC	LLA	7-12 meses (sim X não)	OR = 1,02 (0,68-1,53)
			LI		OR = 1,00 (0,67-1,50)
Waly et al., 2011	Oman	CC	LLA	Não houve diferença em relação ao tempo de aleitamento entre os grupos	$\chi^2 = 3,816$ p = 0,282

CC: Estudo caso-controle; CO: Estudo de coorte; LI: Leucemia infantil; LLA: Leucemia linfocítica aguda; LA: Leucemia Aguda; LLA comum: Leucemia linfocítica aguda comum; RR: Risco relativo; OR: Odds ratio; IC 95%: Intervalo com 95% de confiança

9.6. ANEXO 6 – VACINAÇÃO E RISCO DE LEUCEMIA INFANTIL

Anexo 6 - Vacinação e risco de leucemia infantil

Referência	Lugar	Desenho do estudo	Tipo de leucemia	Variável	Risco (IC 95%)
Associação negativa: efeito protetor associado com maior número de vacinas/ aumento do risco associado com menor número de vacinas					
Mckinney et al., 1987	Inglaterra	CC	LI	Imunização (sim X não)	RR = 0,2 (0,1-0,9)
Nishi & Miyake, 1989	Hokkaido (Japão)	CC	LLA	BCG	RR = 0,26 (0,09-0,78)
Groves et al., 1999	EUA	CC	LLA	<i>Haemophilus influenzae b</i>	RR = 0,57 (0,36-0,89)
Schuz et al., 1999a	Alemanha	CC	LLA comum	Imunização (0 – 3 vacinas X >6)	OR = 2,1 (1,5-2,9)
Dockerty et al., 1999	Nova Zelândia	CC	LI	Número de vacinas: 1 ou 2 X 0	OR = 0,26 (0,07-0,95)
Ma et al., 2005b	Califórnia	CC	LLA	<i>Haemophilus influenzae b</i>	OR = 0,81 (0,66-0,98)
			LI		OR = 0,81 (0,68-0,96)
Aumento do risco					
Buckley et al., 1994	EUA e Canadá	CC	LLA comum	Vacina contra sarampo, caxumba, rubéola	OR = 1,7 (p<0,01)
Efeito não significativo ou não associação					
Petridou et al., 1997	Grécia	CC	LI	BCG (sim X não)	OR = 1,44 (0,66-3,13)
Auvinen et al., 2000	Finlândia	CN	LLA	<i>Haemophilus influenzae b</i>	RR = 0,73 (0,45-1,18)
Mallol-Mesnard et al., 2007	França	CC	LLA	Hepatite B	OR = 1,0 (0,8-1,2)
Macarthur et al., 2008a	Canadá	CC	LLA	Caxumba: sim X não	OR = 0,86 (0,40-1,86)
			LI		OR = 0,83 (0,39-1,75)

CC: Estudo caso-controle; CN: Coorte de nascimento; LI: Leucemia infantil; LLA: Leucemia linfocítica aguda; LA: Leucemia Aguda; LLA comum: Leucemia linfocítica aguda comum; RR: Risco relativo; OR: Odds ratio; IC 95%: Intervalo com 95% de confiança

9.7. ANEXO 7: QUESTIONÁRIO DE DADOS GERAIS DO PROJETO LEUCEMIA INFANTIL

**..:PROJETO LEUCEMIA:
..:QUESTIONÁRIO DE CADASTRO:..**

Q01. Nº de Identificação:

Q02 Campo exclusivo da equipe de epidemiologia.

Meu nome é Nós estamos realizando um estudo com a finalidade de esclarecer se determinadas características, hábitos ou fatores ambientais, particularmente radiações não-ionizantes, têm relação com algumas doenças, particularmente leucemias. Eu farei várias perguntas relacionadas ao seu filho(a) cujas respostas serão registradas neste formulário. De dizer que tudo que o(a) senhor(a) responder na entrevista será estritamente confidencial e as informações colhidas das inúmeras pessoas que irão participar do estudo serão usadas apenas em relatos científicos, sem nenhuma identificação pessoal.

Os possíveis benefícios desse estudo dependem de respostas mais reais (verdadeiras, sinceras) possíveis. Por favor pergunte se não entender o significado de alguma questão. A qualquer momento o(a) senhor(a) pode se recusar a continuar entrevista ou a responder perguntas específicas. Além do questionário, o estudo inclui medições de campos eletromagnéticos na casa da criança. O equipamento que será utilizado para essa medição não traz nenhum risco para a saúde das pessoas na casa.

Participação do estudo? ☐ Aceita ☐ Recusa

Podemos começar? O(A) Sr(a) poderia assinar o consentimento para a pesquisa?

..:SE RECUSA, PREENCHER OS SEGUINTE CAMPOS:..

Data da Entrevista: dd/mm/aaaa

Data de Nascimento: dd/mm/aaaa

Idade: (anos) - campo calculado automaticamente.

Sexo: ☐ Feminino ☐ Masculino

Raça: ☐ Branco ☐ Mulato ☐ Negro ☐ Oriental ☐ Índio ☐ Outra:

Hospital:

Diagnóstico principal: ☐ Controle ☐ Caso

CID-10: Descrição(CID10):

Entrevistador:

..:SE ACEITA, PREENCHER OS BLOCOS A SEGUIR:..

..:BLOCO A - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DA CRIANÇA:..

Q03. Nome da criança:

Q04. Endereço - N°

Q05. Bairro:

Q06/07/08. Cidade: UF da cidade:

Q09. Cep: 00000-000

Q10/11. Telefone: (DDD)- 0000-0000 Q12.Obs:

Q13/14. Celular: (DDD)- 0000-0000

::BLOCO B - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DA CRIANÇA:. (somente para casos)

Q15. Caso ☐ Leucemia Linfoblástica

Q16. N° prontuário/hospital:

Q17. Hospital:

Q18. Criança: ☐ Internada ☐ Ambulatorial

Q19. CID-10: Q20-Descrição(CID10):

::BLOCO C - INFORMAÇÕES GERAIS DA CRIANÇA:.

Q21. Data de Nascimento: dd/mm/aaaa

Q22. Idade: anos

Q23. Sexo: ☐ Feminino ☐ Masculino

Q24/25/26. Cidade onde

nasceu:

UF da cidade:

Pergunte ao entrevistado como ele/ela classifica racialmente a criança. Pergunte sobre a raça/origem dos avós. O entrevistador decide sobre classificação racial.

Q27. Raça: ☐ Branco ☐ Mulato ☐ Negro ☐ Oriental ☐ Índio ☐ Outra: Q28.

Q29. A criança já fez algum tratamento prévio para Leucemia ou algum outro tipo de câncer? (aplica-se somente para controles):

☐ Sim

☐ Não

☐ Não Sabe

Q30- A criança tem alguma alteração genética? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não Sabe

Q31- Se "Sim", qual? ☐ Síndrome de Down ☐ Anemia Fanconi ☐ Síndrome Wiscot-Aldrich ☐ Outra

Q32- Qual?

::BLOCO D - ENTREVISTADOR E ENTREVISTADO::

Q33. Entrevistador:

A ENTREVISTA SERÁ CONDUZIDA PREFERENCIALMENTE COM A MÃE DA CRIANÇA. ALTERNATIVAMENTE COM O PAI OU OUTRA PESSOA RESPONSÁVEL.

Q34. A pessoa entrevistada é:

☐ Mãe

☐ Pai

☐ Outro: Q35.

Q36- Nome da mãe:

Q37. Data da Entrevista:

dd/mm/aaaa

Q38. Início da Entrevista:

hh:mm

::BLOCO E - HISTÓRIA DE MORADIA DA CRIANÇA::

Q39. A criança sempre residiu no mesmo domicílio?

☐ Sim

☐ Não

☐ Não sabe

(Se **sim** ou **não sabe**, vá para Bloco F):

Q40. Se não, quantos domicílios diferentes a criança morou considerando o atual?

OBS: Favor incluir as informações dos domicílios anteriores (endereço completo) que a criança esteve no quadro definido abaixo.

	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7
T1	De (mm/aaaa)	Até (mm/aaaa)	Idade da criança no início	Idade da criança na saída	Endereço, N°	Cidade	Estado
L1							
L2							
L3							
L4							
L5							

Ln	T1_LnC1	T1_LnC2	T1_LnC3	T1_LnC4	T1_LnC5	T1_LnC6	T1_LnC7

::BLOCO F - CARACTERIZAÇÃO SOCIAL E ECONÔMICA ::

Q41. Quantos cômodos são usados como dormitórios na casa que reside a criança?

Q42. Quantas pessoas dormem habitualmente na casa?

Q43. O(A) sr(a) estudou em escola? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não Sabe (Se *não ou não sabe*, vá para Bloco G)

Q44. Quantos anos o sr(a) freqüentou a escola? (anos)

::BLOCO G - HISTÓRICO DE CÂNCER NA FAMÍLIA DA CRIANÇA:

Q45. Quantos irmão(s) têm a criança?

Q46. Quantas irmã(s) têm a criança?

OBS: Favor incluir as informações do histórico familiar no quadro abaixo. Coloque os números e letras correspondentes aos campos nos quadros em branco da tabela de acordo com os seguintes códigos:

Tipo de familiar : 01: Mãe 02: Pai 03: Irmão 04: Irmã

Vivo/Morto : V: Vivo M: Morto:

Câncer : S: Sim N: Não I: Ignorado

Tabagismo : S: Sim N: Não I: Ignorado

	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7
T2	Tipo de familiar	Vivo/Morto	Idade atual ou da morte	Câncer	Tipo de tumor (CID-10)	Idade no diagnóstico	Tabagista
L1							
L2							
L3							
L4							
L5							
L6							
L7							
L8							
L9							
L10							
L11							
L12							
L13							
L14							
L15							
L16							
L17							
L18							

L19							
L20							
Ln	T2_LnC1	T2_LnC2	T2_LnC3	T2_LnC4	T2_LnC5	T2_LnC6	T2_LnC7

::BLOCO H - BERÇÁRIO, CRECHE E INFECÇÕES VIRAIS ::

Q47. A criança freqüenta ou freqüentou berçários e/ou creches? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não Sabe

(Se **Não ou Não Sabe**, vá para Q45):

Q48. Quanto tempo a criança freqüenta ou freqüentou berçários e/ou creches?

anos Q49. meses (obs: menos de 1 mês colocar zero)

Q50. A criança costuma ou costumou ter gripe e/ou resfriado? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não Sabe

(Se **Não ou Não Sabe**, vá para Q47):

Q51. Com qual freqüência(gripe e/ou resfriado)? ☐ Raramente ☐ Às vezes ☐ Frequentement

Q52. A criança costuma ou costumou ter dor de ouvido? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não Sabe

(Se **Não ou Não Sabe**, vá para Q49):

Q53. Com qual freqüência(dor de ouvido)? ☐ Raramente ☐ Às vezes ☐ Frequentemente

Q54-Ocorreu episódios de corrimento de pus no ouvido? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não Sabe

(Se **Não ou Não Sabe**, vá Bloco I):

Q55-Com qual freqüência(pus no ouvido)? ☐ Raramente ☐ Às vezes ☐ Frequentemente

::BLOCO I - INFORMAÇÕES SOBRE OCUPAÇÃO DA MÃE::

OBSERVAÇÃO : As perguntas a seguir somente serão feitas para obter informações sobre a mãe. Somente serão aplicadas se a mãe for a própria entrevistada.

Q56. Data de nascimento da mãe: dd/mm/aaaa

Q57. Idade da mãe: anos

Q58_59. Qual a profissão da mãe da criança? (aquela que exerceu por mais tempo):

Q60. Por quanto tempo exerceu esta profissão? anos (Se menos de 1 ano codifique como 00)

Q61. A mãe da criança trabalhou ou trabalha na agricultura? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não Sabe

(Se *Não ou Não Sabe*, vá para BLOCO J)

Q62. Por quanto tempo? anos (Se menos de 1 ano codifique como 00)

Q63. Durante o período de trabalho na agricultura a mãe da criança utilizava agrotóxicos (pesticidas, venenos para matar plantas ou insetos)? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não Sabe

(Se *Não ou Não Sabe*, vá para BLOCO J)

Se Sim, em média quantas vezes a mãe da criança fazia a aplicação?

Q64. Nº de vezes: - Q65. ☐ Por dia ☐ Por semana ☐ Por mês ☐ Por ano

Q66. O uso de agrotóxicos foi feito durante o período de gravidez do(a) _____ (nome da

criança): ☐ Sim ☐ Não ☐ Não Sabe

Q67. Se Sim, em que período? ☐ 0-3 meses ☐ 4-6 meses ☐ 7-9 meses ☐ Durante toda a gravidez

::BLOCO J - HISTÓRIA DE TABAGISMO DA MÃE::

OBSERVAÇÃO : As perguntas a seguir somente serão feitas para obter informações sobre a mãe. Somente serão aplicadas se a mãe for a própria entrevistada.

Q68. A Sra fuma ou já fumou em média 1 cigarro, charuto ou cachimbo, diariamente, pelo menos por 1 ano?

(se parou de fumar há menos de 12 meses assinalar sim, ainda fuma)

☐ Sim, ainda fuma ☐ Nunca fumou ☐ Somente no passado ☐ Não sabe

(Se for **Nunca fumou ou Não Sabe**, vá para Bloco L)

Q69. Durante o período da gravidez do(a) _____ (nome da criança) a Sra continuou fumando: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

Gostaríamos que a Sra descrevesse os períodos de sua vida em que fumou cigarro, charuto ou cachimbo, as quantidades que fumou e outros detalhes. Por favor, tente lembrar as mudanças mais importantes quanto à quantidade e tipo de cigarro. Ignore as mudanças que ocorreram por períodos curtos(menos de 1 ano).

Nota para o entrevistador: Evite a superposição de anos para consumo do mesmo tipo de cigarro, por exemplo: utilize 30-40, 41-45 ao invés de 30-40, 40-45.

OBS: Seguem as opções de preenchimento : Coloque os números correspondentes aos campos nos quadros em branco da tabela de acordo com os seguintes códigos.

Tipo de Tabaco : 01:Cigarro 02:Charuto 03:Cachimbo 04:Cigarro de palha

Que tipo de tabaco a Sra fuma ou já fumou?

	C1	C2	C3	C4
T3	Tipo de Tabaco	Idade de Início	Idade atual ou que parou	Nº por Dia
L1				
L2				
L3				
L4				
L5				
Ln	T3_LnC1	T3_LnC2	T3_LnC3	T3_LnC4

::BLOCO L - HÁBITOS DE BEBIDA DA MÃE::

OBSERVAÇÃO : As perguntas a seguir somente serão feitas para obter informações sobre a mãe. Somente serão aplicadas se a mãe for a própria entrevistada.

Q70. A Sra já tomou (ingeriu) bebidas alcoólicas pelo menos 1 vez por mês?

(se parou nos últimos 12 meses, assinalar sim ainda bebe)

☐ Sim, ainda bebe ☐ Nunca ☐ Só no passado ☐ Não sabe

(Se for **Nunca ou Não Sabe**, vá para Bloco M)

Q71. Quando a Sra costuma beber(ou bebia)?

☐ Nas refeições ☐ Entre as refeições ☐ Aos finais de semana ☐ Em todas situações anteriores ☐ Não sabe

Q72. Durante o período da gravidez do(a) _____ (nome da criança) a Sra continuou tomando bebidas alcoólicas: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

Descreva os períodos de sua vida durante os quais tomou bebidas alcoólicas. Por favor, tente resumir as mudanças mais importantes em sua vida em relação a quantidade e tipo de bebida. Ignore quaisquer mudanças ocorridas durante curtos períodos de tempo (menos de 1 ano) ou bebidas consumidas ocasionalmente.

NOTA PARA O ENTREVISTADOR: Evite a superposição de anos de consumo de uma mesma bebida, por exemplo: utilize 30-40,41-45 ao invés de 30-40,40-45. perguntar separadamente para cada bebida.

OBS: Seguem as opções de preenchimento : Coloque os números correspondentes aos campos nos quadros em branco da tabela, de acordo com os seguintes códigos:

Bebida: 01:Vinho 02:Cerveja 03:Destilados (uísque, conhaque, cachaça e vodca)

Unidade: 01:Copo pequeno -50ml 02:Copo médio -100ml 03: Copo grande -250ml

04:1/2 Garrafa pequena ou lata- 330ml 05:Garrafa 700-750ml 06:Garrafa - 1L

Por : 01:Dia 02:Semana 03:Mês

	C1	C2	C3	C4	C5	C6
T4	Bebida	Idade de início	Idade atual ou que Parou	Unidade	Unidade Consumidas	Por
L1						
L2						
L3						
L4						
L5						
Ln	T4_LnC1	T4_LnC2	T4_LnC3	T4_LnC4	T4_LnC5	T4_LnC6

::BLOCO M - HISTÓRIA DE FERTILIZAÇÃO IN VITRO, EXPOSIÇÃO A RAIOS-X E RADIOTERAPIA DA MÃE::

OBSERVAÇÃO : As perguntas a seguir somente serão feitas para obter informações sobre a mãe. Somente serão aplicadas se a mãe for a própria entrevistada.

Q73. Criança nasceu de fertilização in vitro ? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

Q74. Durante a gravidez do(a) _____ (nome da criança) a Sra necessitou submeter-se a exames de Raio- X ou tratamento com radioterapia? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

Q75. Se Sim, estes exames de tratamento ocorreram nos:

☐ 0 a 3 meses de gravidez ☐ 4 a 6 meses de gravidez ☐ 7 a 9 meses de gravidez ☐ Não se aplica

Q76. Término da Entrevista: hh:mm

AGRADEÇO A SUA PARTICIPAÇÃO NESTA PESQUISA

OBS:> Segue legenda das variáveis de controle usada no Banco de Dados:

Q77. Variável criada na base de dados para controlar quem não aceitou participar da pesquisa, quando for "NAO" e criança for Caso(LLA2,LLA3... LLA9) significa que houve recusa de participação do estudo e quando for Controle(LLA0 ou LLA9) significa que houve situações do tipo (recusa, mudança, ausência ou outras situações).

Q78. Variável criada na base de dados para controlar os Casos(LLA2,LLA3... LLA9) que foram visitados e que foram considerados válidos para análise(residentes e nascidos no Estado de São Paulo, nascidos a partir do ano de 2000, diagnosticados a partir de 2003 e confirmados que tiveram o diagnóstico da doença no local atual de moradia).

Q79. Variável criada na base de dados para controlar todas as situações encontradas durante as visitas dos casos e controles do estudo, quando definida com a palavra: "**Sucesso**", significa que o registro foi selecionado para análise final.

BLOCO – Animais Domésticos

1. Você possui ou já possuiu animais domésticos:

1. Sim
2. Não

2. Se sim, preencher o quadro abaixo:

		Desde quando	Até
1	A.Cachorro	____/____ (mês/ano)	____/____ (mês/ano)

	B. Cachorro	____/____ (mês/ano)	____/____ (mês/ano)
	C. Cachorro	____/____ (mês/ano)	____/____ (mês/ano)
2	A.Gato	____/____ (mês/ano)	____/____ (mês/ano)
	B. Gato	____/____ (mês/ano)	____/____ (mês/ano)
	C. Gato	____/____ (mês/ano)	____/____ (mês/ano)
3	A.Pássaro	____/____ (mês/ano)	____/____ (mês/ano)
	B. Pássaro	____/____ (mês/ano)	____/____ (mês/ano)
	C. Pássaro	____/____ (mês/ano)	____/____ (mês/ano)
4	A.Outro. Especificar: _____	____/____ (mês/ano)	____/____ (mês/ano)
	B.Outro. Especificar: _____	____/____ (mês/ano)	____/____ (mês/ano)
	C.Outro. Especificar: _____	____/____ (mês/ano)	____/____ (mês/ano)
	D.Outro. Especificar: _____	____/____ (mês/ano)	____/____ (mês/ano)
	E.Outro. Especificar: _____	____/____ (mês/ano)	____/____ (mês/ano)
	F.Outro. Especificar: _____	____/____ (mês/ano)	____/____ (mês/ano)

9.8. ANEXO 8: FORMULÁRIO DE DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DO PROJETO LEUCEMIA INFANTIL

PROJETO LEUCEMIA:.
.:FORMULÁRIO DE DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS:.

Q0 - N° de Identificação: Nome da Criança:

::.Dados Clínicos e Laboratoriais ao Diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda

IDENTIFICAÇÃO

Q01 -Data do
 início do dd/mm/aaaa
 tratamento:

Q02 -Data do
 diagnóstico: dd/mm/aaaa

Q03 -Grupo
 de risco: ☐ alto risco ☐ risco intermediário ☐ baixo risco

Q04 -Peso ao
 diagnóstico: kg

Q05 -Estatura
 ao cm
 diagnóstico:

ÓRGÃOS ACOMETIDOS

Q06 -
 Testículo: ☐ Sim ☐ Não

Q07 -SNC: ☐ Sim ☐ Não

Q08 -Outros
(especificar):

RESULTADO DO HEMOGRAMA DO D0

Q09 -

Leucócitos/
 $\times 10^3 \text{mm}^3$:

Q10 -Blastos: % Q11 - $\times 10^3 \text{mm}^3$

Q12 -

Plaquetas/
 $\times 10^3 \text{mm}^3$:

CITOQUÍMICAS

Q13 -PAS: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

Q14 -Pero: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

Q15 -Sudan: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

Q16 -Fosf. ácida: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

IMUNOFENOTIPAGEM

Q17 - ☐ Material enviado (Se Material enviado, responda aos itens ao lado:) Q18 -
☐ Citometria de fluxo ☐ Lâmina ☐ Citometria de fluxo e Lâmina

☐ Material não enviado

Q19 - Laboratório de referência:

Q20 - Calla:	☐ Positivo	☐ Negativo	☐ Não realizada
Q21 - CD2:	☐ Positivo	☐ Negativo	☐ Não realizada
Q22 - CD3:	☐ Positivo	☐ Negativo	☐ Não realizada
Q23 - CD5:	☐ Positivo	☐ Negativo	☐ Não realizada
Q24 - CD7:	☐ Positivo	☐ Negativo	☐ Não realizada
Q25 - CD13:	☐ Positivo	☐ Negativo	☐ Não realizada
Q26 - CD19:	☐ Positivo	☐ Negativo	☐ Não realizada
Q27 - CD20:	☐ Positivo	☐ Negativo	☐ Não realizada
Q28 - CD22:	☐ Positivo	☐ Negativo	☐ Não realizada
Q29 - CD33:	☐ Positivo	☐ Negativo	☐ Não realizada
Q30 - CD34:	☐ Positivo	☐ Negativo	☐ Não realizada
Q31 - SIGM:	☐ Positivo	☐ Negativo	☐ Não realizada
Q32 - CIGM:	☐ Positivo	☐ Negativo	☐ Não realizada
Q33 - cCD3:	☐ Positivo	☐ Negativo	☐ Não realizada

Q34 - Ia (HLADR): ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

T1 C1

C2

L1 - ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

L2 - ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

L3 - ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

L4 - ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

L5 - ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

T1_LnC1

T1_LnC2

ÍNDICE DE DNA

Q35 - ☐ Realizada - Q36- ☐ Não realizada

CITOGENÉTICA

Q37 - ☐ Realizada (Se Realizada, responda:) Q38 - Cromossomo Ph:

☐ Positivo ☐ Negativo

☐ Não realizada

Q39 - Outras
translocações
encontradas:

Q40 - Cariótipo
composto:

BIOLOGIA MOLECULAR

Q41 - ☐ Realizada ☐ Não realizada (Se Realizada, responda aos itens abaixo:)

Q42 - t (9;22)
(q34;q11): ☐ Positivo ☐ Negativo

Q43 - t (4;11)
(q21;q23): ☐ Positivo ☐ Negativo

Q44 - t (1;19)
(q23;q13): ☐ Positivo ☐ Negativo

Q45 - t (12;21): ☐ Positivo ☐ Negativo

Q46 - Outros:

Q47 - Óbito? ☐ Sim ☐ Não - Se "Sim", qual a data: Q48-

dd/mm/aaaa

9.9. ANEXO 9: PARECER DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA DA FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Faculdade de Saúde Pública
Universidade de São Paulo

OF.COEP/050/11

17 de janeiro de 2011.

Prezada pesquisadora e orientador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, em sua **1ª/11 Sessão Extraordinária**, realizada em **14/1/2011**, analisou, de acordo com a Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, o protocolo de pesquisa n.º 2199, intitulado "**CARACTERÍSTICAS INFANTIS E MATERNAS ASSOCIADAS À LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA EM CRIANÇAS**", do **grupo III**, sob responsabilidade da pesquisadora **Raquel da Rocha Paiva Maia** e orientação do Professor **Victor Wunsch Filho**, considerando-o **APROVAÇÃO**.

Cabe lembrar que, de acordo com a Res. CNS 196/96, são deveres do(a) pesquisador(a): **1)** Comunicar de imediato qualquer alteração no projeto e aguardar manifestação deste Comitê de Ética em Pesquisa para dar continuidade à pesquisa; **2)** Manter sob sua guarda e em local seguro, pelo prazo de 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo COEP, no caso eventual auditoria; **3)** Comunicar formalmente a este Comitê quando houver o encerramento da pesquisa; **4)** Elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **5)** Justificar perante o COEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Claudio Leone

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa - FSP/USP

Ilmo. Sr.
Prof. Dr. **Victor Wunsch Filho**
Departamento de Epidemiologia
Faculdade de Saúde Pública da USP

9.10. ANEXO 10: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E
ESCLARECIDO

ESTUDO CAMPOS ELETROMAGNÉTICOS E LEUCEMIA
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DA CRIANÇA E RESPONSÁVEL LEGAL

1. Nome da criança:.....
 Sexo: M..... F..... Data de nascimento:...../...../.....
 Endereço:.....
 Bairro:..... Cidade:..... CEP:
2. Responsável legal:.....
 Natureza (grau de parentesco, tutor, curador, etc.):.....
 Documento de identidade:..... Sexo: M..... F.....
 Data de nascimento:...../...../.....
 Telefone: (.....)
 Celular: (.....)

II. DADOS SOBRE A PESQUISA

1. Título da pesquisa: Campos eletromagnéticos de baixa frequência e leucemia linfocítica aguda em crianças no Estado de São Paulo
2. Pesquisador responsável:
 Victor Wünsch Filho, CREMESP 28777, Professor Titular, Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da USP.
3. Avaliação do risco de participação da pesquisa:
 Os procedimentos específicos para o levantamento de dados dessa pesquisa não implicam em danos imediatos ou tardios para o participante. Não há coleta de sangue para fins dos objetivos da pesquisa e as medições de campos eletromagnéticos não representam níveis adicionais de exposição a esses campos eletromagnéticos em relação aos já existentes.
4. Duração da pesquisa: Janeiro de 2006 a dezembro de 2008

III. EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR À MÃE, PAI OU RESPONSÁVEL LEGAL PELA CRIANÇA SOBRE A PESQUISA

Nós estamos realizando um estudo com a finalidade de esclarecer se determinadas características, hábitos ou fatores ambientais, particularmente radiações não-ionizantes têm relação com leucemias. Eu farei várias perguntas relacionadas ao seu filho(a)..... cujas respostas serão registradas neste formulário. Devo dizer que tudo o que o(a) senhor(a) responder na entrevista será estritamente confidencial e as informações colhidas das inúmeras pessoas que irão participar do estudo serão usadas apenas em relatos científicos, sem nenhuma identificação pessoal.

Os possíveis benefícios desse estudo dependem de respostas mais reais (verdadeiras, sinceras) possíveis. Por favor, pergunte se não entender o significado de alguma questão. A qualquer momento o(a) senhor(a) pode se recusar a continuar a entrevista ou a responder perguntas específicas. Além do questionário, o estudo inclui medições de campos eletromagnéticos na sua casa. O equipamento que será utilizado para essa medição não traz nenhum risco para a saúde das pessoas na casa.

A sua participação na pesquisa inclui: (a) responder a perguntas de um questionário; (b) permitir a medição de campos eletromagnéticos em sua casa, o aparelho (dosímetro) será mantido 24 hs na sua casa. Esclarecemos que os procedimentos de medição não acarretarão nenhum desconforto para o(a) senhor(a) ou sua família.

IV. ESCLARECIMENTOS SOBRE GARANTIAS AO PARTICIPANTE DA PESQUISA

Todas as informações prestadas durante a entrevista serão de caráter confidencial e as informações colhidas serão utilizadas somente para fins científicos descritos no protocolo desta pesquisa, sem qualquer identificação pessoal.

Qualquer provável benefício do estudo para o bem-estar da população depende da exatidão de suas respostas. Portanto, se o(a) senhor(a) não entender alguma das questões, por favor solicite todos os esclarecimentos que julgar necessário sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa ou qualquer outra dúvida.

O(A) senhor(a) tem a liberdade de não participar do estudo e retirar seu consentimento a qualquer momento, deixando de participar do estudo, sem qualquer prejuízo.

V. NOME, ENDEREÇO E TELEFONES DO RESPONSÁVEL PELA PESQUISA PARA CONTATO EM CASO DE ESCLARECIMENTOS NECESSÁRIOS:

Prof. Victor Wunsch Filho, CREMESP 28777

Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública da USP

Endereço: Av. Dr. Arnaldo 715, 1º andar, sala 10. CEP 01246-904, São Paulo, SP

Telefone: (011) 3066-7764; Celular: (011) 9249-6551; Fax: (011) 3081-2108

Declaro que, após conveniente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que foi explicado, consinto em participar do presente protocolo de pesquisa:

.....,/...../.....
(Cidade) (dia/mês/ano)

.....
(Assinatura da mãe, pai ou responsável legal pela criança)

.....
(Nome e assinatura do entrevistador)