



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA

KAIO MOTA RIBEIRO

**Epidemiologia das leucemias agudas e crônicas no Brasil,
1990-2021**

Goiânia
2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA
DISPONIBILIZAR
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES**

E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de
responsabilidade

exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação Tese Outro*: _____

*No caso de mestrado/doutorado profissional, indique o formato do Trabalho de Conclusão de Curso, permitido no documento de área, correspondente ao programa de pós-graduação, orientado pela legislação vigente da CAPES.

Exemplos: Estudo de caso ou Revisão sistemática ou outros formatos.

2. Nome completo do autor

KAIO MOTA RIBEIRO

3. Título do trabalho

Epidemiologia das leucemias agudas e crônicas no Brasil, 1990-2021

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: **a)** consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);
b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.

O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.



Documento assinado eletronicamente por **Max Moura De Oliveira, Professor do Magistério Superior**, em 10/10/2024, às 10:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Termo de Ciência e de Autorização (TECA) 4805262 SEI 23070.043315/2024-07 /
pg.1



Documento assinado eletronicamente por **Kaio Mota Ribeiro, Discente**, em 10/10/2024, às 11:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufg.br/sei/controladorexterno.php?acao=documentoconferir&idorgaoacessoexterno=0>, informando o código verificador **4805262** e o código CRC **D480BF21**.

Referência: Processo nº 23070.043315/2024-07 SEI nº 4805262

KAIO MOTA RIBEIRO

**Epidemiologia das leucemias agudas e crônicas no Brasil,
1990-2021**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Mestre em Medicina Tropical e Saúde Pública, na área de concentração em Ciências Básicas e Aplicadas em Doenças Infectoparasitárias e Saúde Pública: Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Max Moura de Oliveira

Goiânia

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de
Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Ribeiro, Kaio Mota

Epidemiologia das leucemias agudas e crônicas no Brasil, 1990
2021 [manuscrito] / Kaio Mota Ribeiro. - 2024.
LVIII, 58 f.

Orientador: Prof. Dr. Max Moura de Oliveira.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto
de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Programa de Pós-Graduação em
Medicina Tropical e Saúde Pública, Goiânia, 2024.

Apêndice.

Inclui siglas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Câncer. 2. Epidemiologia. 3. Leucemias. 4. Saúde Pública. I.
Oliveira, Max Moura de, orient. II. Título.

CDU 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

ATA DA REUNIÃO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE KAIO MOTA RIBEIRO – Aos quatro dias do mês de setembro do ano de 2024 (04/09/2024), às 14h00min, reuniram-se os componentes da Banca Examinadora: Profs. Drs. **MAX MOURA DE OLIVEIRA** (IPTSP/UFG), **MARIA PAULA CURADO** (A.C.Camargo) e **GUILHERME AUGUSTO VELOSO** (UFF), para, sob a presidência do primeiro, e em sessão pública realizada por WEBCONFERÊNCIA, procederem à avaliação da defesa de dissertação intitulada: “**Epidemiologia das leucemias agudas e crônicas no Brasil, 1990-2021**”, em nível de **MESTRADO**, área de concentração em **CIÊNCIAS BÁSICAS E APLICADAS EM DOENÇAS INFECTOPARASITÁRIAS E SAÚDE PÚBLICA: EPIDEMIOLOGIA**, de autoria de **KAIO MOTA RIBEIRO**, discente do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, da Universidade Federal de Goiás. A sessão foi aberta pelo Orientador, Prof. Dr. **MAX MOURA DE OLIVEIRA**, que fez a apresentação formal dos membros da Banca e orientou o Candidato sobre como utilizar o tempo durante a apresentação de seu trabalho. A palavra a seguir, foi concedida ao autor da dissertação que, em 30 minutos procedeu à apresentação de seu trabalho. Terminada a apresentação, cada membro da Banca arguiu o Candidato, tendo-se adotado o sistema de diálogo sequencial. Terminada a fase de arguição, procedeu-se à avaliação da defesa. Tendo-se em vista o que consta na Resolução nº. 1481/2017 do Conselho de Ensino, Pesquisa, Extensão e Cultura (CEPEC), que regulamenta o Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública. A banca, em sessão secreta, expressou seu Julgamento, considerando o candidato **Aprovado** ou **Reprovado**:

Banca Examinadora	Aprovado / Reprovado
Prof. Dr. Max Moura de Oliveira	Aprovado
Profa. Dra. Maria Paula Curado	Aprovado
Prof. Dr. Guilherme Augusto Veloso	Aprovado

Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou o candidato **habilitado**, (**Habilitado** ou **não Habilitado**), cumprindo todos os requisitos para fins de obtenção do título de **MESTRE EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**, na área de concentração em **CIÊNCIAS BÁSICAS E APLICADAS EM DOENÇAS INFECTOPARASITÁRIAS E SAÚDE PÚBLICA: EPIDEMIOLOGIA**, 15 h e 30 min, a presidência da mesa encerrou esta sessão de defesa de dissertação e para constar eu, **HELOÍSA DE SOUSA VIEIRA**, secretária do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública lavrei a presente Ata que depois de lida e aprovada, será assinada pelos membros da Banca Examinadora.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **Max Moura De Oliveira, Professor do Magistério Superior**, em 04/09/2024, às 15:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Ata de Defesa de Dissertação 9 013 (4774401) SEI 23070.043315/2024-07 / pg. 1



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Augusto Veloso**, **Usuário Externo**, em 04/09/2024, às 15:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Paula Curado**, **Usuário Externo**, em 04/09/2024, às 15:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo= informando o código verificador **4774401** e o código CRC **.EFF1E7BD**

Referência: Processo nº 23070.043315/2024-07 SEI nº 4774401

Aos meus pais, que sempre me apoiaram em todos os momentos, especialmente nos mais delicados.

AGRADECIMENTOS

Há ciclos que se fecham como o pôr do sol, silenciosos e inevitáveis. Há ciclos que se encerram de forma dolorosa e repentina, mas é na dor que encontramos a força para nos reinventar e, ao final, descobrimos que o sofrimento foi o catalisador para a nossa transformação mais profunda. Ambos os encerramentos, silenciosos ou dolorosos, marcam o fim de uma era, o término de uma jornada. Mas assim como o sol sempre nasce novamente, cada fim traz consigo a promessa de um novo amanhecer. E é nesse recomeço que reside a beleza de encerrar um ciclo – é a chance de renascer, de florescer em novas direções.

Ao longo dessa jornada vivi momentos e passei por transformações que jamais imaginei. Na vida acadêmica, profissional e pessoal...

Eu sempre ouvi o discurso de Lady Gaga, em uma de suas premiações, como um exemplo de determinação, força, paciência e motivação:

“I promise you, if you steel your mind, if you work hard, if you don’t listen to rejection, you can achieve anything in life!”

Portanto, em meio a essas breves palavras e às memórias ao longo dessa caminhada, meus mais sinceros agradecimentos:

À Deus, pelas oportunidades, pela vida, pela força e pela coragem! *“Be brave, Kaio...”*

Aos meus pais, Luiza e Sebastião, as pessoas que mais me motivaram, que sempre estiveram ao meu lado e que nunca descreditaram do meu potencial. "Amo vocês!!!"

Aos meus avós, Antônia e José, por torcerem sempre por mim. "Obrigado por tudo."

À minha querida tia Luzia, por sempre vibrar a cada conquista minha. "Amo demais a senhora."

Ao meu querido irmão Thallison e à tia Elizangela, pelo acolhimento e por terem feito de Goiânia o meu lar. "Obrigado"

À minha melhor amiga, Mariana Póvoa, pela companhia, pelas longas conversas e por ter dividido comigo todos esses momentos. "Minhas xícaras de café pela manhã não são mais as mesmas sem você."

Ao meu orientador, Dr. Max, por ter acreditado em mim, por dividir seu conhecimento comigo, pelas frases de motivação e pela paciência ao longo dessa etapa. "Muito obrigado!"

À Dra. Mara Rubia, pelos conselhos e empenho em fazer com que eu não desistisse do meu sonho. "Estou construindo a minha história."

À Lila, à Maria Gabriela e toda a equipe do Saudavelmente, por todo o apoio ao longo desses anos. "Gratidão."

Aos meus colegas de laboratório, Sarah Brena, Carine de Castro, Laura Raniere, Lília Cristina e Kellen Christina, que deixavam a rotina mais leve e tranquila. "Eu consegui!!!"

Aos meus amigos, que não se envolveram diretamente no desenvolvimento desta dissertação, mas que foram essenciais em todo esse longo processo. "Obrigado por todos os momentos incríveis."

Aos professores e à Universidade Federal de Goiás por todo o conhecimento e crescimento durante essa etapa. "Gratidão."

Grato a todos que comigo estiveram ao longo desses vários meses. Os obstáculos se tornaram "mais superáveis" com todos vocês.

Thank you so much for everything! I have never been alone during this process.

SUMÁRIO

QUADROS, TABELAS, FIGURAS E ANEXOS.....	11
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS	12
RESUMO	13
ABSTRACT.....	15
1. INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2. JUSTIFICATIVA.....	32
3. OBJETIVOS	33
4. MÉTODOS	34
5. RESULTADOS.....	37
6. DISCUSSÃO	45
7. CONCLUSÕES	49
REFERÊNCIAS.....	50
APÊNDICES.....	57

QUADROS, TABELAS, FIGURAS E ANEXOS

FIGURAS

Figura 1. Diagrama da hematopoiese.....	Página 17
Figura 2 - Células normais e células leucêmicas.....	Página 20
Figura 3 - Taxas padronizadas de incidência e mortalidade por Leucemia Linfóide Aguda (LLA), por faixa etária e sexo. Brasil, 1990-2021.....	Página 38
Figura 4 - Taxas padronizadas de incidência e mortalidade por Leucemia Mieloide Aguda (LMA), por faixa etária e sexo. Brasil, 1990-2021.....	Página 40
Figura 5 - Taxas padronizadas de incidência e mortalidade por Leucemia Linfóide Crônica (LLC), por faixa etária e sexo. Brasil, 1990-2021.....	Página 42
Figura 6 - Taxas padronizadas de incidência e mortalidade por Leucemia Mieloide Crônica (LMC), por faixa etária e sexo. Brasil, 1990-2021.....	Página 44

TABELAS

Tabela 1 - Taxas padronizadas e percentual médio anual de mudança (AAPC) de incidência e mortalidade por Leucemia Linfóide Aguda (LLA), por faixa etária e sexo. Brasil, 1990-2021.....	Página 57
Tabela 2 - Taxas padronizadas e percentual médio anual de mudança (AAPC) de incidência e mortalidade por Leucemia Mieloide Aguda (LMA), por faixa etária e sexo. Brasil, 1990-2021.....	Página 57
Tabela 3 - Taxas padronizadas e percentual médio anual de mudança (AAPC) de incidência e mortalidade por Leucemia Linfóide Crônica (LLC), por faixa etária e sexo. Brasil, 1990-2021.....	Página 58
Tabela 4 - Taxas padronizadas e percentual médio anual de mudança (AAPC) de incidência e mortalidade por Leucemia Mieloide Crônica (LMC), por faixa etária e sexo. Brasil, 1990-2021.....	Página 58

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

AAPC - Average Annual Percentage of Change

ASMR - Age Standardized Mortality Rates

CAR-T - Chimeric antigen receptor T-cell

CID - Classificação Internacional de Doenças

DCNT - Doenças crônicas não transmissíveis

GLOBOCAN - Global Cancer Observatory

GBD - Global Burden of Disease

GBD21 - Global Burden of Disease Study 2021

HTLV - Human T-cell leukemia vírus

IHME - Institute for Health Metrics and Evaluation

IMC - Índice de Massa Corporal

INCA - Instituto Nacional de Câncer

MIR - Cancer mortality-to-incidence ratio

LLA - Leucemia linfóide aguda

LLC - Leucemia linfóide crônica

LMA - Leucemia mieloide aguda

LMC - Leucemia mieloide crônica

NCI - National Cancer Institute

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCDT - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

SEER - Surveillance, Epidemiology, and End Results

SIM - Sistema de Informações sobre Mortalidade

WHO - World Health Organization

RESUMO

Título: Epidemiologia das leucemias agudas e crônicas no Brasil, 1990-2021.

Introdução: As leucemias são neoplasias malignas que afetam a medula óssea, órgão responsável pela produção das células sanguíneas e de defesa, que se replicam desordenadamente e substituem as células normais e funcionais do organismo. A leucemia é o tipo de câncer mais comum entre os jovens de até 20 anos e no Brasil é 13º tipo de câncer mais frequente. **Objetivo:** Analisar a incidência e mortalidade de leucemias mieloide e linfóide aguda e crônica no Brasil. **Métodos:** Estudo ecológico, de série temporal das taxas de incidência e mortalidade de leucemias linfóide aguda (LLA), linfóide crônica (LLC), mieloide aguda (LMA) e mieloide crônica (LMC) com dados corrigidos e estimados pelo *Global Burden of Diseases Study 21* (GBD21) para o Brasil, por sexo e faixa etária, de 1990 a 2021. As taxas padronizadas por idade foram calculadas considerando a população padrão GBD19 e expressas por 100.000. As tendências foram analisadas pela mudança percentual média anual (AAPC, *Average Annual Percent Change*) e intervalo de confiança de 95%, por regressão de *Joinpoint*.

Resultados: Para LLA houve tendência de redução nas taxas analisadas; quanto a incidência as taxas foram de 1,16 (1990) e 1,01 (2021) em homens (AAPC de -0,50%; IC95% -0,7;-0,3) e 0,92 (1990) e 0,86 (2021) em mulheres (AAPC de -0,17% IC95% -0,35;0,0) para mortalidade, houve diminuição de 1,02 (1990) para 0,83 (2021), com AAPC de -0,63% (IC95% -0,76;-0,53) em mulheres. Para LMA, a taxa padronizada de incidência nos homens aumentou de 1,91 em 1990 para 2,13 em 2021, com um AAPC de 0,33% (IC95% 0,22;0,41), enquanto nas mulheres, a taxa passou de 1,66 para 1,68, com um AAPC de 0,03% (IC95% -0,08; 0,13). Quanto a mortalidade, a taxa padronizada de LMA nos homens aumentou de 1,89 (1990) para 2,16 (2021), com um AAPC de 0,47% (IC95% 0,37;0,56). Nas mulheres, a taxa aumentou de 1,65 para 1,84, com um AAPC de 0,44% (IC95% 0,32;0,57). Para LLC, a taxa padronizada de incidência nos homens aumentou de 0,63 em 1990 para 0,88 em 2021, com um AAPC de 1,25% (IC95% 1,0;1,5). Nas mulheres, a taxa subiu de 0,45 para 0,57, com um AAPC de 0,72% (IC95% 0,57;0,94). Quanto a mortalidade, a taxa padronizada por LLC nos homens aumentou de 0,59 em 1990 para 0,65 em 2021, com um AAPC de 0,49% (IC95% 0,25;0,74). Por outro lado, para LMC a taxa padronizada de incidência nos homens diminuiu de 1 em 1990 para 0,47 em 2021, com um AAPC de -2,34% (IC95% -

2,41;-2,28). Nas mulheres, a taxa caiu de 0,7 para 0,28, com um AAPC de -3,00% (IC95% -3,09;-2,9). A taxa padronizada de mortalidade por LMC nos homens diminuiu de 1,06 em 1990 para 0,57 em 2021, com um AAPC de -2,06% (IC95% -2,14;-1,98). Nas mulheres, a taxa caiu de 0,84 para 0,34, com um AAPC de -2,84% (IC95% -2,93;-2,73). **Conclusão:** No Brasil, houve aumento de incidência para LLC em ambos os sexos e aumento de mortalidade para o sexo masculino. LMA apresentou aumento de incidência para o sexo masculino e aumento de mortalidade para ambos os sexos. Houve redução de incidência para ambos os sexos em LLA e LMC; mortalidade de LLA apresentou diminuição para sexo feminino e LMC foi o único grupo em que houve diminuição para ambos os sexos; demais taxas apresentaram estabilidade. **Relevância e Impactos:** Esses achados corroboram com observado no mundo. Estudar essas neoplasias é fundamental para direcionar esforços, incentivos e investimentos em pesquisa e inovação em terapias direcionadas, além de traçar políticas de saúde pública para seu enfrentamento de neoplasias hematológicas.

Palavras-chave: Câncer; Epidemiologia; Leucemias; Saúde Pública.

ABSTRACT

Title: Epidemiology of Acute and Chronic Leukemias in Brazil, 1990-2021.

Introduction: Leukemias are malignant diseases that affect the bone marrow, the organ responsible for producing blood and immune cells, which replicate uncontrollably and replace the body's normal, functional cells. Leukemia is the most common type of cancer among young people up to 20 years old and is the 13th most frequent type of cancer in Brazil. **Objective:** To analyze the incidence and mortality of acute and chronic myeloid and lymphoid leukemias in Brazil. **Methods:** This is an ecological, time-series study of the incidence and mortality rates of acute lymphoid leukemia (ALL), chronic lymphoid leukemia (CLL), acute myeloid leukemia (AML), and chronic myeloid leukemia (CML) with data corrected and estimated by the Global Burden of Diseases Study 21 (GBD21) for Brazil, by sex and age group, from 1990 to 2021. Age-standardized rates were calculated considering the GBD standard population and expressed per 100,000. Trends were analyzed by the Average Annual Percent Change (AAPC) and a 95% confidence interval using *Joinpoint* regression. **Results:** For ALL, there was a decreasing trend in the analyzed rates; regarding incidence, the rates were 1.16 (1990) and 1.01 (2021) in men (AAPC of -0.50%; 95% CI -0.7;-0.3) and 0.92 (1990) and 0.86 (2021) in women (AAPC of -0.17% 95% CI -0.35;0.0). For mortality, there was a decrease from 1.02 (1990) to 0.83 (2021), with an AAPC of -0.63% (95% CI -0.76;-0.53) in women. For AML, the age-standardized incidence rate in men increased from 1.91 in 1990 to 2.13 in 2021, with an AAPC of 0.33% (95% CI 0.22;0.41), while in women, the rate increased from 1.66 to 1.68, with an AAPC of 0.03% (95% CI -0.08; 0.13). Regarding mortality, the age-standardized AML rate in men increased from 1.89 (1990) to 2.16 (2021), with an AAPC of 0.47% (95% CI 0.37;0.56). In women, the rate increased from 1.65 to 1.84, with an AAPC of 0.44% (95% CI 0.32;0.57). For CLL, the age-standardized incidence rate in men increased from 0.63 in 1990 to 0.88 in 2021, with an AAPC of 1.25% (95% CI 1.0;1.5). In women, the rate increased from 0.45 to 0.57, with an AAPC of 0.72% (95% CI 0.57;0.94). Regarding mortality, the age-standardized CLL rate in men increased from 0.59 in 1990 to 0.65 in 2021, with an AAPC of 0.49% (95% CI 0.25;0.74). On the other hand, for CML, the age-standardized incidence rate in men decreased from 1 in 1990 to 0.47 in 2021, with an AAPC of -2.34% (95% CI -2.41;-2.28). In women, the rate

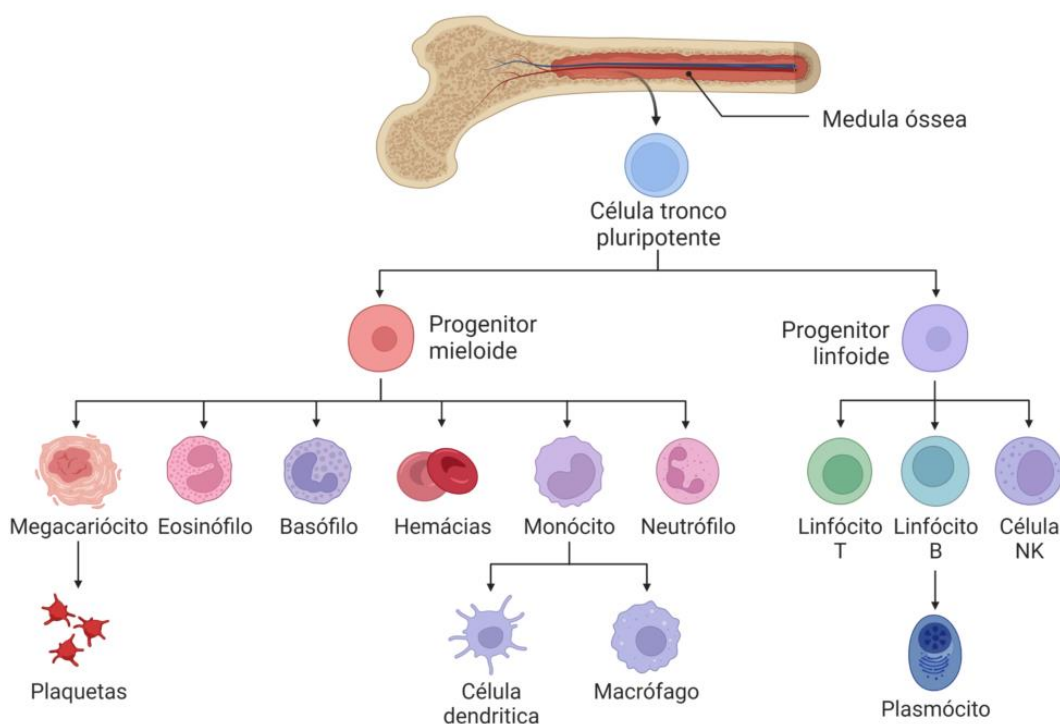
decreased from 0.7 to 0.28, with an AAPC of -3.00% (95% CI -3.09;-2.9). The age-standardized mortality rate for CML in men decreased from 1.06 in 1990 to 0.57 in 2021, with an AAPC of -2.06% (95% CI -2.14;-1.98). In women, the rate decreased from 0.84 to 0.34, with an AAPC of -2.84% (95% CI -2.93;-2.73). **Conclusion:** In Brazil, there was an increase in incidence for CLL in both sexes and an increase in mortality for men. AML showed an increase in incidence for men and an increase in mortality for both sexes. There was a decrease in incidence for both sexes in ALL and CML; ALL mortality decreased in women, and CML was the only group where mortality decreased for both sexes; other rates remained stable. **Relevance and impacts:** These findings are consistent with those observed worldwide. Studying these neoplasms is essential to direct efforts, incentives, and investments in research and innovation in targeted therapies, as well as to design public health policies to address hematological neoplasms.

Keywords: Cancer; Epidemiology; Leukemias; Public Health.

1. INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA

As leucemias são classificadas como doenças malignas que afetam as células do sangue e a medula óssea, órgão responsável pela produção das células sanguíneas e de defesa do organismo (figura 1). A principal característica das leucemias se dá pelo acúmulo de células imaturas e/ou disfuncionais na medula óssea, que se replicam desordenadamente e acabam, conseqüentemente, por substituir as células normais e funcionais do organismo, desencadeando sérios distúrbios fisiológicos no paciente (JULIUSSON; HOUGH, 2016).

Figura 1. Diagrama da hematopoiese.



Fonte: Traduzido e adaptado de *Icahn School of Medicine at Mount Sinai - Cardiovascular Research Institute* (2024).

As leucemias figuram entre a oitava e a décima-segunda posição entre os tipos de câncer com as maiores taxas de mortalidade do mundo, variando de acordo com o país analisado. Embora seja mais incidente em populações mais urbanizadas, afetam

todas as nações e populações do mundo independentemente do status sociodemográfico da região (MIRANDA-FILHO *et al.*, 2018).

O impacto das leucemias nos países subdesenvolvidos é ainda maior do que em países ricos, uma vez que o diagnóstico e tratamento são de alto custo e requerem infraestrutura médica, o que limita o acesso a toda a população (MUTUMA; WAKHUNGU; MUTAI, 2016). Foi observado que países com alto índice de desenvolvimento humano apresentam maior incidência de leucemias que, em parte está associada ao envelhecimento da população, mas também ao acesso ao diagnóstico uma vez que o sistema de saúde influencia diretamente nesses dados (BROWN *et al.*, 2014; MIRANDA-FILHO *et al.*, 2018).

Segundo estimativas do *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN), em 2020 as leucemias foram responsáveis por mais de 474 mil novos casos diagnosticados e mais de 311 mil mortes em todo o mundo. Na América do Sul, foram mais de 25 mil novos casos e mais de 18 mil mortes (SUNG *et al.*, 2021).

De acordo com o *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program* do *National Cancer Institute*, nos Estados Unidos são estimados 59.6 mil novos casos de leucemia para o ano de 2023, o que corresponde a 3% do total de novos casos de câncer diagnosticados no país americano. São esperadas mais 23.7 mil mortes para o mesmo ano, o que representa 3,9% de todos os casos de mortalidade por câncer no país (NCI, 2023).

No Brasil, estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) preveem aumento de novos casos de vários tipos de câncer devido às dimensões continentais do país, do envelhecimento e da heterogeneidade da população (SANTOS *et al.*, 2023). Para cada ano do triênio de 2023 a 2025 o INCA estima que haverá 11.540 novos casos de leucemias no Brasil, uma doença que acomete mais homens do que mulheres, sendo 6,250 em homens e 5.290 em mulheres. Os dados indicam um risco de 5,33 por 100 mil habitantes, o que corresponde a 5,90 novos casos em homens e 4,78 novos casos a cada 100 mil habitantes em mulheres (INCA, 2023).

Ao contrário de outros tipos de câncer, as leucemias não constituem tumores sólidos passíveis de detecção em exames de imagem, possuem várias classificações e subtipos de acordo com a célula progenitora, variando sua prevalência de acordo com a idade dos pacientes; sendo assim estas variáveis, tipo de leucemia e idade, são fatores cruciais para o prognóstico e tratamento da doença (JULIUSSON; HOUGH, 2016).

A origem das leucemias ainda é desconhecida, embora certas substâncias cancerígenas como o benzeno, agrotóxicos, formaldeídos; sucessivas exposições a substâncias radioativas, além de mutações genéticas sejam raramente associadas ao desenvolvimento da doença, ainda não há fundamentos concretos que comprovem essa associação (BISPO; PINHEIRO; KOBETZ, 2020). Outros fatores de risco também parecem estar associados, como tabagismo, histórico familiar, desordens genéticas como síndrome de Down e tratamento prévio de câncer (SAIDA, 2017; WANG *et al.*, 2015).

1.2 Classificação das leucemias

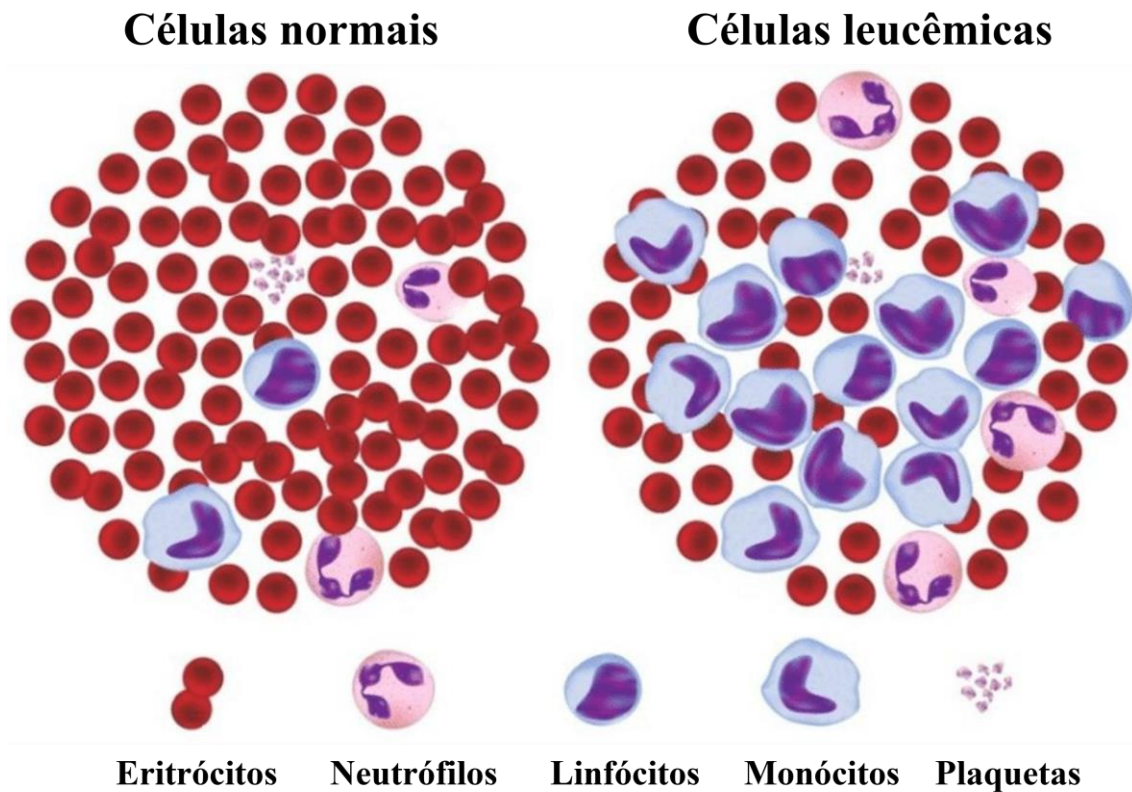
De acordo com a Sociedade Americana de Câncer (*American Cancer Society*, 2023), as leucemias se desenvolvem principalmente a partir de leucócitos, que são as células de defesa do organismo, mas podem se desenvolver a partir de outros tipos celulares. A sua classificação é complexa, pois se baseia na velocidade de progressão da doença, aguda (rápido crescimento) ou crônica (crescimento mais lento), na origem da célula precursora (mieloide ou linfoide) (BISPO; PINHEIRO; KOBETZ, 2020; LIM *et al.*, 2014) e segundo os fatores de risco (leucemias primárias e secundárias) (HOFFBRAND, 2013).

As leucemias primárias ocorrem em indivíduos que não desenvolveram nenhuma doença hematológica previamente e que não fizeram uso de quimioterápicos ao longo da vida. Enquanto nas leucemias secundárias, há histórico de doença hematológica pré-leucemia, como síndrome mielodisplásica e síndrome mieloproliferativa; assim como em condições em que houve tratamento prévio com quimioterápicos, como agentes alquilantes e inibidores da topoisomerase II (HOFFBRAND, 2013).

Quanto à origem celular, as leucemias são classificadas em linfoide, que afetam o tecido linfoide e linfático do organismo, responsáveis pelas células do sistema imunológico como linfócitos T e linfócitos B; e mieloide, um tipo de leucemia que afeta as células que dão origem as demais células sanguíneas como os eritrócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos, mastócitos e megacariócitos, afetando a produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (BISPO; PINHEIRO; KOBETZ,

2020; CHENNAMADHAVUNI *et al.*, 2023). Conforme observado na figura 2, há um desequilíbrio na produção das células sanguíneas, afetando várias linhagens celular.

Figura 2. Células normais e células leucêmicas.



Fonte: Traduzido e adaptado de DESHPANDE; GITE; ALUVALU (2020, p. 3).

A leucemia aguda possui rápida progressão, exigindo tratamento agressivo e assertivo. Apresenta principalmente células imaturas, denominadas de blastos, que se replicam rapidamente e, devido ao seu estágio de diferenciação, não conseguem exercer suas funções fisiológicas normais no organismo, ocasionando um prognóstico ruim ao paciente (HULEGÅRDH *et al.*, 2015). Devido à rápida proliferação celular, sua principal característica é o acúmulo de blastos na medula óssea e na corrente sanguínea, desenvolvendo supressão da hematopoese normal que resulta em pancitopenia (redução das três linhagens hematopoiéticas) (HOFFBRAND, 2013).

A leucemia linfóide aguda (LLA) é observada em pacientes que apresentam alterações nas células B e T imaturas, representando 80% dos casos diagnosticados em crianças (CHENNAMADHAVUNI *et al.*, 2023). O pico de incidência ocorre em criança de 1 a 4 anos de idade, mas cai drasticamente em declínio a partir dos 5 anos e

atinge menor incidência em indivíduos de 25 a 45 anos; conseqüentemente, 60% dos diagnósticos de LLA ocorre em indivíduos com idade inferior a 20 anos (HOWLADER *et al.*, 2017).

Ocorre geralmente em indivíduos saudáveis, uma vez que os fatores de risco, como susceptibilidade genética, são encontrados em apenas uma parte dos indivíduos afetados. É caracterizada por anomalias cromossômicas e alterações genéticas envolvidas na diferenciação e proliferação de células linfoides precursoras, sendo tais alterações determinantes no prognóstico dos pacientes (MALARD; MOHTY, 2020).

Leucemia mieloide aguda (LMA) pode apresentar manifestações agressivas a depender dos seus subtipos moleculares e prognóstico, pois se trata de uma doença complexa com variações clínicas e moleculares importantes. É o tipo mais comumente observado em adultos e sua incidência aumenta à medida que a população envelhece, aumentando significativamente após os 60 anos (MEDINGER *et al.*, 2019). Sua principal característica utilizada para diagnóstico é a presença de mais de 20% de mieloblastos, no sangue ou medula óssea, porém também pode ser diagnosticada por anormalidade genéticas específicas [t(8;21), inv(16) ou t(15;17)] (DONER *et al.*, 2017; PELCOVITS, NIROULA, 2020).

Por outro lado, a leucemia crônica possui dois extremos, podendo haver baixa ou excessiva produção de células sanguíneas. Neste grupo, há um perfil de células mais maduras, que se replicam e se acumulam de forma lenta e gradativa no organismo e, portanto, conseguem exercer suas funções fisiológicas por um período maior podendo, até mesmo, ser diagnosticado anos após o início da doença (HOFFBRAND, 2013).

Leucemia linfóide crônica (LLC) acomete principalmente pessoas com idade entre 60 e 70 anos. Pode apresentar progressão lenta, afetando a proliferação de células do tecido linfóide e, frequentemente, é assintomática nos estágios iniciais e apresenta sintomas em estágios mais avançados da doença. Nos países ocidentais, é a leucemia mais comum em adultos e, geralmente, apresenta longa sobrevida (CHIORAZZI *et al.*, 2021).

Leucemia mieloide crônica (LMC) se desenvolve a partir da translocação e fusão do cromossomo (BCR) 22 e cromossomo 9 (ABL1), resultando em desregulação de tirosina quinase (*tyrosine kinase*) no cromossomo 22, também denominado de cromossomo Philadelphia (Ph). É observada disfunção em granulócitos, principalmente em neutrófilos, basófilos e eosinófilos (CHENNAMADHAVUNI *et al.*, 2023).

Portanto, os principais tipos de leucemias são: leucemia linfóide aguda (*Acute lymphocytic leukemia* - LLA), mais prevalente em crianças pequenas entre 2 e 5 anos; leucemia mieloide aguda (*Acute myelogenous leukemia* - LMA) é o tipo mais diagnosticado em adultos e o tipo mais agressivo; leucemia linfóide crônica (*Chronic lymphocytic leukemia* - LLC), que pode passar despercebida por anos sem diagnóstico ou tratamento e, portanto, é o tipo crônico mais prevalente em adultos; e a leucemia mieloide crônica (*Chronic myelogenous leukemia* - LMC) que pode apresentar nenhum ou poucos sintomas durante meses ou anos antes da fase de alta replicação celular. Entre os outros tipos menos frequentes, se encontram as síndromes mielodisplásicas e distúrbios mieloproliferativos (CHENNAMADHAVUNI *et al.*, 2023; RODRIGUEZ-ABREU; BORDONI; ZUCCA, 2007).

Com os avanços na pesquisa e o desenvolvimento de novas terapias inovadoras, tais como imunoterapia, terapia com células CAR-T (*chimeric antigen receptor T-cell*) com receptor de antígeno quimérico, inibidores mutacionais direcionados e agentes que induzem apoptose (WINER, STONE, 2019; ÖZGÜR, EŞKAZAN, 2020), está sendo observada diminuição da mortalidade por leucemias. Entretanto, esse grupo de doenças que ainda possui causas desconhecidas, afeta todas as populações do mundo, desde crianças a idosos, e se tornou um problema de saúde pública pois desencadeia incapacidade, fardo pessoal e familiar, mortes prematuras, além da toxicidade financeira (LIN *et al.*, 2021).

1.3 Fatores de risco

Vários fatores de riscos genéticos e ambientais já foram associados ao desenvolvimento de leucemia. A exposição à radiação ionizante, por exemplo, aumenta as chances de desenvolver múltiplos tipos de leucemias. As pessoas que já foram submetidas a quimioterapia, particularmente as que fizeram uso de agentes alcalantes ou inibidores de topoisomerase II, também apresentam maiores chances de desenvolverem esse tipo de câncer, principalmente leucemias agudas (MIRANDA-FILHO *et al.*, 2018; BISPO *et al.*, 2020); enquanto a exposição ao benzeno aumenta as chances de desenvolver leucemia mieloide aguda (SNYDER, 2012).

O histórico familiar de desenvolvimento de câncer hematológico também aumenta o risco de desenvolvimento de algum subtipo de leucemia (FRIEDMAN *et al.*,

2010). Certas infecções virais, como por HTLV (*human T-cell leukemia vírus*) e Epstein barr vírus, já foram descritas e associadas ao desenvolvimento de subtipos de leucemia linfóide aguda (DAVIS *et al.*, 2014). Algumas síndromes genéticas, como anemia de Fanconi, síndrome de Down, síndrome de Bloom, síndrome de Li-Fraumeni, também estão associadas a maiores riscos de desenvolvimento de leucemia mieloide aguda e leucemia linfóide aguda (STIEGLITZ *et al.*, 2013).

Acredita-se que alterações e disfunções genéticas nas células-tronco hematopoiéticas pluripotentes, precursoras de todas as células sanguíneas, desencadeiem as células malignas, seja da linhagem linfóide ou mieloide, responsáveis pela proliferação das células disfuncionais. Nas leucemias agudas, por exemplo, há o predomínio de células imaturas (blastos), que sofreram pouca diferenciação e, portanto, não desempenham seu papel funcional no organismo e substituem gradativamente as células saudáveis (CHENNAMADHAVUNI *et al.*, 2023).

Segundo o INCA (2011), os fatores de risco não modificáveis para o câncer são aqueles que não dependem do comportamento, hábitos e práticas individuais ou coletivas, sendo também conhecidos como fatores de risco intrínsecos. Em alguns tipos de câncer, como o de mama, estômago e intestino, parecem ter um forte componente familiar, embora não se possa descartar a possibilidade de exposição dos membros da família a uma causa comum. Certos grupos étnicos também parecem estar protegidos de alguns tipos de câncer: a leucemia linfocítica é rara em orientais, e o Sarcoma de Ewing (uma forma de tumor ósseo) é muito raro em negros.

O sexo é um fator de risco não modificável para o desenvolvimento de leucemias. Estudos epidemiológicos indicam que há uma prevalência ligeiramente maior de leucemias em homens em comparação com mulheres, no entanto, as razões para essa diferença não são completamente compreendidas, mas podem envolver variações hormonais, genéticas e de exposição ambiental ao longo da vida (HOFFBRAND, 2013; CHENNAMADHAVUNI *et al.*, 2023).

As variações nos riscos de câncer entre diferentes grupos raciais ou étnicos podem refletir tanto características genéticas específicas quanto estilos de vida e exposições ambientais distintos. A hereditariedade responde por aproximadamente 4% de todos os cânceres, com certos genes afetando a susceptibilidade aos fatores de risco para a doença (INCA, 2011).

A idade é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de leucemias, no entanto, a incidência de diferentes tipos de leucemia varia conforme a faixa etária. O risco de câncer aumenta com a idade, o que faz com que a doença seja mais frequente em pessoas idosas, no entanto, não se aplica a LLA que ocorre praticamente em crianças e jovens adultos. Enquanto a LMA, LMC e LLC são mais frequentemente diagnosticadas em adultos, com a incidência aumentando significativamente com o avanço da idade. Esse aumento pode ser atribuído a mudanças acumulativas no DNA das células hematopoiéticas e à diminuição da capacidade de reparo celular ao longo do tempo (CHENNAMADHAVUNI *et al.*, 2023).

Segundo estudo de YI *et al.* (2020), de 1990 a 2017 a incidência de LMA aumentou gradativamente, sendo que homens e idosos tiveram maior possibilidade de desenvolver a doença. Foi observado também que o tabagismo, IMC (Índice de Massa Corporal) elevado, exposição ao benzeno e formaldeído formaram os principais fatores de risco para mortalidade relacionada à LMA, sendo que esses agentes cancerígenos contribuíram mais para mortalidade em países com baixo índice sociodemográfico em relação aos países com alto índice sociodemográfico.

As desigualdades sociais e econômicas desempenham um papel significativo na epidemiologia do câncer em várias dimensões, seja na prevenção, no acesso ao diagnóstico precoce, no tratamento adequado e, conseqüentemente, nos resultados e desfechos. Fatores socioeconômicos são determinantes sociais fundamentais para a saúde de uma população. A pobreza, desigualdade de renda e o baixo nível de escolaridade contribuem com o aumento de risco a uma série de doenças e, inclusive, aumenta a probabilidade de morte prematura (COUGHLIN, 2020).

Há estudos que indicam que os determinantes sociais impactam no diagnóstico e na sobrevivência de indivíduos com câncer colorretal (DU XL *et al.*, 2007; EGEBERG *et al.*, 2008; COUGHLIN, 2020). A população menos favorecida e com menor nível de escolaridade apresenta menos oportunidade e acesso à informação sobre autoprevenção e diagnóstico ao câncer (TOPORCOV; WÜNSCH FILHO, 2018).

O câncer ainda figura entre as principais causas de mortalidade e morbidade no mundo. Estudos de projeções sugerem aumento na incidência de até 70% dos casos de câncer nos próximos 20 anos, porém, com distribuição desproporcional quanto a incidência e mortalidade, pois os países de média e baixa renda serão mais afetados do que os países de alta renda (WHO, 2015). Enquanto a pesquisa e a tecnologia biomédica

avançam, desenvolvendo e melhorando os tipos de tratamento e diagnóstico dos mais diversos tipos de câncer, resultando em melhores condições de sobrevivência, a oportunidade e o acesso ao tratamento e diagnóstico ainda são os principais obstáculos para reduzir a mortalidade por câncer no mundo (WHO, 2015).

Em um estudo ecológico, McDaniel e colaboradores (2019) avaliaram associação entre os determinantes sociais de saúde (educação, renda, qualidade dos sistemas de saúde, desigualdades e disponibilidade de programas/políticas de prevenção ao câncer) e câncer MIR (razão de mortalidade para incidência de câncer traduzido do inglês *cancer mortality-to-incidence ratio*) em todo o mundo para determinar quais variáveis são boas preditoras para câncer. Foi demonstrado que, para câncer colorretal, cervical, de pulmão e de mama, variáveis como níveis de renda, educação, eficiência e disponibilidade do sistema de saúde, assim como políticas de controle, estratégias e prevenção ao câncer resultaram em melhores taxas de MIR. Portanto, a população com maior nível de renda e educação, que enfrenta menos desigualdade e possui acesso ao sistema de saúde e programas de controle e prevenção ao câncer eficientes, apresenta menor morbidade e mortalidade por câncer.

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), grupo no qual se enquadram as doenças cardiovasculares, doenças crônicas respiratórias, câncer e diabetes, foram responsáveis por 54,7% das mortes registradas no Brasil, em 2019; caracterizam-se como o grupo de doenças de maior relevância e impacto na saúde pública do país, atingindo principalmente as populações de baixa renda e escolaridade (BRASIL, 2021).

Os principais fatores de riscos associados às DCNT são comportamentais e modificáveis, como tabagismo, consumo abusivo de álcool, inatividade física, alimentação inadequada e obesidade; estes por sua vez, estão diretamente associados às condições de vida do cidadão e são determinados pelo acesso aos bens e serviços públicos, garantia de direitos, assim como informação, emprego e renda (BRASIL, 2021).

Segundo relatório da OMS (2022), as DCNT são responsáveis por 74% de todas as mortes em cenário global, das quais 17 milhões de mortes a cada ano correspondem a pessoas com menos de 70 anos – idade abaixo da média de expectativa de vida no mundo. A organização informa que a maioria das mortes poderia ser evitada combatendo os principais fatores de riscos associados ao desenvolvimento de tais doenças crônicas e, caso medidas de intervenção sejam aplicadas de maneira adequada,

até 2030 cerca de 39 milhões de mortes podem ser evitadas; sem mencionar a melhoria da qualidade de vida da população.

Embora as DCNT afetem toda a população mundial, cerca de 86% das mortes são relatadas por países de baixo e médio rendimento; os fatores de riscos determinantes compreendem aos aspectos sociais, ambientais, comerciais e genéticos. Quando selecionados apenas os dados de câncer, essa estatística se traduz em 9,3 milhões de mortes por ano, o que corresponde a 1 de cada 6 mortes de todo o grupo. Levando em consideração políticas de prevenção e controle recomendadas pelo OMS (2022), projeções indicam que 44% das mortes por câncer poderiam ser evitadas ou retardadas.

1.4 Incidência e Mortalidade

A incidência e mortalidade das leucemias sofrem variações consideráveis de acordo com a faixa etária, devido as diferentes formas dessa doença e em como essa patologia afeta grupos diferentes de pessoas. Em crianças e adolescente, por exemplo, a LLA é a forma mais comum, representando cerca de 75% dos casos de leucemia em indivíduos de 20 anos ou menos; essa alta prevalência em jovens pode estar associada a fatores genéticos e ambientais (BHATNAGAR; QURESHI; HALLEK, 2017; MIRANDA-FILHO *et al.*, 2018). Embora, apesar da alta incidência, a taxa de mortalidade para LLA em crianças tem diminuído significativamente nas últimas décadas devido aos avanços nos tratamentos, com taxas de sobrevivência em cinco anos superiores a 85% em muitos países desenvolvidos (ARMSTRONG *et al.*, 2016).

Como a LLA é mais comum em crianças, a taxa de sobrevida difere significativamente entre crianças e adultos, sendo que as crianças geralmente têm uma melhor resposta ao tratamento e uma sobrevida mais longa. A taxa de sobrevida geral de 5 anos em crianças é de aproximadamente 85% a 90%, enquanto em adultos é de cerca de 35% a 40%, tendo a resposta inicial ao tratamento, a idade no diagnóstico e os subtipos específicos de LLA, assim como a presença de disfunções genéticas, como fatores importantes no prognóstico (ROBERTS, 2014).

Por outro lado, LMA é mais prevalente em adultos e sua incidência aumenta significativamente com a idade, mais frequentemente diagnosticada em indivíduos com mais de 60 anos. Fatores de risco para LMA incluem a exposição a benzeno e outros agentes químicos, radiação ionizante e tratamento prévio com quimioterapia para outras

neoplasias ou mesmo outros distúrbios hematológicos (DE KOUCHKOVSKY; ABDUL-HAY, 2016; SHALLIS *et al.*, 2019).

Ao contrário da LLA, a mortalidade por LMA permanece alta, especialmente entre idosos, o que se deve à menor tolerância aos tratamentos agressivos e à presença de outras comorbidades, o que pode limitar inclusive as opções de tratamento (POTENZA *et al.*, 2022). Para LMA, em adultos, a taxa de sobrevida global em cinco anos varia de 20% a 30%, refletindo a agressividade da doença e os desafios terapêuticos nessa população. Pacientes mais jovens (menos de 60 anos) tendem a ter uma taxa de sobrevida melhor, cerca de 40% a 45%, e em geral, a sobrevida média de pacientes com LMA pode variar de meses a anos, dependendo desses fatores (SHORT; RYTTING; CORTES, 2018).

Quanto a LLC, sua etiologia não é completamente compreendida, mas fatores genéticos demonstram ser a causa primária para o seu desenvolvimento. É a forma mais comum de leucemia em adultos no mundo ocidental, afetando principalmente indivíduos com mais de 70 anos e apresenta incidência mais elevada em indivíduos com história familiar de leucemias e em certas populações étnicas, como caucasianos (MIRANDA-FILHO *et al.*, 2018; CHENNAMADHAVUNI *et al.*, 2023).

A LLC é uma doença de progressão lenta e muitos pacientes podem viver anos com a doença sem necessitar de tratamento imediato devido às manifestações clínicas. No entanto, em casos mais agressivos ou em estágios avançados, tendem a apresentar mortalidade aumentada devido a complicações como infecções e insuficiência medular (HALLEK, 2017). A taxa de sobrevida geral de 5 anos para LLC é de aproximadamente 85% a 90%, porém, como a progressão pode variar amplamente, alguns pacientes podem apresentar uma forma assintomática da doença, enquanto outros podem ter uma forma mais agressiva e marcadores genéticos, como a deleção 17p ou mutação TP53, e todos esses fatores podem influenciar negativamente a sobrevida (NABHAN; ROSEN, 2014).

A LMC é menos comum, porém, sua incidência também aumenta com a idade, sendo mais comum em adultos, geralmente entre 45 e 65 anos de idade. É caracterizada pela presença do cromossomo Filadélfia, o que permitiu o desenvolvimento de inibidores de tirosina-quinase (TKIs) que revolucionaram o tratamento da LMC (AN *et al.*, 2010), transformando o cenário de uma doença fatal para uma condição crônica para muitos indivíduos e melhorando a expectativa de vida (MUGHAL *et al.*, 2016;

SHANMUGANATHAN; HIWASE, 2017). Logo, a mortalidade por LMC diminuiu drasticamente nas últimas décadas devido ao uso desses medicamentos a partir de 2001, como imatinibe, dasatinibe e nilotinibe. A taxa de sobrevivência geral de 5 anos para LMC é de aproximadamente 70% a 90% com tratamento adequado (NING *et al.*, 2020).

1.5 Diagnóstico e tratamento

Em virtude de as leucemias compreenderem um grupo de doenças malignas que se dividem em quatro tipos principais, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia linfoblástica aguda (LLA) e leucemia linfocítica crônica (LLC), o diagnóstico geralmente envolve uma combinação de exames físicos, bioquímicos, testes genéticos, hemogramas, esfregaço de sangue periférico, biópsia e aspiração da medula óssea (CHENNAMADHAVUNI *et al.*, 2023).

Os sintomas podem variar conforme o tipo de leucemia, estágio do diagnóstico e idade do paciente acometido, mas podem incluir fadiga, febre, perda de peso, dores ósseas, inchaço dos gânglios linfáticos, entre outros (JULIUSSON; HOUGH, 2016). Nas leucemias agudas, embora os sintomas clínicos sejam inespecíficos, as manifestações mais comuns incluem febre, letargia, sangramento, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e sintomas musculoesqueléticos, mais especificamente dor em ossos longos. Nos adultos, é observado sintomas clínicos de anemia, como fraqueza, falta de ar, hematomas e aumento na tendência de sangramento (CHENNAMADHAVUNI *et al.*, 2023).

Já as leucemias crônicas, subtipos que ocorrem quase que exclusivamente em adultos, geralmente apresentam pacientes assintomáticos no momento do diagnóstico, que ocorre por meio da descoberta de leucocitose acentuada em hemograma completo, exame de rotina comumente realizado por outros motivos de investigação clínica (CHENNAMADHAVUNI *et al.*, 2023). Em alguns casos há evidências de hepatoesplenomegalia e linfadenopatia, enquanto hematomas e sangramento, sintomas comuns em leucemias agudas, são menos frequentes nesse grupo (NEBGEN *et al.*, 2016).

O tratamento das leucemias, portanto, depende do tipo específico e estágio da doença, da idade do paciente, do estado de saúde geral do paciente e de outros fatores, como doenças associadas. Os tratamentos mais comuns incluem o uso de quimioterapia,

sendo este o tratamento padrão para maioria dos tipos de leucemias, radioterapia, terapia alvo, transplante de células-tronco e imunoterapia. Logo, a melhor estratégia de tratamento é definida pelo oncologista responsável pelo paciente levando em consideração todos os fatores acima, uma vez que a agressividade dessa doença tende a aumentar com o aumento da idade dos pacientes, enquanto a tolerabilidade e eficácia ao tratamento tendem a diminuir (JULIUSSON; HOUGH, 2016; CHENNAMADHAVUNI *et al.*, 2023).

1.6 Linhas de cuidado em Leucemias

Entende-se como linhas de cuidado estratégias de articulação de recursos e de práticas de promoção de saúde baseadas em necessidades epidemiológicas de maior relevância (MARQUES *et al.*, 2022). Em leucemias, portanto, essas estratégias envolvem um conjunto abrangente de práticas clínicas e terapêuticas visando o diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes acometidos com esse tipo de câncer, seguindo um fluxo assistencial nas Redes de Atenção à Saúde (RAS) para atender as necessidades de saúde de cada paciente (ROCHA *et al.*, 2023).

As RAS representam um modelo organizacional do sistema de atenção à saúde que integra diferentes densidades tecnológicas, articulando-se para promover um cuidado contínuo, integral e de alta qualidade. Este modelo busca superar a fragmentação da assistência, garantindo a continuidade do cuidado em todos os níveis do sistema de saúde, com especial atenção ao manejo simultâneo de condições crônicas e agudas (DAMACENO *et al.*, 2020; LANDIM *et al.*, 2020).

Nesse contexto, a rede de atenção às doenças crônicas não transmissíveis é identificada como uma das redes prioritárias, com ênfase na prevenção e controle de diversas condições de saúde. Especificamente, no caso do câncer, a rede tem o objetivo de reduzir a incidência de certos tipos de neoplasias e melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa doença. A abordagem integrada das RAS visa, portanto, não apenas tratar, mas também prevenir e gerenciar de forma eficaz as doenças crônicas, promovendo um sistema de saúde mais coeso e eficiente (FIGUEIREDO; CECCON; FIGUEIREDO, 2021).

Esse processo começa com o diagnóstico e avaliação inicial, com uma história clínica detalhada e um exame físico realizados para avaliar os sintomas e antecedentes

médicos do paciente. Exames laboratoriais, como hemograma completo, biópsia de medula óssea e citometria de fluxo, são fundamentais para identificar a presença de células leucêmicas e determinar seu tipo (PUI; EVANS, 2013). Além disso, exames genéticos e moleculares ajudam a detectar alterações específicas associadas à leucemia, enquanto técnicas de imagem, como radiografias e tomografias computadorizadas, avaliam a extensão da doença (SAULTZ; GARZON, 2016).

Com base nas características clínicas, citogenéticas e moleculares, os pacientes são estratificados de acordo com o risco, o que permite determinar o prognóstico e orientar o tratamento. O tratamento inicial, ou fase de indução, geralmente envolve quimioterapia, com protocolos específicos variando conforme o tipo de leucemia. Por exemplo, a LLA pode ser tratada com protocolos como o ALL-BFM para crianças (PUI; EVANS, 2013) e o Hyper-CVAD para adultos (THOMAS *et al*, 2010), enquanto a LMA pode seguir o protocolo 7+3 (SAULTZ; GARZON, 2016). Terapias alvo, como inibidores de tirosina-quinase (imatinibe, dasatinibe) para LMC, e terapias biológicas, como anticorpos monoclonais (rituximabe, blinatumomabe) e terapias baseadas em células T (CAR-T), são utilizadas para atacar mutações específicas (DRUKER; TALPAZ, 2006; THOMAS; LEJEUNE, 2016).

Após a fase de indução, a quimioterapia de consolidação é empregada para eliminar células leucêmicas remanescentes. Em casos de alto risco ou recidiva, o transplante de células-tronco hematopoiéticas, que pode ser autólogo ou alogênico, é considerado pela equipe médica levando em consideração o estado de saúde do paciente. A fase de manutenção inclui quimioterapia de manutenção para prevenir a recidiva, especialmente em LLA, e monitoramento contínuo por meio de hemogramas regulares, exames de medula óssea e monitoramento de marcadores moleculares importantes para cada tipo de leucemia (PUI; EVANS, 2013).

O tratamento de recidivas pode envolver novos ciclos de quimioterapia ou terapias alternativas, e o transplante de células-tronco é uma opção se não tiver sido realizado anteriormente (GRATWOHL *et al*, 2006; APPELBAUM, 2007). Além disso, cuidados de suporte e paliativos são essenciais para tratar sintomas e complicações, como infecções e controle da dor, além de oferecer suporte nutricional e psicológico para pacientes e suas famílias. Em casos de doença avançada ou refratária, cuidados paliativos focam na qualidade de vida.

A taxa de incidência de LLC e LMA aumentou consideravelmente na maioria dos países, entre 1990 e 2017 (DONG *et al.*, 2020). Essas neoplasias requerem atenção especializada, diagnóstico rápido e tratamento eficaz devido à sua rápida evolução e prognóstico ruim. Por exemplo, embora o prognóstico da LMA tenha melhorado nas últimas décadas, apenas um em cada quatro pacientes sobrevive por cinco anos ou mais (VOSBERG; GREIF, 2019).

Diante deste cenário, emerge a necessidade de sistematizar os cuidados prestados a esses pacientes, definindo os elementos fundamentais para a assistência a pacientes com neoplasias hematológicas, visando uma linha de cuidado específica para esse grupo. A relevância epidemiológica do câncer hematológico e o interesse pela melhoria dos cuidados aos pacientes afetados por esse grupo de doenças são evidenciados pelas necessidades específicas de cuidado, pelo crescente número de produções científicas realizadas na última década e pelo aumento das taxas de incidência desse tipo de câncer (ROCHA *et al.*, 2023; DONG *et al.*, 2020; ROTH *et al.*, 2018).

Os protocolos clínicos para o tratamento das leucemias, segundo o Ministério da Saúde do Brasil, são detalhados nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes documentos definem critérios claros para o diagnóstico, tratamento, dosagens adequadas de medicamentos, mecanismos de monitoramento clínico para garantir a efetividade do tratamento e a gestão de reações adversas. Os PCDT incluem cuidados específicos para leucemias em crianças e adultos. Esses protocolos visam promover o uso racional de medicamentos e assegurar que os tratamentos sejam dispensados conforme critérios estabelecidos. Os dados utilizados nos PCDT são coletados de diversas fontes, incluindo registros vitais, inquéritos epidemiológicos e registros de câncer, garantidos pela parceria com várias instituições de saúde brasileiras (BRASIL, 2014).

2. JUSTIFICATIVA

As leucemias constituem um grave problema de saúde pública, pois se encontram entre os tipos de câncer com as maiores taxas de mortalidade do mundo. Trata-se de uma doença que possui diferentes variações, que podem afetar desde crianças na primeira infância até idosos ou mesmo pessoas que já passaram por algum tratamento de câncer. Por apresentar variações quanto à fisiopatologia, prognóstico e tratamento, requer ainda mais atenção em seu diagnóstico. Entender a epidemiologia da doença fornece dados essenciais para o desenvolvimento e aprimoramento de políticas de saúde pública e combate ao câncer.

Portanto, estudos epidemiológicos sobre leucemias são fundamentais para a identificação de fatores de riscos associados ao desenvolvimento e fatores que ajudem na prevenção da doença; e no monitoramento de tendências de incidência e mortalidade ao longo do tempo em diferentes populações. Compreender a distribuição geográfica e demográfica da doença auxilia no planejamento de saúde pública e alocação adequada de recursos. Com base nos resultados dos estudos epidemiológicos podem ser desenvolvidas diretrizes de prevenção e de diagnóstico precoce da doença, assim como oportunizam avaliar a eficácia das intervenções já praticadas.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar as tendências de incidência e de mortalidade das leucemias linfóide aguda (LLA), linfóide crônica (LLC), mielóide aguda (LMA) e mielóide crônica (LMC) no Brasil, entre os anos de 1990 e 2021.

3.2 Objetivo específicos

- Descrever as taxas de incidência e de mortalidade das leucemias linfóide aguda (LLA), linfóide crônica (LLC), mielóide aguda (LMA) e mielóide crônica (LMC) no Brasil, por sexo e faixa etária, de 1990 a 2021;
- Analisar a tendência de incidência e de mortalidade das leucemias linfóide aguda (LLA), linfóide crônica (LLC), mielóide aguda (LMA) e mielóide crônica (LMC), de 1990 a 2021.

4. MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo e fonte de dados

Este estudo caracteriza-se como um estudo ecológico, com análise de série temporal das taxas de incidência e mortalidade relacionadas às Leucemias Mieloide Aguda (LMA), Mieloide Crônica (LMC), Linfoide Aguda (LLA) e Linfoide Crônica (LLC) no Brasil. Para tal, foram utilizadas as taxas dos indicadores obtidos da base de dados online do estudo de Carga Global de Doença (GBD21, do inglês: *Global Burden of Disease Study 2021*, acessados no dia 27 de maio de 2024 e disponíveis em <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>. Os dados de incidência e de mortalidade das leucemias foram analisados segundo tipo e de acordo com sexo e faixa etária, entre os anos de 1990 e 2021. As taxas brutas e padronizadas por idade (*ASMR - Age Standardized Mortality Rates*) foram calculadas por 100.000 habitantes.

4.2. Variáveis do estudo

Este estudo incluiu as taxas de incidência e mortalidade relacionadas às leucemias, desagregadas por sexo e faixa etária (de 0 a 14 anos, de 15 a 29 anos, 30 a 59 anos e 60 anos ou mais). O *Global Burden of Disease* (GBD) classifica as leucemias utilizando os seguintes códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID): C92.0 (leucemia mieloide aguda), C92.1 (leucemia mieloide crônica), C91.0 (leucemia linfoide aguda) e C91.1 (leucemia linfoide crônica) (OMS, 2009).

As estimativas populacionais são valores numéricos que visam estimar parâmetros desconhecidos de uma população, baseando-se em dados limitados coletados de uma amostra representativa. Neste estudo, tais estimativas foram derivadas dos dados do GBD21, abrangendo incidência e mortalidade no Brasil, com os dados fornecidos por diversas organizações parceiras, incluindo o Ministério da Saúde, universidades e pesquisadores locais. No contexto brasileiro, as fontes de dados incluem censos, inquéritos epidemiológicos, registros vitais, vigilância epidemiológica, bases administrativas, publicações científicas, registros de câncer, registros policiais e dados ambientais (IHME, 2013).

4.3. Análise estatística

A incidência de uma doença refere-se ao número de novos casos em um determinado período e local e pode ser calculada pela razão entre os novos casos da doença pela população do mesmo local e período. A mortalidade, refere-se ao conjunto de indivíduos que vieram a óbito em determinado período em decorrência de uma determinada doença. É calculada pela razão entre o número de óbitos, referentes ao período e à doença estudada, e a população daquele local. Essas análises são fundamentais para conhecer a epidemiologia da doença e direcionar as políticas de saúde pública para seu enfrentamento (BONITA; BEAGLEHOLE; KJELLSTOM, 2010).

As estimativas de incidência e mortalidade fornecidas pelo GBD21 basearam-se em uma abordagem múltipla, que considerou principalmente os registros vitais (dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM, no Brasil) e registros de câncer. Para a correlação dos indicadores de saúde (fatores socioeconômicos) com as taxas epidemiológicas, foram utilizadas as taxas corrigidas do GBD21 para os anos de 1990 a 2021 (IHME, 2024).

Para avaliar uma tendência de aumento ou diminuição de mortalidade, foram calculados a porcentagem média anual de mudança (AAPC - *Average Annual Percentage of Change*) e os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%), durante o período do estudo. A AAPC trata-se de uma métrica utilizada para analisar tendências temporais e avaliar mudanças de taxas ou proporções, como incidência e mortalidade de doenças, ao longo do tempo, permitindo melhor compreensão da magnitude das mudanças anuais em uma série temporal. Essa análise é essencial para identificar se há um aumento ou diminuição consistente, além auxiliar na comparação das taxas em diferentes períodos (KIM *et al.*, 2000).

Foi utilizado o *software Joinpoint Regression Program version 5.2.0.0 April, 2024* (disponível em: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>) e foram considerados como estatisticamente significantes resultados diferentes de 0 ($p < 0,05$) e resultados estáveis quando igual a 0 ($p \geq 0,05$). A regressão de *joinpoint* é uma técnica de análise de dados que identifica pontos de inflexão em séries temporais, onde ocorrem mudanças significativas de tendência. Ela ajusta segmentos de regressão linear conectados, permitindo detectar momentos críticos de alteração nas tendências, como transições de

aumento para diminuição ou vice-versa, que geralmente estão associados a eventos externos, como novas políticas de saúde ou mudanças ambientais, auxiliando na avaliação da eficácia de intervenções (KIM *et al.*, 2000).

4.4. Aspectos éticos

O estudo respeitou os preceitos éticos de pesquisa e as resoluções brasileiras específicas. Cabe ressaltar que os dados foram utilizados de forma agregada, sem identificação ou prejuízo aos indivíduos cujos dados foram analisados neste estudo. O estudo GBD está em conformidade com as diretrizes para o relato de informações de saúde precisas e transparentes. Ressalta-se que, conforme a Resolução nº 674, de 6 de maio de 2022, que estabelece as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, estudos que utilizam dados secundários de domínio público sem a identificação dos participantes não necessitam de aprovação pelo comitê de ética em pesquisa (BRASIL, 2022). Este estudo está vinculado ao projeto de pesquisa intitulado “Estudo das diferenças sociodemográficas na epidemiologia das neoplasias” que recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG), sob o parecer n.º 5.249.241.

5. RESULTADOS

5.1 Leucemia Linfóide Aguda

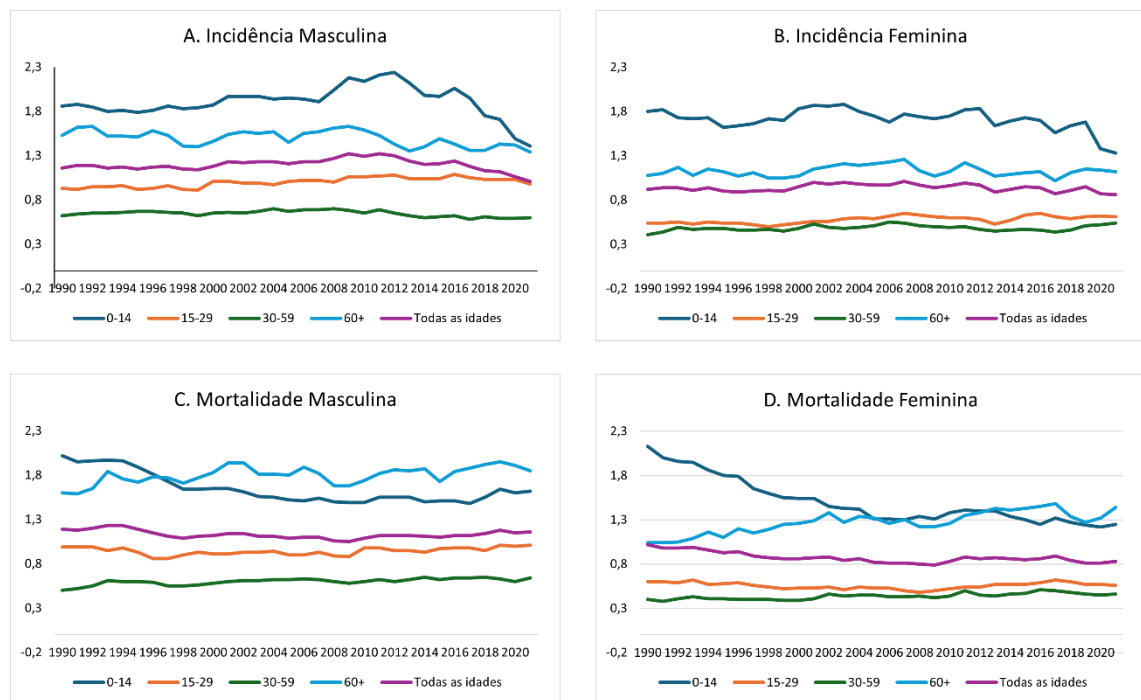
No Brasil, para o sexo masculino, na faixa etária de 0 a 14 anos, a taxa padronizada de incidência de LLA diminuiu de 1,86 em 1990 para 1,41 em 2021, com uma variação percentual anual ajustada (AAPC) de -0,80% (IC95% -1,1;-0,58), (p=0,001). Entre 15 e 29 anos, houve um aumento na taxa de incidência, de 0,93 em 1990 para 0,98 em 2021, com AAPC de 0,26% (IC95% 0,03;0,42, p=0,032). Para indivíduos entre 30 e 59 anos, a taxa diminuiu de 0,62 para 0,60, com AAPC de -0,33% (IC95% -0,47;0,19, p=0,001). Nos maiores de 60 anos, a taxa diminuiu de 1,53 para 1,34, com AAPC de -0,41% (IC95% -0,77;-0,04, p=0,043). Considerando todas as idades, a taxa padronizada diminuiu de 1,16 para 1,01, com AAPC de -0,50% (IC95% -0,7;-0,3, p=0,001) (Tabela 1).

Já para o sexo feminino, na faixa etária de 0 a 14 anos, a taxa padronizada de incidência de LLA diminuiu de 1,8 em 1990 para 1,33 em 2021, com uma AAPC de -1,09% (IC95% -1,37;-0,86, p=0,001). Entre 15 e 29 anos, houve um aumento na incidência de 0,54 para 0,61, com AAPC de 0,28% (IC95% 0,05;0,45, p=0,027). Para indivíduos entre 30 e 59 anos, a taxa aumentou de 0,41 para 0,54, com AAPC de 0,69% (IC95% 0,42;0,96, p=0,001). Nos maiores de 60 anos, a taxa aumentou de 1,08 para 1,12, com AAPC de 0,03% (IC95% -0,43;0,47, p=0,867). Considerando todas as idades, a taxa padronizada apresentou tendência de estabilidade de 0,92 para 0,86, com AAPC de -0,17% (IC95% -0,35;0,0, p=0,053)(Tabela 1).

Quanto a mortalidade de LLA para o sexo masculino, na faixa etária de 0 a 14 anos, a taxa padronizada diminuiu de 2,02 em 1990 para 1,62 em 2021, com AAPC de -0,62% (IC95% -0,75;-0,47, p=0,001). Entre 15 e 29 anos, a taxa de mortalidade houve redução, com AAPC de -0,06% (IC95% -0,21;0,11, p=0,446). Para indivíduos entre 30 e 59 anos, a taxa aumentou de 0,5 para 0,64, com AAPC de 0,80% (IC95% 0,57;1,07, p=0,001). Nos maiores de 60 anos, aumentou de 1,6 para 1,85, com AAPC de 0,54% (IC95% 0,2;0,84, p=0,012). Considerando todas as idades, a taxa padronizada de mortalidade apresentou estabilidade, com AAPC de -0,05% (IC95% -0,13;0,06, p=0,284) (Tabela 1).

No sexo feminino, na faixa etária de 0 a 14 anos, a taxa padronizada de mortalidade diminuiu de 2,13 em 1990 para 1,25 em 2021, com AAPC de -1,73% (IC95% -1,87;-1,63, p=0,001). Entre 15 e 29 anos, houve uma diminuição na taxa de mortalidade de 0,6 para 0,56, com AAPC de -0,28% (IC95% -0,51;-0,12, p=0,003). Para indivíduos entre 30 e 59 anos, a taxa aumentou de 0,4 para 0,46, com AAPC de 0,65% (IC95% 0,44;0,87, p=0,001). Nos maiores de 60 anos, a taxa aumentou de 1,04 para 1,44, com AAPC de 1,08% (IC95% 0,71;1,29, p=0,001). Considerando todas as idades, a taxa padronizada de mortalidade diminuiu de 1,02 para 0,83, com AAPC de -0,63% (IC95% -0,76;-0,53, p=0,001) (Tabela 1).

Figura 3 - Taxas padronizadas de incidência e mortalidade por Leucemia Linfóide Aguda (LLA), por faixa etária e sexo. Brasil, 1990-2021.



5.2 Leucemia Mieloide Aguda

Na faixa etária de 0 a 14 anos, observa-se uma significativa redução na incidência de LMA em ambos os sexos. Em 1990, a taxa padronizada para meninos era de 0,9 e para meninas era de 0,8, enquanto em 2021, essas taxas diminuíram para 0,43 e 0,4, respectivamente. O AAPC para meninos foi de -2,48% (IC95% -2,77;-2,26,

($p=0,001$) e para meninas foi de $-2,39\%$ (IC95% $-2,69;-2,11$, ($p=0,001$), ambos com resultados estatisticamente significativos (Tabela 2).

Para adolescentes e adultos jovens (15-29 anos), também houve uma redução na incidência de LMA. Nos meninos, a taxa padronizada passou de 0,92 em 1990 para 0,77 em 2021, com um AAPC de $-0,61\%$ (IC95% $-0,81;-0,42$, $p=0,001$). Entre as meninas, a taxa padronizada caiu de 0,84 para 0,64 no mesmo período, com um AAPC de $-0,91\%$ (IC95% $-1,3;-0,64$, $p=0,006$) (Tabela 2).

Nos adultos de meia-idade (30-59 anos), a incidência de LMA apresentou redução. A taxa padronizada entre os homens passou de 1,82 em 1990 para 1,80 em 2021, com um AAPC de $-0,13\%$ (IC95% $-0,25;-0,02$, $p=0,03$). Nas mulheres, a taxa padronizada foi de 1,7 em 1990 para 1,71 em 2021, com um AAPC de $-0,11\%$ (IC95% $-0,37;0,01$, $p=0,078$) (Tabela 2).

Em indivíduos com 60 anos ou mais, a incidência de LMA aumentou. Entre os homens, a taxa padronizada passou de 6,32 em 1990 para 9,41 em 2021, com um AAPC de $1,37\%$ (IC95% $1,2; 1,49$, $p=0,001$). Nas mulheres, a taxa padronizada subiu de 5,01 para 6,41, com um AAPC de $0,87\%$ (IC95% $0,7;1,04$, $p=0,001$) (Tabela 2).

Considerando todas as idades, a taxa padronizada de incidência de LMA nos homens aumentou de 1,91 em 1990 para 2,13 em 2021, com um AAPC de $0,33\%$ (IC95% $0,22;0,41$, $p=0,001$), enquanto nas mulheres, a taxa passou de 1,66 para 1,68, com um AAPC de $0,03\%$ (IC95% $-0,08;0,13$, $p=0,50$) (Tabela 2).

Na faixa etária de 0 a 14 anos, a mortalidade por LMA diminuiu em ambos os sexos. Em 1990, a taxa padronizada para meninos era de 1,14, e para meninas era de 1,01, enquanto que para 2021, essas taxas diminuíram para 0,73 e 0,71, respectivamente. O AAPC para meninos foi de $-1,29\%$ (IC95% $-1,59;-0,97$, $p=0,001$), e para meninas foi de $-1,10\%$ (IC95% $-1,27;-0,91$, $p=0,001$), ambos significativos (Tabela 2).

Para adolescentes e adultos jovens (15-29 anos), a mortalidade também apresentou redução. Nos meninos, a taxa padronizada passou de 1,04 em 1990 para 0,78 em 2021, com um AAPC de $-0,89\%$ (IC95% $-1,1;-0,61$, $p=0,001$), e entre as meninas, a taxa padronizada caiu de 1 para 0,73, com um AAPC de $-1,09\%$ (IC95% $-1,3;-0,67$, $p=0,001$) (Tabela 2).

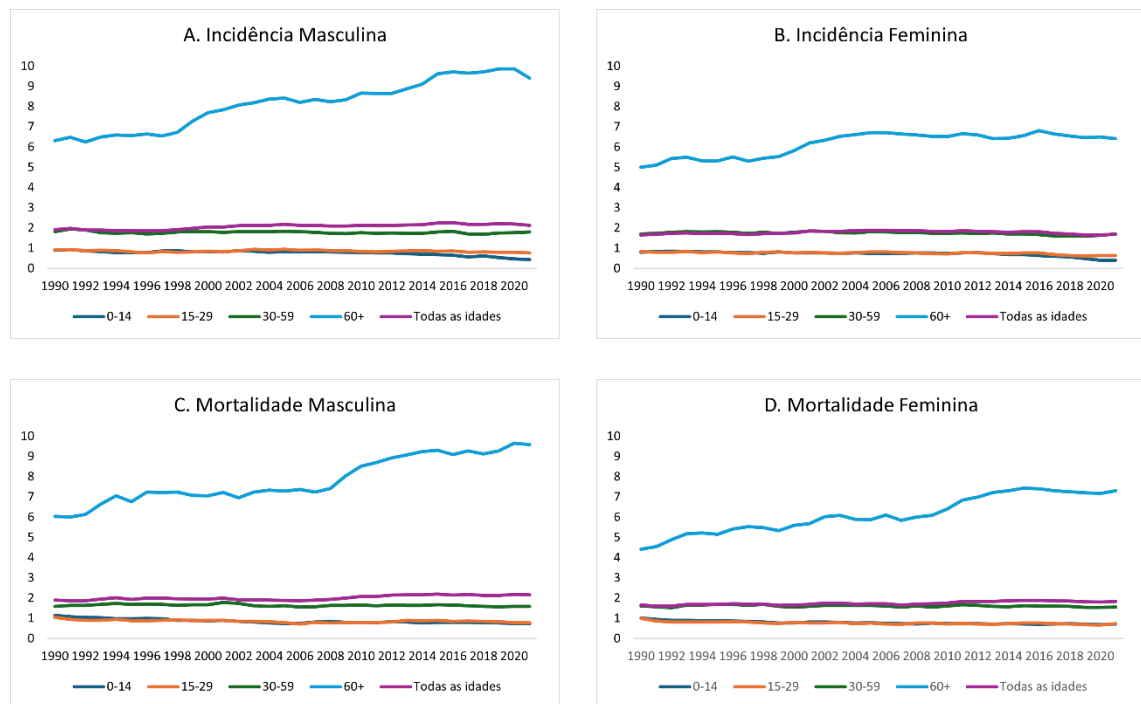
Nos adultos de meia-idade (30-59 anos), a mortalidade por LMA manteve-se estável, uma vez que a taxa padronizada entre os homens foi de 1,58 em 1990 e

permaneceu a mesma em 2021, com um AAPC de -0,01% (IC95% -0,24;0,17, p=0,901). Nas mulheres, a taxa padronizada passou de 1,61 para 1,55, com um AAPC de -0,1% (IC95% -0,22;0,01, p=0,079) (Tabela 2).

Em indivíduos com 60 anos ou mais, a mortalidade por LMA aumentou. Entre os homens, a taxa padronizada passou de 6,03 em 1990 para 9,59 em 2021, com um AAPC de 1,55% (IC95% 1,41;1,7, p=0,001), enquanto nas mulheres, a taxa padronizada subiu de 4,41 para 7,31, com um AAPC de 1,65% (IC95% 1,48;1,81, p=0,001) (Tabela 2).

Considerando todas as idades, a taxa padronizada de mortalidade por LMA nos homens aumentou de 1,89 em 1990 para 2,16 em 2021, com um AAPC de 0,47% (IC95% 0,37;0,56, p=0,001). Nas mulheres, a taxa aumentou de 1,65 para 1,84, com um AAPC de 0,44% (IC95% 0,32;0,57, p=0,001) (Tabela 2).

Figura 4 - Taxas padronizadas de incidência e mortalidade por Leucemia Mieloide Aguda (LMA), por faixa etária e sexo. Brasil, 1990-2021.



5.3 Leucemia Linfóide Crônica

LLC foi inexistente tanto em meninos quanto em meninas ao longo de todo o período estudado e, portanto, a ausência de casos reflete a raridade dessa doença nessa

faixa etária, de 0 a 14 anos. Para adolescentes e anos adultos jovens (15-29 anos), a incidência de LLC manteve-se constante, com uma taxa padronizada de 0,01 em ambos os sexos. O AAPC para meninos foi de 0,27% (IC95% -0,25;0,81, p=0,262), enquanto para meninas não houve variação (Tabela 3).

Nos adultos de meia-idade (30-59 anos), houve um aumento na incidência de LLC. Entre os homens, a taxa padronizada aumentou de 0,34 em 1990 para 0,43 em 2021, com um AAPC de 0,72% (IC95% 0,47;0,98, p=0,001), enquanto nas mulheres, a taxa padronizada subiu de 0,21 para 0,30, com um AAPC de 1,16% (IC95% 0,95;1,44, p=0,001) (Tabela 3).

Em indivíduos com 60 anos ou mais, a incidência de LLC aumentou. Entre os homens, a taxa padronizada passou de 4,04 em 1990 para 5,77 em 2021, com um AAPC de 1,26% (IC95% 1,03;1,51, p=0,001), e nas mulheres, a taxa padronizada aumentou de 2,94 para 3,64, com um AAPC de 0,78% (IC95% 0,64;0,9, p=0,001) (Tabela 3).

A taxa padronizada de incidência de LLC nos homens aumentou de 0,63 em 1990 para 0,88 em 2021, com um AAPC de 1,25% (IC95% 1;1,5, p=0,001). Nas mulheres, a taxa subiu de 0,45 para 0,57, com um AAPC de 0,72% (IC95% 0,57;0,94, p=0,001) (Tabela 3).

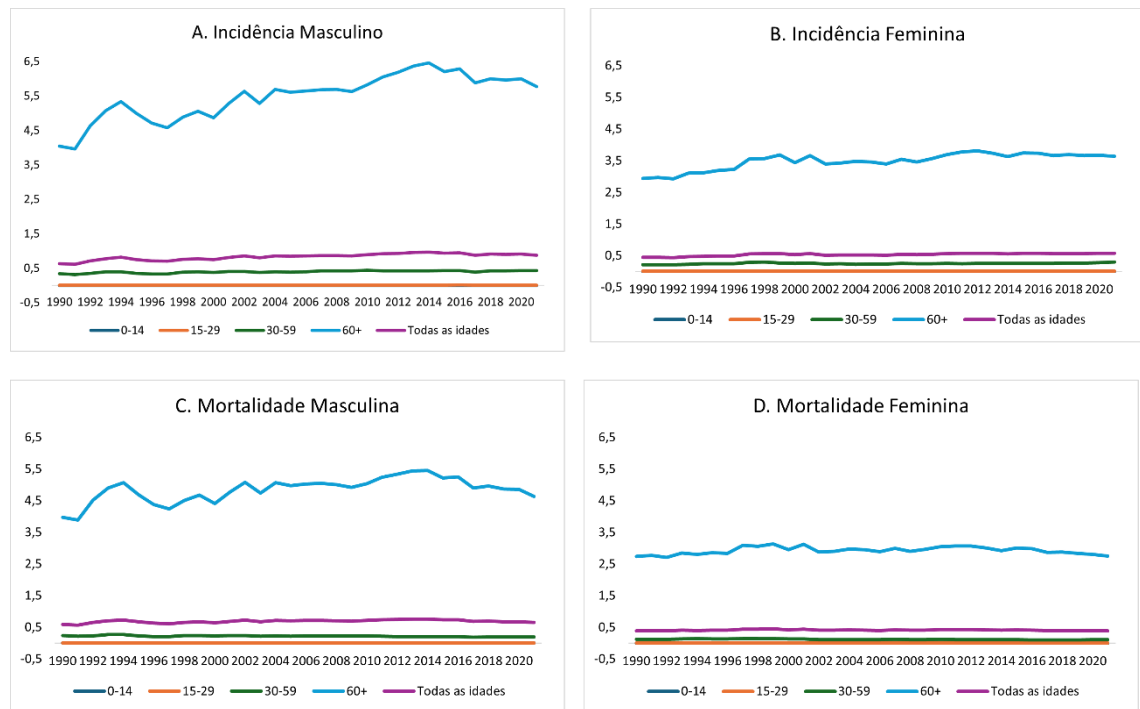
Na faixa etária de 0 a 14 anos, não houve mortalidade por LLC em meninos ou meninas durante todo o período analisado, indicando a ausência de casos fatais nessa faixa etária. Para adolescentes e adultos jovens (15-29 anos), a mortalidade por LLC manteve-se constante, com uma taxa padronizada de 0,01 em ambos os sexos, sem variação significativa (Tabela 3).

Nos adultos de meia-idade (30-59 anos), houve uma diminuição na mortalidade por LLC, entre os homens a taxa padronizada caiu de 0,24 em 1990 para 0,20 em 2021, com um AAPC de -0,63% (IC95% -0,87;-0,38, p=0,001). Enquanto nas mulheres, a taxa padronizada diminuiu de 0,12 para 0,11, com um AAPC de -0,38% (IC95% -0,6;-0,06, p=0,027) (Tabela 3).

Em indivíduos com 60 anos ou mais, a mortalidade por LLC apresentou tendência de aumento entre os homens, com a taxa padronizada subindo de 3,97 em 1990 para 4,63 em 2021, e um AAPC de 0,66% (IC95% 0,43;0,91, p=0,001). Nas mulheres, a taxa padronizada apresentou estabilidade, passando de 2,74 para 2,75, com um AAPC de 0,1% (IC95% -0,04;0,24, p=0,128) (Tabela 3).

A taxa padronizada de mortalidade por LLC nos homens aumentou de 0,59 em 1990 para 0,65 em 2021, com um AAPC de 0,49% (IC95% 0,25;0,74, p=0,001). Nas mulheres, a taxa manteve-se estável em 0,39, com um AAPC de 0,04% (IC95% -0,12;0,17, p=0,599) (Tabela 3).

Figura 5 - Taxas padronizadas de incidência e mortalidade por Leucemia Linfóide Crônica (LLC), por faixa etária e sexo. Brasil, 1990-2021.



5.4 Leucemia Mieloide Crônica

Na faixa etária de 0 a 14 anos, a incidência de LMC apresentou uma redução significativa em ambos os sexos. Entre os meninos, a taxa padronizada diminuiu de 0,10 em 1990 para 0,02 em 2021, com um AAPC de -5,31% (IC95% -5,66;-4,94, p=0,001). Nas meninas, a taxa caiu de 0,07 para 0,01, com um AAPC de -6,31% (IC95% -7,06;-5,73, p= 0,001) (Tabela 4).

Para adolescentes e adultos jovens (15-29 anos), a incidência de LMC também apresentou redução. Entre os homens, a taxa padronizada diminuiu de 0,27 em 1990 para 0,12 em 2021, com um AAPC de -2,62% (IC95% -2,75;-2,5, p=0,001). Já nas

mulheres, a taxa caiu de 0,16 para 0,06, com um AAPC de -3,27% (IC95% -3,48;-3,05, p=0,001) (Tabela 4).

Nos adultos de meia-idade (30-59 anos), houve redução na incidência de LMC. Entre os homens, a taxa padronizada caiu de 1,24 em 1990 para 0,44 em 2021, com um AAPC de -3,25% (IC95% -3,4;-3,14, p=0,001). Nas mulheres, a taxa diminuiu de 0,83 para 0,25, com um AAPC de -3,79% (IC95% -3,88;-3,7, p=0,001) (Tabela 4).

Em indivíduos com 60 anos ou mais, a incidência de LMC também diminuiu. Entre os homens, a taxa padronizada caiu de 3,78 em 1990 para 2,24 em 2021, com um AAPC de -1,52% (IC95% -1,63;-1,42, p=0,001). Nas mulheres, a taxa diminuiu de 2,76 para 1,37, com um AAPC de -2,21% (IC95% -2,32;-2,11, p=0,001) (Tabela 4).

A taxa padronizada de incidência de LMC nos homens diminuiu de 1,0 em 1990 para 0,47 em 2021, com um AAPC de -2,34% (IC95% -2,41;-2,28, p=0,001). Nas mulheres, a taxa caiu de 0,70 para 0,28, com um AAPC de -3,00% (IC95% -3,09;-2,9, p=0,001) (Tabela 4).

Na faixa etária de 0 a 14 anos, a mortalidade por LMC apresentou redução em ambos os sexos. Entre os meninos, a taxa padronizada diminuiu de 0,12 em 1990 para 0,03 em 2021, com um AAPC de -4,32% (IC95% -4,81;-3,82, p=0,001). Nas meninas, a taxa caiu de 0,11 para 0,02, com um AAPC de -5,01% (IC95% -5,5;-4,61, p=0,001) (Tabela 4).

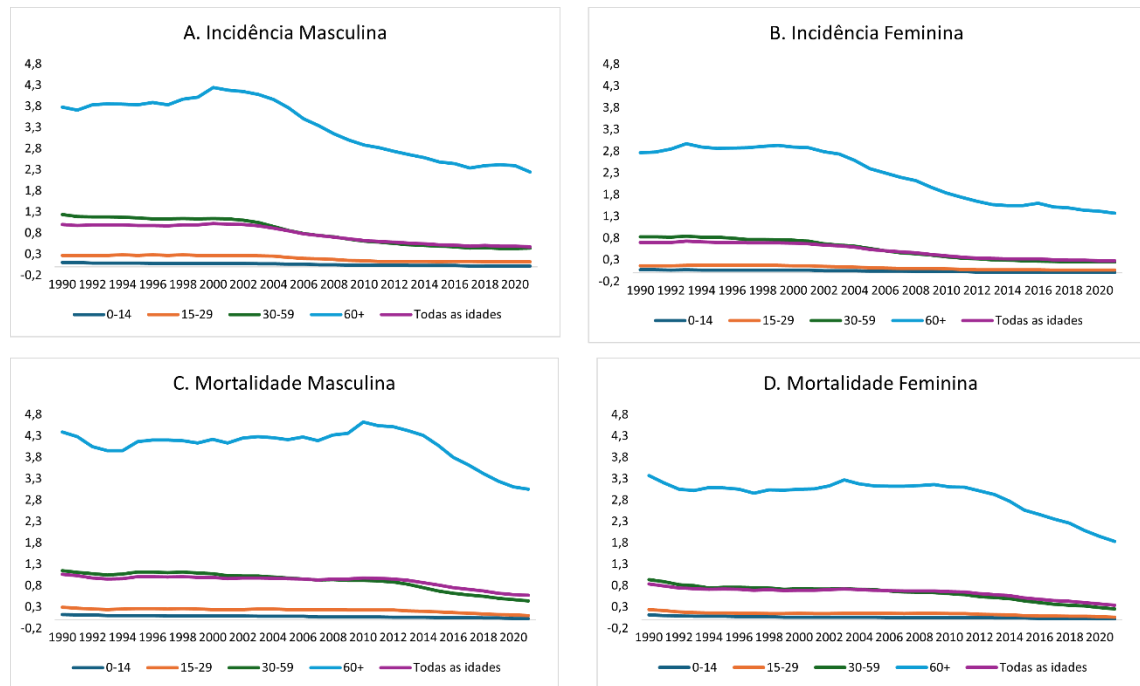
Para adolescentes e adultos jovens (15-29 anos), a mortalidade por LMC também apresentou tendência de redução. Entre os homens, a taxa padronizada diminuiu de 0,29 em 1990 para 0,10 em 2021, com um AAPC de -3,37% (IC95% -3,57;-3,2, p=0,001). Nas mulheres, a taxa caiu de 0,24 para 0,06, com um AAPC de -4,20% (IC95% -4,4;-3,93, p=0,001).

Nos adultos de meia-idade (30-59 anos), houve redução na mortalidade por LMC. Entre os homens, a taxa padronizada caiu de 1,15 em 1990 para 0,44 em 2021, com um AAPC de -3,05% (IC95% -3,15;-2,94, p=0,001). Nas mulheres, a taxa diminuiu de 0,94 para 0,25, com um AAPC de -4,09% (IC95% -4,22;-3,98, p=0,001) (Tabela 4).

Em indivíduos com 60 anos ou mais, a mortalidade por LMC também reduziu. Entre os homens, a taxa padronizada caiu de 4,39 em 1990 para 3,05 em 2021, com um AAPC de -1,28% (IC95% -1,42;-1,07, p=0,001). Nas mulheres, a taxa diminuiu de 3,37 para 1,83, com um AAPC de -1,89% (IC95% -1,98;-1,78, p=0,001) (Tabela 4).

A taxa padronizada de mortalidade por LMC nos homens diminuiu de 1,06 em 1990 para 0,57 em 2021, com um AAPC de -2,06% (IC95% -2,14;-1,98, p=0,001). Nas mulheres, a taxa caiu de 0,84 para 0,34, com um AAPC de -2,84% (IC95% -2,93;-2,73, p=0,001) (Tabela 4).

Figura 6 - Taxas padronizadas de incidência e mortalidade por Leucemia Mieloide Crônica (LMC), por faixa etária e sexo. Brasil, 1990-2021.



6. DISCUSSÃO

As tendências de incidência e mortalidade das leucemias variam globalmente, refletindo avanços no diagnóstico, tratamento e detecção precoce, assim como mudanças nos fatores ambientais, genéticos e de acesso aos serviços de saúde (MIRANDA-FILHO *et al.*, 2018; DONG *et al.*, 2020; CARDOSO; AMARAL; SILVA, 2022; HUANG *et al.*, 2022). Nos últimos anos, observou-se uma tendência de aumento na incidência de leucemias em muitas regiões, provavelmente devido à melhoria nos métodos diagnósticos e ao envelhecimento populacional, uma vez que a idade é um fator de risco significativo para as diferentes formas de leucemia, especialmente a LMA e a LLC (BISPO; PINHEIRO; KOBETZ, 2020).

Tanto a incidência quanto a mortalidade das leucemias, em geral, demonstraram variações significativas entre as faixas etárias e os sexos. Entre as crianças e adolescentes (0-14 anos), houve uma tendência geral de redução tanto na incidência quanto na mortalidade, refletindo avanços em diagnóstico precoce e tratamentos mais eficazes. Nos adultos jovens (15-29 anos), a incidência apresentou variações, mas a mortalidade mostrou tendência de declínio, especialmente entre as mulheres. Para os adultos de meia-idade (30-59 anos), as tendências de incidência foram mistas, mas houve um aumento na mortalidade, indicando a necessidade de melhores estratégias de tratamento. Nos idosos (60+ anos), tanto a incidência quanto a mortalidade variaram, destacando a complexidade do tratamento nesta faixa etária e a vulnerabilidade desses indivíduos a essas doenças.

As taxas de incidência e mortalidade por LLA variam entre as faixas etárias e sexos, afetando mais os homens (MIRANDA-FILHO *et al.*, 2018). Em crianças e adolescentes, as taxas de incidência e mortalidade têm diminuído, no entanto, em adultos, especialmente nos mais velhos, há uma tendência de aumento na incidência e, em alguns casos, na mortalidade, o que pode estar associado ao envelhecimento da população e às características biológicas das leucemias nessas idades que apresentam um pior prognóstico e taxa de sobrevivência de 5 anos abaixo de 40% (KIM *et al.*, 2019; POTENZA *et al.*, 2022). As diferenças entre os sexos também são consideráveis, com variações nas tendências de incidência e mortalidade que podem ser atribuídas a fatores biológicos (FERNANDES *et al.*, 2022; HUANG *et al.*, 2022).

Em crianças e adolescentes, as taxas de incidência e mortalidade diminuíram, apresentando variações por faixa etária e sexo no Brasil entre 1990 e 2021. Nos adultos jovens, houve uma diminuição nas taxas de incidência e mortalidade, mais acentuada entre as mulheres. Para os adultos de meia-idade, tanto a incidência quanto a mortalidade permaneceram estáveis, indicando uma possível estabilização nos padrões de LMA nesta faixa etária. Em contraste, para os idosos, tanto a incidência quanto a mortalidade aumentaram, sugerindo a necessidade de melhores estratégias de manejo e tratamento para esta população (YI *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2023).

O aumento nas taxas de mortalidade entre os idosos pode estar associado à menor tolerância aos tratamentos intensivos e à agressividade da doença nessa faixa etária. Embora os fatores de risco para leucemias incluam predisposição genética, exposição a substâncias químicas, radiação e certas infecções virais, essas predisposições variam entre os diferentes subtipos das doenças, gerando uma complexa interação entre esses fatores e a biologia do hospedeiro que influenciam na incidência e na mortalidade das leucemias em diferentes faixas etárias (RODRIGUEZ-ABREU; BORDONI; ZUCCA, 2007; JULIUSSON; HOUGH, 2016; CHENNAMADHAVUNI *et al.*, 2023).

Logo, os dados indicam uma redução significativa na incidência de LMA entre crianças e adolescentes de ambos os sexos, enquanto os adultos mais velhos (60+ anos) apresentaram um aumento na incidência. A mortalidade também seguiu tendências de redução em crianças, mas aumentou entre os idosos. Esses resultados sugerem que, embora os avanços no tratamento tenham melhorado os resultados para pacientes mais jovens, os desafios persistem para os pacientes mais velhos (HUANG *et al.*, 2022; ZHANG *et al.*, 2023).

Quanto a LMC, foi observada uma diminuição geral na incidência e mortalidade no Brasil, entre 1990 e 2021, em todas as faixas etárias e ambos os sexos, sendo único tipo a apresentar esse padrão. Essa tendência é particularmente notável entre as crianças, adolescentes e adultos jovens, em que a diminuição das taxas foi mais acentuada. Essa redução pode ser atribuída a diversos fatores, como conscientização sobre a doença, o acesso a cuidados médicos adequados, incluindo melhorias nos métodos diagnósticos e terapêuticos, avanços na medicina personalizada e no uso de inibidores da tirosina-quinase, que revolucionaram o tratamento da LMC, levando a uma maior sobrevida e

qualidade de vida dos pacientes (ROHRBACHER; HASFORD, 2018; KANTARJIAN *et al.*, 2019).

No entanto, embora a incidência e a mortalidade tenham diminuído, a LMC continua a ser uma preocupação para os idosos. A redução menos pronunciada nessa faixa etária pode ser atribuída às comorbidades associadas ao envelhecimento, que complicam o manejo da LMC, destacando a necessidade de desenvolver estratégias de prevenção e tratamento específicas para a população idosa, que permanece vulnerável à doença (NING *et al.*, 2020).

A incidência de LLC demonstrou um aumento entre adultos de meia-idade e idosos, tanto para homens quanto para mulheres. A mortalidade, entretanto, apresentou uma tendência de estabilização ou discreta diminuição em todas as faixas etárias, exceto nos idosos, faixa etária em que foi observado um aumento significativo. Esses dados indicam que melhorias no manejo e cuidado de saúde da LLC que prolongaram a sobrevivência, também podem refletir no aumento da detecção de novos casos.

Observa-se que a LLC é rara em crianças e adolescentes, evidenciando que a natureza da doença geralmente afeta indivíduos mais velhos. Nos adultos de meia-idade e idosos, a incidência de LLC aumentou em ambos os sexos, com um aumento mais acentuado entre os homens. Esse aumento pode estar associado ao envelhecimento da população brasileira e à melhoria nos métodos diagnósticos, que permitem a detecção precoce da doença, além de que, fatores ambientais e de estilo de vida também podem contribuir para o aumento da incidência (OU *et al.*, 2022; ZHANG *et al.*, 2023).

Em relação à mortalidade, os dados indicam uma redução entre os adultos de meia-idade, possivelmente devido a avanços nos tratamentos da LLC que melhoraram as taxas de sobrevivência. No entanto, entre os idosos, a mortalidade por LLC aumentou entre os homens, enquanto permaneceu estável entre as mulheres e esse resultado reflete a complexidade de tratar LLC em populações mais velhas, que podem ter comorbidades e uma menor tolerância aos tratamentos intensivos (ZHANG; KIPPS, 2014; OU *et al.*, 2022).

Apesar dos avanços na detecção e tratamento da LLC, há necessidade contínua de estratégias de manejo e cuidado direcionados, especialmente para a população idosa. Além disso, a estabilização da mortalidade nas mulheres e o aumento na incidência em ambos os sexos destacam a importância de continuar investindo em pesquisa e melhorias na atenção à saúde para reduzir a carga da LLC no Brasil.

Portanto, estudos contínuos são essenciais para entender melhor esses mecanismos e desenvolver estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes. A análise detalhada das tendências de incidência e mortalidade é crucial para o desenvolvimento de políticas de saúde pública e intervenções clínicas que visem melhorar a detecção precoce, o tratamento e os cuidados de suporte para pacientes com leucemias no Brasil.

Além disso, a pesquisa em novas terapias e a melhoria no acesso aos cuidados de saúde são fundamentais para continuar a reduzir a mortalidade por leucemias, no Brasil e no mundo. Os avanços terapêuticos, a melhoria no diagnóstico precoce e nos cuidados de saúde também contribuíram para a diminuição da mortalidade por leucemias. No entanto, é importante destacar que essas tendências não são uniformes, uma vez que não há tratamento altamente eficaz para todos os tipos de leucemias como ocorre com a LLC e os inibidores de tirosina quinase (AN *et al.*, 2010).

Os dados sugerem que, ao longo das últimas décadas, houve um progresso no combate às leucemias no Brasil, refletido na redução das taxas de mortalidade e, em alguns casos, na diminuição da incidência. No entanto, os resultados também destacam a crescente incidência de algumas formas de leucemia entre adultos e idosos, juntamente com a mortalidade persistente nesses grupos, que indica a necessidade de desenvolver estratégias de prevenção mais eficazes e melhorar o manejo e cuidado clínico para essas faixas etárias.

7. CONCLUSÕES

Portanto, a análise temporal das taxas de incidência e mortalidade das leucemias no Brasil ao longo de três décadas evidencia tanto os avanços na área da oncologia hematológica quanto os desafios que permanecem, especialmente em relação ao manejo das leucemias em populações idosas, uma vez que houve aumento de incidência para LLC em ambos os sexos e aumento de mortalidade para o sexo masculino. A LMA apresentou aumento de incidência para o sexo masculino e aumento de mortalidade para ambos os sexos. Houve redução de incidência para ambos os sexos em LLA e LMC; mortalidade de LLA apresentou diminuição para o sexo feminino e LMC foi o único grupo em que houve diminuição para ambos os sexos; as demais taxas apresentaram estabilidade.

Esses achados corroboram com o observado no mundo e reforçam a necessidade de políticas de saúde pública focadas em estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e tratamentos personalizados, visando reduzir ainda mais a mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com leucemia no Brasil. Estudar essas neoplasias é fundamental para direcionar esforços e traçar políticas públicas para seu enfrentamento.

- BROWN, S.; CASTELLI, M.; HUNTER, D. J.; ERSKINE, J.; VEDSTED, P.; FOOT, C.; RUBIN, G. How might healthcare systems influence speed of cancer diagnosis: A narrative review. **Social Science and Medicine**, v. 116, p. 56–63, 2014.
- CARDOSO, Mônica Christine Alves Cabral; DO AMARAL, Regiane Cristina; DA SILVA, Shirlei Octacílio. Mortality profile of myeloid and lymphoid leukemias in Brazil: 2000 to. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 3, p. 22033-22046, 2022.
- COUGHLIN, Steven S. Social determinants of colorectal cancer risk, stage, and survival: a systematic review. **International journal of colorectal disease**, v. 35, p. 985-995, 2020.
- CHENNAMADHAVUNI A, LYENGAR V, MUKKAMALLA SKR, *et al.* **Leucemia**. [Atualizado em 17 de janeiro de 2023]. In: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): Publicação StatPearls; 2024 janeiro-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560490/>
- CHIORAZZI N, CHEN SS, RAI KR. Chronic Lymphocytic Leukemia. **Cold Spring Harb Perspect Med**. 2021 Feb 1;11(2):a035220. doi: 10.1101/cshperspect.a035220. PMID: 32229611; PMCID: PMC7849345.
- DAMACENO, ADALVANE NOBRES *et al.* Redes de atenção à saúde: uma estratégia para integração dos sistemas de saúde. **Rev. enferm. UFSM**, p. 14-14, 2020.
- DAVIS, Amanda S.; VIERA, Anthony J.; MEAD, Monica D. Leukemia: an overview for primary care. **American family physician**, v. 89, n. 9, p. 731-738, 2014.
- DE KOUCHKOVSKY, I.; ABDUL-HAY, M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. **Blood cancer journal**, v. 6, n. 7, p. e441-e441, 2016.
- DESHPANDE, Nilkanth Mukund; GITE, Shilpa Shailesh; ALUVALU, Rajanikanth. A brief bibliometric survey of leukemia detection by machine learning and deep learning approaches. **Lib. Philo. Pract**, v. 4569, 2020.
- DEVLEESSCHAUWER, Brecht *et al.* DALY calculation in practice: a stepwise approach. **International journal of public health**, v. 59, p. 571-574, 2014.
- DONG, YING *et al.* Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. **Experimental hematology & oncology**, v. 9, p. 1-11, 2020.
- DONER H EE, *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2017 **ELN recommendations from an international expert panel**. **Blood**. 2017;129:424-427
- DU, Xianglin L. *et al.* Racial disparities and socioeconomic status in association with survival in a large population-based cohort of elderly patients with colon cancer. **Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**, v. 110, n. 3, p. 660-669, 2007.

- DRUKER, B. J.; TALPAZ, M. Imatinib as a treatment for chronic myeloid leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 24, p. 2408-2417, 2006.
- EGEBERG, Rikke et al. Social inequality and incidence of and survival from cancers of the colon and rectum in a population-based study in Denmark, 1994–2003. **European Journal of Cancer**, v. 44, n. 14, p. 1978-1988, 2008.
- FERNANDES, Marianne Rodrigues et al. Correlation of genetic variants and the incidence, prevalence and mortality rates of acute lymphoblastic leukemia. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 3, p. 370, 2022.
- FIGUEIREDO, Ana Elisa Bastos; CECCON, Roger Flores; FIGUEIREDO, José Henrique Cunha. Doenças crônicas não transmissíveis e suas implicações na vida de idosos dependentes. **Ciencia & saude coletiva**, v. 26, p. 77-88, 2021.
- FRIEDMAN, Debra L. et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 102, n. 14, p. 1083-1095, 2010.
- GRATWOHL, Alois et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). **haematologica**, v. 91, n. 4, p. 513-521, 2006.
- HALLEK, MICHAEL. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. **American journal of hematology**, v. 92, n. 9, p. 946-965, 2017.
- HUANG, Junjie et al. Disease burden, risk factors, and trends of leukaemia: a global analysis. **Frontiers in oncology**, v. 12, p. 904292, 2022.
- HULEGÅRDH, ERIK *et al.* Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: A report from the Swedish Acute Leukemia Registry. **American journal of hematology**, v. 90, n. 3, p. 208-214, 2015.
- HOFFBRAND, A. Victor; MOSS, Paul Austin. Fundamentos em hematologia. In: **Fundamentos em Hematologia**. 2013. p. 454-454.
- HOWLADER N, NOONE AM, KRAPCHO M, MILLER D, BISHOP K, KOSARY CL, YU M, RUHL J, TATALOVICH Z, MARIOTTO A, LEWIS DR, CHEN HS, FEUER EJ, CRONIN KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, **National Cancer Institute**. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Acessado em 26 mar 2024.
- ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI. (2024). Hematopoiesis Diagram. Icahn School of Medicine at Mount Sinai - Cardiovascular Research Institute.

Disponível em: <https://icahn.mssm.edu/research/cardiovascular/focus/hematopoiesis>.
Acessado em: 10 de agosto de 2024.

IHME- **INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION**. Estudo de Carga de Doença Global: gerando evidências, informando políticas de saúde. Seattle, WA: IHME, 2013. Disponível em:
https://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2013/GBD_GeneratingEvidence/IHME_GBD_GeneratingEvidence_FullReport_PORTUGUESE.pdf. Acesso em: 28 maio de 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA. Síntese de Resultados e Comentários. Leucemias. 2023. Disponível em:
<https://www.gov.br/inca/ptbr/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>. Acessado em: 29 de abril de 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2011. 128 p. ISBN 978-85-7318-188-3.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME). **GBD Results**. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2024. Disponível em:
<https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>. (Acessado em: 27 de maio de 2024).

JULIUSSON, G.; HOUGH, R. Leukemia. Progress in tumor research, v. 43, p. 87–100, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27595359/>. Acesso em: 30 abr. 2023.

KANTARJIAN, Hagop et al. Chronic myeloid leukemia. **Molecular Hematology**, p. 71-86, 2019.

KIM, Christopher et al. Patient characteristics, treatment patterns, and mortality in elderly patients newly diagnosed with ALL. **Leukemia & lymphoma**, v. 60, n. 6, p. 1462-1468, 2019.

KIM, Hyune-Ju et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. **Statistics in medicine**, v. 19, n. 3, p. 335-351, 2000.

LANDIM, Edivânia Lucia Araujo Santos; GUIMARÃES, Maria do Carmo Lessa; PEREIRA, Ana Paula Chancharulo de Moraes. Rede de Atenção à Saúde: integração sistêmica sob a perspectiva da macrogestão. **Saúde em Debate**, v. 43, p. 161-173, 2020.

LIN, Xiangjie et al. Global, regional, and national burdens of leukemia from 1990 to 2017: a systematic analysis of the global burden of disease 2017 study. **Ageing** (Albany NY), v. 13, n. 7, p. 10468, 2021.

LIM, J. Y. S.; BHATIA, S.; ROBISON, L. L.; YANG, J. J. Genomics of racial and ethnic disparities in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Cancer** John Wiley and Sons Inc, 1 abr. 2014.

- MALARD, F.; MOHTY, M. Acute lymphoblastic leukaemia. **The Lancet Publishing Group**, 4 abr. 2020.
- MARQUES, M.; BARBIANI, R.; NORA, C. R. D.; CREMONESE, L.; MIGUEL, T. B.; CICONET, R. M. et al. Line of care for the attention to morbimortality from external causes in adolescents and young people. **Rev Bras Enferm.** 2022;75(suppl 2). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0428>. Acesso em: 28 maio 2024.
- MCDANIEL JT, NUHU K, RUIZ J, ALORBI G. Social determinants of cancer incidence and mortality around the world: an ecological study. **Glob Health Promot.** 2019 Mar;26(1):41-49. doi: 10.1177/1757975916686913. Epub 2017 Mar 16. PMID: 29187122.
- MEDINGER, Michael et al. Diagnosis and therapy of acute myeloid leukemia. **Therapeutische Umschau. Revue Therapeutique**, v. 76, n. 9, p. 481-486, 2019.
- MIRANDA-FILHO, Adalberto et al. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. **The Lancet Haematology**, v. 5, n. 1, p. e14-e24, 2018.
- MUGHAL, TARIQ I. et al. Chronic myeloid leukemia: reminiscences and dreams. **Haematologica**, v. 101, n. 5, p. 541, 2016.
- MUTUMA, J.; WAKHUNGU, J.; MUTAI, C. The socio-economic effect of cancer on patients' livelihoods in Kenyan households. **BIBECHANA**. 2016;14:37-47.
- NABHAN, Chadi; ROSEN, Steven T. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review. **Jama**, v. 312, n. 21, p. 2265-2276, 2014.
- NEBGEN, Denise R. et al. Abnormal uterine bleeding as the presenting symptom of hematologic cancer. **Obstetrics & Gynecology**, v. 128, n. 2, p. 357-363, 2016.
- NING, LIQING et al. Trends in disease burden of chronic myeloid leukemia at the global, regional, and national levels: a population-based epidemiologic study. **Experimental hematology & oncology**, v. 9, p. 1-14, 2020.
- OU, YANG et al. Trends in disease burden of chronic lymphocytic leukemia at the global, regional, and national levels from 1990 to 2019, and projections until 2030: a population-based epidemiologic study. **Frontiers in oncology**, v. 12, p. 840616, 2022.
- PELCOVITS, A.; NIROULA, R. Acute myeloid leukemia: A review. **Rhode Island Medical Journal**, v. 103, n. 3, p. 38-40, 2020. PMID: 32236160.
- PUI, C. H.; EVANS, W. E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 15, p. 1401-1410, 2013.
- POTENZA, Leonardo et al. Early palliative care in acute myeloid leukemia. **Cancers**, v. 14, n. 3, p. 478, 2022.
- ROBERTS, KATHRYN G. Genetics and prognosis of ALL in

children vs adults. **Hematology** 2014, the American Society of Hematology Education Program Book, v. 2018, n. 1, p. 137-145, 2018.

RODRIGUEZ-ABREU, D.; BORDONI, A.; ZUCCA, E. Epidemiology of hematological malignancies. **Annals of Oncology**, v. 18, n. SUPPL. 1, 2007.

ROCHA, Mayane Cleisla dos Santos et al. Elementos para assistência a pacientes com neoplasias hematológicas para propor linhas de cuidado: scoping review. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 76, p. e20220152, 2023.

ROHRBACHER, Maren; HASFORD, Joerg. Epidemiology and etiology of chronic myeloid leukemia. **Neoplastic diseases of the blood**, p. 9-17, 2018.

ROTH, GREGORY A. *et al.* Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1736-1788, 2018.

SAIDA, S. Predispositions to leukemia in Down syndrome and other hereditary disorders. **Current Treatment Options in Oncology**, v. 18, n. 7, p. 1-12, 2017.

SANTOS, M. de O. et al. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 1, 2023.

SAULTZ, Jennifer N.; GARZON, Ramiro. Acute myeloid leukemia: a concise review. *Journal of clinical medicine*, v. 5, n. 3, p. 33, 2016. SEER Cancer Statistics Factsheets: Leukemia. **National Cancer Institute (NCI)**. Bethesda, Maryland, USA. 2023. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html>. Acessado em: 10/12/2023.

SHANMUGANATHAN, Naranie; HIWASE, Devendra Kesharao; ROSS, David Morrall. Treatment of chronic myeloid leukemia: assessing risk, monitoring response, and optimizing outcome. **Leukemia & lymphoma**, v. 58, n. 12, p. 2799-2810, 2017.

SHORT, Nicholas J.; RYTTING, Michael E.; CORTES, Jorge E. Acute myeloid leukaemia. **The Lancet**, v. 392, n. 10147, p. 593-606, 2018.

SNYDER, Robert. Leukemia and benzene. **International journal of environmental research and public health**, v. 9, n. 8, p. 2875-2893, 2012.

STIEGLITZ, Elliot; LOH, Mignon L. Genetic predispositions to childhood leukemia. **Therapeutic advances in hematology**, v. 4, n. 4, p. 270-290, 2013

THOMAS, Deborah A. et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome–negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 24, p. 3880-3889, 2010.

THOMAS, Xavier; LEJEUNE, Caroline. Blinatumomab in acute lymphoblastic leukemia. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 16, n. 3, p. 251-253, 2016.

TOPORCOV, Tatiana N.; WÜNSCH FILHO, Victor. Epidemiological science and cancer control. **Clinics**, v. 73, n. suppl 1, p. e627s, 2018.

VOSBERG, SEBASTIAN; GREIF, PHILIPP A. Clonal evolution of acute myeloid leukemia from diagnosis to relapse. **Genes, chromosomes and cancer**, v. 58, n. 12, p. 839-849, 2019.

WANG, P.; LIU, H.; JIANG, T.; YANG, J. Cigarette smoking and the risk of adult myeloid disease: A meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 10, n. 9, 4 set. 2015.

WINER ES, STONE RM. Novel therapy in acute myeloid leukemia (AML): moving toward targeted approaches. **Ther Adv Hematol**. 2019; 10:2040620719860645. <https://doi.org/10.1177/2040620719860645> PMID:31321011

YI, Ming et al. The global burden and attributable risk factor analysis of acute myeloid leukemia in 195 countries and territories from 1990 to 2017: estimates based on the global burden of disease study 2017. **Journal of hematology & oncology**, v. 13, p. 1-16, 2020.

YURTTAŞ, Nurgül Özgür; EŞKAZAN, Ahmet Emre. Novel therapeutic approaches in chronic myeloid leukemia. **Leukemia Research**, v. 91, p. 106337, 2020.

ZHANG, Suping; KIPPS, Thomas J. The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 9, n. 1, p. 103-118, 2014.

ZHANG, Nan et al. Global burden of hematologic malignancies and evolution patterns over the past 30 years. **Blood Cancer Journal**, v. 13, n. 1, p. 82, 2023.

APÊNDICES

Tabela 1 - Taxas padronizadas e percentual médio anual de mudança (AAPC) de incidência e mortalidade por Leucemia Linfóide Aguda (LLA), por faixa etária e sexo. Brasil, 1990-2021.

Faixa etária	Taxa padronizada		AAPC	IC95%	Valor de p	Taxa padronizada		AAPC	IC95%	Valor de p
	1990	2021				1990	2021			
Incidência										
	Masculino					Feminino				
0-14	1,86	1,41	-0,80*	(-1,1; -0,58)	< 0,001	1,80	1,33	-1,09*	(-1,37;-0,86)	< 0,001
15-29	0,93	0,98	0,26*	(0,03;0,42)	0,032	0,54	0,61	0,28*	(0,05;0,45)	0,027
30-59	0,62	0,60	-0,33*	(-0,47;-0,19)	< 0,001	0,41	0,54	0,69*	(0,42;0,96)	0,001
60+	1,53	1,34	-0,41*	(-0,77;-0,04)	0,043	1,08	1,12	0,03	(-0,43;0,47)	0,867
Todas as idades	1,16	1,01	-0,50*	(-0,70;-0,30)	< 0,001	0,92	0,86	-0,17	(-0,35;0,00)	0,053
Mortalidade										
	Masculino					Feminino				
0-14	2,02	1,62	-0,62*	(-0,75;-0,47)	< 0,001	2,13	1,25	-1,73*	(-1,87;-1,63)	< 0,001
15-29	0,99	1,01	-0,06	(-0,21;0,11)	0,446	0,60	0,56	-0,28*	(-0,51;-0,12)	0,003
30-59	0,5	0,64	0,80*	(0,57;1,07)	0,001	0,40	0,46	0,65*	(0,44;0,87)	< 0,001
60+	1,60	1,85	0,54*	(0,20;0,84)	0,012	1,04	1,44	1,08*	(0,71;1,29)	< 0,001
Todas as idades	1,19	1,16	-0,05	(-0,13;0,06)	0,284	1,02	0,83	-0,63*	(-0,76;-0,53)	< 0,001

IC: Intervalo de confiança AAPC; *: valor de p<0,05.

Tabela 2 - Taxas padronizadas e percentual médio anual de mudança (AAPC) de incidência e mortalidade por Leucemia Mieloide Aguda (LMA), por faixa etária e sexo. Brasil, 1990-2021.

Faixa etária	Taxa padronizada		AAPC	IC95%	Valor de p	Taxa padronizada		AAPC	IC95%	Valor de p
	1990	2021				1990	2021			
Incidência										
	Masculino					Feminino				
0-14	0,9	0,43	-2,48*	(-2,77;-2,26)	< 0,001	0,80	0,40	-2,39*	(-2,69;-2,11)	< 0,001
15-29	0,92	0,77	-0,61*	(-0,81;-0,42)	< 0,001	0,84	0,64	-0,91*	(-1,3;-0,64)	0,006
30-59	1,82	1,80	-0,13*	(-0,25;-0,02)	0,03	1,70	1,71	-0,11	(-0,37;0,01)	0,078
60+	6,32	9,41	1,37*	(1,20;1,49)	< 0,001	5,01	6,41	0,87*	(0,70;1,04)	< 0,001
Todas as idades	1,91	2,13	0,33*	(0,22;0,41)	< 0,001	1,66	1,68	0,03	(-0,08;0,13)	0,50
Mortalidade										
	Masculino					Feminino				
0-14	1,14	0,73	-1,29*	(-1,59;-0,97)	< 0,001	1,01	0,71	-1,10*	(-1,27;-0,91)	< 0,001
15-29	1,04	0,78	-0,89*	(-1,10;-0,61)	< 0,001	1,00	0,73	-1,09*	(-1,30;-0,67)	< 0,001
30-59	1,58	1,58	-0,01	(-0,24;0,17)	0,901	1,61	1,55	-0,10	(-0,22;0,01)	0,079
60+	6,03	9,59	1,55*	(1,41;1,70)	< 0,001	4,41	7,31	1,65*	(1,48;1,81)	< 0,001
Todas as idades	1,89	2,16	0,47*	(0,37;0,56)	< 0,001	1,65	1,84	0,44*	(0,32;0,57)	< 0,001

IC: Intervalo de confiança AAPC; *: valor de p<0,05.

Tabela 3 - Taxas padronizadas e percentual médio anual de mudança (AAPC) de incidência e mortalidade por Leucemia Linfoide Crônica (LLC), por faixa etária e sexo. Brasil, 1990-2021.

Faixa etária	Taxa padronizada		AAPC	IC95%	Valor de p	Taxa padronizada		AAPC	IC95%	Valor de p
	1990	2021				1990	2021			
Incidência										
	Masculino					Feminino				
0-14	0,00	0,00	-	(-)	-	0	0	-	(-)	-
15-29	0,01	0,01	0,27	(-0,25;0,81)	0,262	0,01	0,01	-	(-)	-
30-59	0,34	0,43	0,72*	(0,47;0,98)	< 0,001	0,21	0,30	1,16*	(0,95;1,44)	< 0,001
60+	4,04	5,77	1,26*	(1,03;1,51)	< 0,001	2,94	3,64	0,78*	(0,64;0,90)	< 0,001
Todas as idades	0,63	0,88	1,25*	(1,00;1,50)	< 0,001	0,45	0,57	0,72*	(0,57;0,94)	< 0,001
Mortalidade										
	Masculino					Feminino				
0-14	0	0	-	(-)	-	0	0	-	(-)	-
15-29	0,01	0,01	-	(-)	-	0,01	0,01	-	(-)	-
30-59	0,24	0,20	-0,63*	(-0,87;-0,38)	< 0,001	0,12	0,11	-0,38*	(-0,6;-0,06)	0,027
60+	3,97	4,63	0,66*	(0,43;0,91)	< 0,001	2,74	2,75	0,10	(-0,04;0,24)	0,128
Todas as idades	0,59	0,65	0,49*	(0,25;0,74)	< 0,001	0,39	0,39	0,04	(-0,12;0,17)	0,599

IC: Intervalo de confiança AAPC; *: valor de $p < 0,05$.

Tabela 4 - Taxas padronizadas e percentual médio anual de mudança (AAPC) de incidência e mortalidade por Leucemia Mieloide Crônica (LMC), por faixa etária e sexo. Brasil, 1990-2021.

Faixa etária	Taxa padronizada		AAPC	IC95%	Valor de P	Taxa padronizada		AAPC	IC95%	Valor de P
	1990	2021				1990	2021			
Incidência										
	Masculino					Feminino				
0-14	0,10	0,02	-5,31*	(-5,66;-4,94)	< 0,001	0,07	0,01	-6,31*	(-7,06;-5,73)	< 0,001
15-29	0,27	0,12	-2,62*	(-2,75;-2,5)	< 0,001	0,16	0,06	-3,27*	(-3,48;-3,05)	< 0,001
30-59	1,24	0,44	-3,25*	(-3,4;-3,14)	< 0,001	0,83	0,25	-3,79*	(-3,88;-3,70)	< 0,001
60+	3,78	2,24	-1,52*	(-1,63;-1,42)	< 0,001	2,76	1,37	-2,21*	(-2,32;-2,11)	< 0,001
Todas as idades	1,00	0,47	-2,34*	(-2,41;-2,28)	< 0,001	0,70	0,28	-3,00*	(-3,09;-2,90)	< 0,001
Mortalidade										
	Masculino					Feminino				
0-14	0,12	0,03	-4,32*	(-4,81;-3,82)	< 0,001	0,11	0,02	-5,01*	(-5,5;-4,61)	< 0,001
15-29	0,29	0,10	-3,37*	(-3,57;-3,2)	< 0,001	0,24	0,06	-4,20*	(-4,40;-3,93)	< 0,001
30-59	1,15	0,44	-3,05*	(-3,15;-2,94)	< 0,001	0,94	0,25	-4,09*	(-4,22;-3,98)	< 0,001
60+	4,39	3,05	-1,28*	(-1,42;-1,07)	< 0,001	3,37	1,83	-1,89*	(-1,98;-1,78)	< 0,001
Todas as idades	1,06	0,57	-2,06*	(-2,14;-1,98)	< 0,001	0,84	0,34	-2,84*	(-2,93;-2,73)	< 0,001

IC: Intervalo de confiança AAPC; *: valor de $p < 0,05$.