

Relação entre infecção materna na gestação e a ocorrência de leucemia infantil: uma revisão sistemática

Relationship between maternal infection during pregnancy and the occurrence of childhood leukemia: a systematic review

Relación entre la infección materna durante el embarazo y la aparición de leucemia infantil: una revisión sistemática

Recebido: 08/03/2022 | Revisado: 16/03/2022 | Aceito: 17/03/2022 | Publicado: 25/03/2022

José William Araújo do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1844-1117>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: jwan@cin.ufpe.br

Mariana Silva Vasconcelos dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1513-1073>

Centro Universitário Brasileiro, Brasil

E-mail: Mariih.vasconcellos30@gmail.com

Natália Vitória dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3961-3125>

Centro Universitário São Miguel, Brasil

E-mail: Nathallya-vitoria@hotmail.com

Talita das Neves de Moraes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4963-4656>

Faculdade de Enfermagem São Vicente de Paula, Brasil

E-mail: talitamoraissjp42@gmail.com

Fernanda Suely Fontes de Souza Santana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0806-0070>

Centro Universitário São Miguel, Brasil

E-mail: fernandafontes170785@gmail.com

Elaine Ferreira Osias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5373-4292>

Centro Universitário São Miguel, Brasil

E-mail: elaineosias@gmail.com

Ana Paula dos Santos Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1566-5107>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: aninha.ss.17@gmail.com

Eduardo Fernando Gomes Cavalcanti da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2629-1438>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: eduardocoordenacaoocaps@gmail.com

Lara Oliveira Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1575-0555>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: larao495@gmail.com

Cassia Camila da Silva Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6698-2006>

Centro Universitário Brasileiro, Brasil

E-mail: cassiacamillasb@gmail.com

Resumo

Objetivo: Analisar a associação entre infecção materna durante a gestação e a ocorrência de leucemia infantil. Metodologia: Trata-se de uma revisão sistemática realizada por meio do método PRISMA, nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus e Web of Science, por meio dos seguintes descritores: “gestation”, “maternal infection”, “infection”, “infectious”, “bacterial”, “vírus”, “leukemia”, “child”, “infant” e “neonat”. Foram incluídos artigos completos, disponíveis em inglês, publicados entre janeiro de 2010 a dezembro de 2021 e estudos com resultados baseados em dados estatísticos com associações entre as variáveis de interesse fornecidas. Resultados: Sete artigos compuseram a amostra final deste estudo, com maior frequência de publicação em 2016 (n: 02) e maior produção da Suécia (n: 04). Todas as pesquisas utilizaram a metodologia do estudo de caso-controle, caracterizando as pesquisas como apresentando nível de evidência moderado (III). Verificou-se que a infecção pelo citomegalovírus na gestação

foi associada a um maior risco de leucemia infantil na prole, especificamente a leucemia linfoblástica aguda infantil. Os outros agentes infecciosos destacados nos estudos apesar de mostrarem um risco aumentado, apresentaram associações estatisticamente não significativas, não sendo conclusivos quanto a seus resultados. Conclusão: Verificou-se que não é possível generalizar que a infecção materna na gestação está associada estatisticamente a ocorrência de leucemia infantil na prole, de tal modo que apenas o agente infeccioso citomegalovírus apresentou associações significativas. Desta forma, mais estudos observacionais robustos precisam ser realizados a fim de verificar com maiores detalhes estas relações.

Palavras-chave: Infecção; Leucemia; Oncologia.

Abstract

Objective: To analyze the association between maternal infection during pregnancy and the occurrence of childhood leukemia. **Methodology:** This is a systematic review carried out using the PRISMA method, in the electronic databases PubMed, Scopus and Web of Science, using the following descriptors: “gestation”, “maternal infection”, “infection”, “infectious”, “bacterial”, “virus”, “leukemia”, “child”, “infant” and “neonat”. Full articles, available in English, published between January 2010 and December 2021 and studies with results based on statistical data with associations between the variables of interest provided were included. **Results:** Seven articles made up the final sample of this study, with the highest frequency of publication in 2016 (n: 02) and the highest production in Sweden (n: 04). All studies used the case-control study methodology, characterizing the studies as presenting a moderate level of evidence (III). Cytomegalovirus infection during pregnancy was found to be associated with an increased risk of childhood leukemia in the offspring, specifically childhood acute lymphoblastic leukemia. The other infectious agents highlighted in the studies, despite showing an increased risk, showed statistically non-significant associations, not being conclusive as to their results. **Conclusion:** It was found that it is not possible to generalize that maternal infection during pregnancy is statistically associated with the occurrence of childhood leukemia in the offspring, in such a way that only the infectious agent cytomegalovirus showed significant associations. Thus, more robust observational studies need to be carried out in order to verify these relationships in greater detail.

Keywords: Infection; Leukemia; Medical oncology.

Resumen

Objetivo: Analizar la asociación entre la infección materna durante el embarazo y la aparición de leucemia infantil. **Metodología:** Se trata de una revisión sistemática realizada mediante el método PRISMA, en las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando los siguientes descriptores “gestation”, “maternal infection”, “infection”, “infectious”, “bacterial”, “virus”, “leukemia”, “child”, “infant” y “neonat”. Se incluyeron artículos completos, disponibles en inglés, publicados entre enero de 2010 y diciembre de 2021 y estudios con resultados basados en datos estadísticos con asociaciones entre las variables de interés proporcionadas. **Resultados:** Siete artículos conformaron la muestra final de este estudio, con la mayor frecuencia de publicación en 2016 (n: 02) y la mayor producción en Suecia (n: 04). Todos los estudios utilizaron la metodología de estudio de casos y controles, caracterizándose los estudios como que presentan un nivel de evidencia moderado (III). Se encontró que la infección por citomegalovirus durante el embarazo estaba asociada con un mayor riesgo de leucemia infantil en la descendencia, específicamente leucemia linfoblástica aguda infantil. Los otros agentes infecciosos destacados en los estudios, a pesar de mostrar un mayor riesgo, mostraron asociaciones estadísticamente no significativas, no siendo concluyentes en cuanto a sus resultados. **Conclusión:** Se encontró que no es posible generalizar que la infección materna durante el embarazo se asocie estadísticamente con la aparición de leucemia infantil en la descendencia, de tal manera que solo el agente infeccioso citomegalovirus mostró asociaciones significativas. Por lo tanto, es necesario realizar estudios observacionales más robustos para verificar estas relaciones con mayor detalle.

Palabras clave: Infección; Leucemia; Oncología médica.

1. Introdução

A leucemia é uma doença maligna dos glóbulos brancos, geralmente, de origem desconhecida, tendo como principal característica o acúmulo de células doentes na medula óssea, que substituem as células sanguíneas normais (INCA, 2021). Corresponde ao tipo de câncer mais comum na fase infantojuvenil, de tal modo que conforme dados do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), as estimativas de incidência, para cada ano do triênio 2020-2022, são de 5.920 casos novos de leucemia em homens e 4.890 em mulheres, correspondendo a um risco estimado de 5,67 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 casos novos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2019).

Na infância, a leucemia é o tipo de câncer que apresenta maior frequência, com uma proporção de cerca de 30% de todos os cânceres diagnosticados em crianças antes dos 15 anos de idade (Erdmann et al., 2020). A forma mais comum, a leucemia linfóide, representa um quarto de todos os cânceres. Quase 98% das leucemias linfóides infantis são de células

precursoras, sendo a leucemia linfoblástica aguda (LLA) a forma mais comum (Erdmann et al., 2020).

Nas últimas décadas, os avanços no diagnóstico, agrupamento de risco, farmacologia e combinações de tratamento levaram a melhorias notáveis no tratamento e na sobrevida da leucemia infantil, com uma sobrevida global para LLA superior a 90% em pacientes de países de alta renda (Erdmann et al., 2021). No entanto, ainda falta o conhecimento das causas complexas da doença que podem auxiliar na implementação de medidas preventivas.

Um crescente corpo de pesquisa tem como alvo uma ampla gama de fatores de risco potenciais para a leucemia infantil, incluindo os genéticos e ambientais. Os fatores de risco ambientais incluem exposição a poluentes ambientais, como poluição do ar, fatores de estilo de vida, como tabagismo dos pais ou consumo de álcool, exposições naturais e artificiais, como radiação e exposições a microrganismos ainda na gestação (Ziegelberger et al., 2011).

Neste contexto, a infecção materna durante a gravidez tem sido um fator de risco suspeito para leucemia infantil. Agentes infecciosos com potencial oncogênico podem ser transferidos da mãe para o feto, levando à instabilidade genômica. Alternativamente, a infecção fetal pode levar à tolerância imunológica porque a resposta imune adaptativa no feto é imatura. Essa tolerância permitiria a persistência do vírus a longo prazo e a proliferação de células infectadas, resultando em uma elevada carga viral (Francis et al., 2017).

As evidências epidemiológicas para a associação entre infecção materna durante a gravidez e leucemia infantil tem se acumulado de forma constante nas últimas décadas, mas com achados inconsistentes. Os tipos de infecções investigados variam de patógenos específicos a infecções sistêmicas mais gerais, com base em dados coletados por meio de exames laboratoriais, autorrelatos ou registros médicos (Schmidt et al., 2021).

Uma vez que o esclarecimento dos fatores de risco ambientais para a leucemia infantil pode auxiliar na adoção de estratégias adequadas de prevenção desta patologia, este estudo objetivou analisar a associação entre infecção materna durante a gestação e a ocorrência de leucemia infantil.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática realizada por meio do método Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analysis (PRISMA) (Moher et al., 2015). A questão norteadora desta pesquisa incide em: “Qual a associação entre infecção materna durante a gestação e a ocorrência de leucemia infantil?”

Para a condução do estudo foi tomado como base as seguintes etapas idealizadas por Pati & Lorusso (2018): 1) Definição da questão norteadora e objetivos da pesquisa; 2) Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão/ amostragem dos estudos; 3) Busca na literatura; 4) Categorização e análise dos estudos; 5) Apresentação e discussão dos resultados da amostra e; 6) Apresentação e síntese do conhecimento.

A investigação dos estudos ocorreu nas bases de dados eletrônicas - Nacional Institute of Medicine (NIH-PubMed), Scopus e Web of Science, no período de janeiro a fevereiro de 2022. As bases de dados foram selecionadas pela sua grande abrangência de estudos. Para as buscas foram utilizados os seguintes descritores extraídos do Medical Subject Headings (MeSH): “gestation”, “maternal infection”, “infection”, “infectious”, “bacterial”, “vírus”, “leukemia”, “child”, “infant” e “neonat”. Foram utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR” para o cruzamento dos descritores, com aplicações específicas para cada base de dados, conforme demonstrado no Quadro 1.

Quadro 1: Estratégias de busca nas bases de dados, Recife (PE), Brasil, 2022.

Base de dados (artigos recuperados)	Estratégia de busca
PubMed (620)	(((maternal infection) OR (infection)) AND (leukemia)) AND (child)
Scopus (206)	(((((((maternal infection) OR (infectious)) OR (bacterial)) OR (virus)) AND (leukemia)) AND (infant) OR neonat))
Web of Science (1.443)	(((gestation) AND (infection)) OR (maternal infection)) AND (leukemia)) AND (infant)

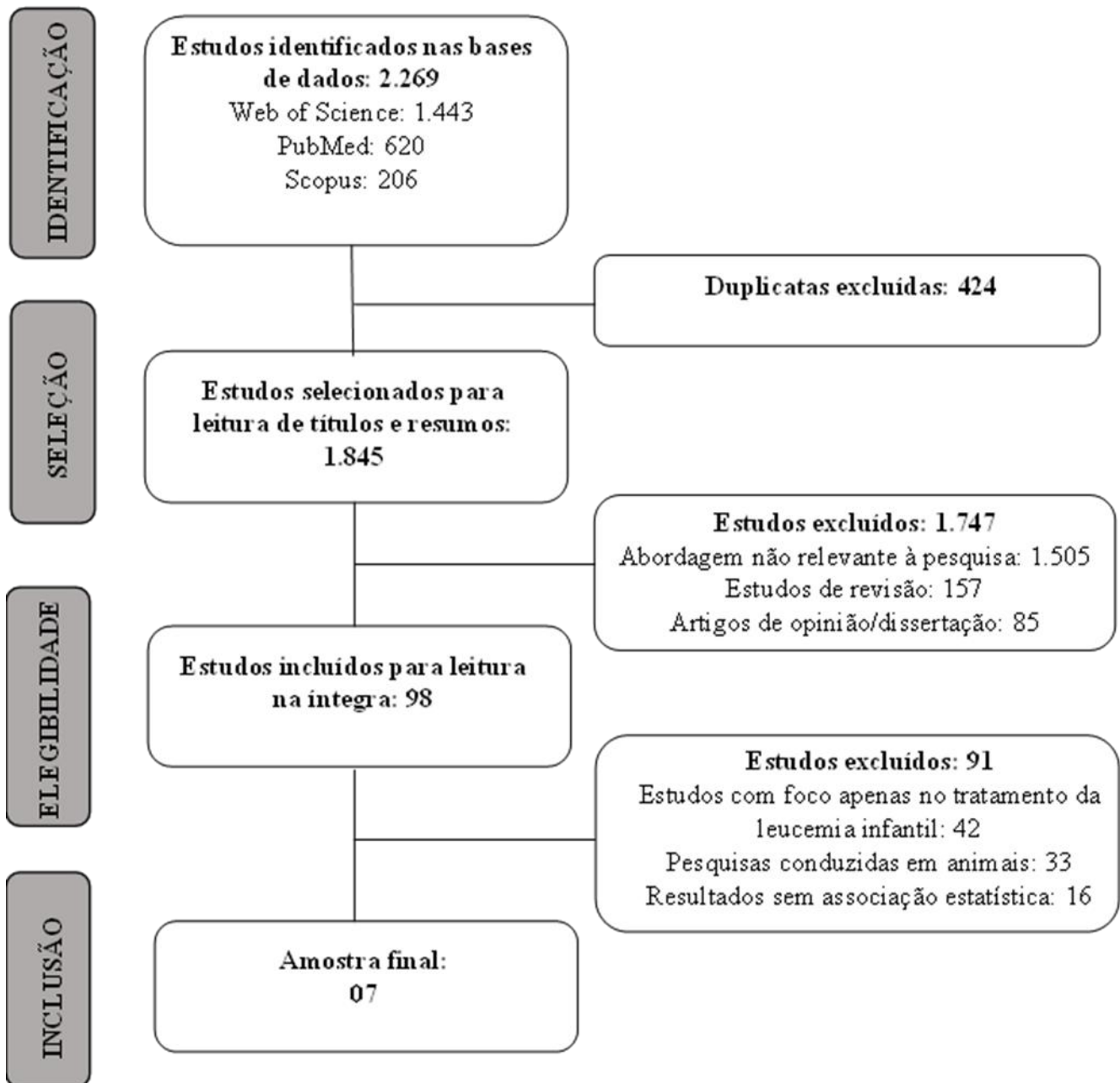
Fonte: Dados obtidos no estudo.

Os artigos selecionados atenderam aos seguintes critérios de inclusão: textos completos, disponíveis em inglês, publicados entre janeiro de 2010 a dezembro de 2021; pesquisas conduzidas em humanos que relataram associações entre uma ou mais medida de infecção materna durante a gravidez e que utilizaram a leucemia infantil como resultado na prole. Foram excluídos artigos duplicados nas bases de dados (duplicatas), estudos de revisão, editoriais, artigos de opinião, dissertações e teses e pesquisas com temática não relevante a questão norteadora da pesquisa.

Para garantir o registro conjunto de informações relevantes ao tema, foi utilizado o instrumento proposto por Nascimento et al. (2021), adaptado para este estudo com as seguintes variáveis: dados de identificação (título, autores, periódico, ano de publicação, país de origem do estudo, fator de impacto segundo o Journal Citation Reports – JCR, qualis e base de dados), delineamento metodológico (tipo/abordagem do estudo e nível de evidência) e principais resultados (número de participante dos estudos, tipo de infecção analisada e as associações entre a ocorrência do fenômeno nas gestantes e a leucemia infantil na prole).

Após a aplicação dos filtros de pesquisa nas bases de dados, inicialmente foram encontrados 2.269 artigos. Os artigos duplicados (424) foram registrados apenas uma vez, totalizando em 1.845 para leitura dos títulos e resumos. Nesta etapa foram excluídas 1.505 publicações que não tinham abordagem relevante a temática deste estudo, 157 estudos de revisão e 85 artigos de opinião e dissertações. Sendo assim, 98 publicações foram selecionadas para leitura na íntegra, porém 42 foram excluídas por focarem apenas no tratamento da leucemia infantil, 33 foram excluídas por serem pesquisas conduzidas em animais e 16 excluídas por, apesar de apresentarem a leucemia infantil como complicação associada a infecção materna, não trouxeram associações estatísticas nos resultados. Desta forma, sete artigos constituíram a amostra final desta revisão, conforme explicitado na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção do estudo, Recife (PE), Brasil, 2022.



Fonte: Dados obtidos no estudo.

Os artigos selecionados foram submetidos à classificação do nível de evidência, a partir do instrumento de Classificação Hierárquica das Evidências para Avaliação dos Estudos (Stillwell et al., 2010). Segundo esta classificação, os níveis I e II são considerados evidências fortes, III e IV moderadas e V a VII fracas. Salienta-se que este estudo preservou os aspectos éticos de tal forma que todos os autores das publicações analisadas foram referenciados apropriadamente, mediante a Lei de Direitos Autorais nº 9.610 de 19 de Fevereiro de 1998 (Brasil, 1998).

3. Resultados

Do total de sete artigos analisados, observa-se, no Quadro 2, maior frequência de publicação em 2016 (n: 02) e maior produção da Suécia (n: 04). Em relação aos Qualis dos periódicos da amostra, seis estudos são classificados como A1 ou A2

pela CAPES. Quanto ao fator de impacto destes periódicos, a Blood apresentou o JCR mais elevado (23.629). Referente à abordagem dos artigos encontrados, verifica-se que todos utilizaram o estudo de caso-controle, caracterizando as pesquisas como apresentando nível de evidência moderado (III), mediante a classificação utilizada para análise.

Quadro 2: Caracterização dos artigos da amostra final, Recife (PE), Brasil, 2022.

ID	Autoria/ ano	País	Periódico (Qualis – JCR)	Design do estudo (NE*)	Objetivos
01	Honkaniemi et al. 2010	Suécia	British Journal of Cancer (A1 – 7.640)	Caso-controle (III)	Examinar a possibilidade de uma associação entre infecção por adenovírus pré-natal e leucemia linfoblástica aguda.
02	Gustafsson et al. 2012	Suécia	Journal of Pediatric Hematology/Oncology (B2) ⁺	Caso-controle (III)	Examinar a possível associação entre infecção materna por adenovírus e a ocorrência de leucemia linfoblástica aguda na prole.
03	Kumar et al. 2014	Índia	Asian Pacific Journal of Cancer Prevention (A2 – 2.514)	Caso-controle (III)	Examinar a associação da leucemia infantil com fatores maternos, especialmente durante a gravidez, para ajudar a evitar fatores de risco.
04	Bogdanovic et al. 2016	Suécia	British Journal of Cancer (A1 – 7.640)	Caso-controle (III)	Identificar candidatos virais que possam estar envolvidos na primeira etapa da leucemogênese.
05	Bzhalava et al. 2016	Suécia	International Journal of Cancer (A1 – 7.396)	Caso-controle aninhado de coortes (III)	Investigar um possível papel de infecções maternas durante a gravidez e o risco de desenvolver leucemia infantil na prole.
06	Francis et al. 2017	EUA	Blood (A1 – 23.629)	Caso-controle (III)	Investigar o papel da infecção materna na ocorrência da leucemia linfoblástica aguda infantil.
07	Wiemels et al. 2019	EUA	Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention (A1 – 4.254)	Caso-controle (III)	Analisar a associação entre infecção materna por citomegalovírus e leucemia infantil.

Notas: *NE - Nível de evidência; ⁺Sem registros de fator de impacto no JCR. Fonte: Dados obtidos no estudo.

Por meio do Quadro 3 é possível analisar algumas informações importantes acerca dos estudos realizados. No total, 1.169 casos de leucemia infantil e 35.990 controles foram incluídos nas análises. Referente aos agentes infecciosos de exposição materna, os estudos analisados consideraram os seguintes: citomegalovírus (ID06 e ID07), adenovírus (ID01), poliomavírus (ID02), herpes vírus humano (ID04), parvovírus B19 (ID04), retrovírus endógenos humanos (ID04), anelloviridae (ID05) e papillomaviridae (ID05). Entre eles, a infecção pelo citomegalovírus na gestação foi associada a um maior risco de leucemia infantil na prole, especificamente a leucemia linfoblástica aguda infantil (ID06 e ID07). Os outros agentes infecciosos destacados apesar de mostrarem um risco aumentado, apresentaram associações estatisticamente não significativas, não sendo conclusivos quanto a seus resultados.

Quadro 3: Análise da associação entre infecção materna na gestação e a ocorrência de leucemia infantil na prole, Recife (PE), Brasil, 2022.

ID	Número de participantes	Exposição analisada (agente ou tipo de infecção)	Principais resultados
01	50 casos; 100 controles	Adenovírus – espécie C	O DNA do adenovírus foi detectado de forma confiável em apenas dois indivíduos, ambos desenvolveram leucemia linfoblástica aguda. Porém, devido à baixa frequência de confirmados, não se fez possível associar no momento a associação entre a infecção pelo adenovírus na gestação e o desenvolvimento de leucemia.
02	264 casos; 17.197 controles	Poliomavírus (DNA)	Verificou-se que as infecções pré-natais com o poliomavírus provavelmente não são fatores etiológicos para a leucemogênese infantil.
03	132 casos; 1.320 controles	Qualquer infecção	Não houve relação significativa entre infecção materna e ocorrência de leucemia infantil na prole ($p=0,696$).
04	95 casos; 95 controles	Herpes vírus humano tipo 6 (HHV-6); Parvovirus B19; Retrovírus endógenos humanos (HERV-DNA)	Embora vários candidatos virais tenham sido identificados nas amostras de sangue neonatal, uma investigação mais aprofundada por PCR sugeriu que esses vírus não tiveram um papel importante no desenvolvimento de leucemia linfoblástica aguda.
05	26 casos; 47 controles	Anelloviridae; Papillomaviridae	Nenhum dos vírus detectados foi associado a leucemia/linfoma na prole. A viremia durante a gravidez foi comum, mas não foi encontrada associação com risco de leucemia/linfoma na prole.
06	494 casos; 14.966 controles	Citomegalovírus	Análises abrangentes de vírus e bactérias não direcionadas de amostras de medula óssea pré-tratamento revelaram infecção prevalente por citomegalovírus no diagnóstico em leucemia linfoblástica aguda infantil, demonstrando transcrição viral ativa em blastos de leucemia como bem como virions intactos no soro ($p = 0,0016$). O risco foi mais pronunciado em hispânicos ($OR^e = 5,90$, $IC95\%^* = 1,89-25,96$) do que em brancos não hispânicos ($OR^e = 2,10$; $IC95\%^* = 0,69-7,13$).
07	108 casos; 2.265 controles	Citomegalovírus	Observando todas as infecções por citomegalovírus registradas antes de 6 meses antes do diagnóstico de malignidade, um aumento da taxa de risco de infecções relacionadas a este agente viral, ajustando para malformações congênitas, deformações e anormalidades cromossômicas, foi detectado para malignidades hematológicas ($HR^* = 11,2$; $IC95\%^* = 5,8-21,5$).

Notas: *IC95% - Intervalo de confiança de 95%; *HR - Hazard Ratios (Proporções de Perigo); ^eOR - Odds Ratio (Razão de probabilidade).
Fonte: Dados obtidos no estudo.

4. Discussão

Este estudo analisou a produção científica a respeito da associação entre infecção materna durante a gestação e a ocorrência de leucemia infantil na prole, a fim de fomentar uma discussão científica mais abrangente acerca desta problemática. Evidências científicas apresentadas na literatura mostraram que mutações genéticas adquiridas que iniciam a leucemia infantil ocorrem no útero e que fatores que afetam a estabilidade genética e as vias de crescimento celular no feto podem ser responsáveis por uma proporção significativa de leucemia infantil (Greaves et al., 2018).

A infecção materna pode afetar o desenvolvimento do sistema imunológico do feto sem transmissão transplacentária, de tal modo que os níveis de várias citocinas ao nascimento são diferentes entre crianças que desenvolvem LLA e controles pareados, sugerindo um papel da função imune desregulada ao nascimento no desenvolvimento da leucemia (Dauby et al., 2012). Neste sentido, existem, portanto, vários mecanismos plausíveis que podem explicar a contribuição de um tipo específico de infecção materna ou infecção em geral para a leucemia infantil (Chang et al., 2011; Soegaard et al., 2018).

Uma revisão narrativa identificou que 11 dos 16 artigos relataram que a infecção materna estava associada a um risco aumentado de leucemia infantil (Maia & Filho, 2013). Outras revisões da associação com infecção em qualquer momento antes da leucemia infantil destacaram apenas um pequeno número de estudos sobre a contribuição da infecção materna (O'Connor & Boneva, 2007; Eden, 2010).

À luz dos resultados desta revisão sistemática, verificou-se que a infecção pelo citomegalovírus na gestação foi associada a um maior risco de leucemia infantil na prole, especificamente a LLA (Francis et al. 2017; Wiemels et al. 2019).

Outros agentes infecciosos destacados nos estudos apesar de mostrarem um risco aumentado, apresentaram associações estatisticamente não significativas, não sendo conclusivos quanto a seus resultados (Honkaniemi et al. 2010; Gustafsson et al. 2012; Kumar et al. 2014; Bogdanovic et al. 2016; Bzhalava et al. 2016).

Referente a associação identificada entre a infecção materna pelo citomegalovírus e a ocorrência específica de LLA, salienta-se que este agente infeccioso é um vírus comum que infecta mais de 90% dos adultos em todo o mundo (Ssentongo et al., 2021). A infecção in útero com citomegalovírus é uma das principais causas de defeitos congênitos, especificamente perda auditiva. Embora a infecção primária por este vírus durante a gravidez produza o maior risco de transmissão vertical, a maioria das mulheres em idade fértil é previamente infectada por ele e, portanto, a transmissão vertical do vírus reativado é responsável pela maioria das infecções congênitas por citomegalovírus (Cheeran et al., 2009).

A presença de citomegalovírus na criança antes do nascimento pode ter implicações importantes no controle imunológico. A infecção antes do desenvolvimento de uma resposta imune adaptativa robusta no feto e no neonato pode afetar a tolerância central e permitir que o agente viral persista em um curso infeccioso, ao contrário da maioria das crianças infectadas após o nascimento, levando ao aumento do risco de desenvolver LLA (Wiemels et al. 2019).

Neste contexto, além dos mecanismos genéticos e imunológicos descritos, a infecção fetal pode iniciar uma desregulação imunológica por meio da sensibilização inicial das células B, alterando assim a resposta imune adaptativa independente da carga viral e contribuindo para a leucemia (Leeper & Lutzkanin, 2018). Destaca-se o fato de que ainda existe uma possibilidade, ainda não investigada, de que o uso de antibióticos ou outros medicamentos para tratar a infecção e os sintomas relacionados, em vez da infecção em si, possa estar relacionado ao risco de leucemia.

Ao todo, este estudo contribui com novos conhecimentos para a pesquisa sobre fatores de risco ambiental para a leucemia infantil, uma vez que, sendo o tema de máxima importância, poucas pessoas sabem a respeito desse assunto (Herkert et al., 2021). Porém, salienta-se que esta revisão teve como principal limitação o pequeno número de estudos incluídos na amostra final, principalmente quando foram utilizadas análises diferentes, o que pode ter influenciado nos resultados identificados.

5. Conclusão

Os achados desta pesquisa sugerem que, embora com base em um pequeno número de estudos, infecções específicas durante a gravidez estão associadas à leucemia infantil. Porém, verificou-se que não é possível generalizar esta associação, de tal modo que apenas o agente infeccioso citomegalovírus apresentou associações significativas.

Esses achados justificam a necessidade de mais pesquisas; no entanto, eles não devem ser usados como base para apoiar medidas preventivas específicas. Mais estudos são necessários para confirmar as associações identificadas entre as variáveis, idealmente com amostras maiores, incluindo uma maior coleção de evidências prospectivas e métodos mais precisos para detectar e medir a infecção.

Referências

- Bogdanovic, G., Pou, C., Barrientos-Somarrivas, M., Bjerkner, A., Honkaniemi, E., Allander, T., et al. (2016). Virome characterisation from Guthrie cards in children who later developed acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer*. 115, 1008-1014.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). (1998). *Lei no 9.610, de 19 de fevereiro de 1998, que altera, atualiza e consolida a legislação sobre direitos autorais e dá outras providências*. Diário Oficial da União. Brasília: Ministério da Saúde. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19610.htm
- Bzhalava, D., Hultin, E., Arroyo Muhr, L.S., Ekstrom, J., Lehtinen, M., de Villiers, E. M., et al. (2016). Viremia during pregnancy and risk of childhood leukemia and lymphomas in the offspring: nested case-control study. *Int J Cancer*. 138(9), 2212-2220.
- Chang, J. S., Zhou, M., Buffler, P. A., Chokkalingam, A. P., Metayer, C. & Wiemels, J. L. (2011). Profound deficit of IL10 at birth in children who develop childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 20(8), 1736-1740.

- Cheeran, M. C., Lokensgard, J. R. & Schleiss, M. R. (2009). Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev.* 22(1), 99-126.
- Dauby, N., Goetghebuer, T., Kollmann, T. R., Levy, J. & Marchant, A. (2012). Uninfected but not unaffected: chronic maternal infections during pregnancy, fetal immunity, and susceptibility to postnatal infections. *Lancet Infect Dis.* 12(4), 330-340.
- Eden, T. (2010). Aetiology of childhood leukaemia. *Cancer Treat Rev.* 36(4), 286-297.
- Erdmann, F., Kaatsch, P., Grabow, D. & Spix, C. (2020). *German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018)*. Mainz: Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz.
- Erdmann, F., Frederiksen, L. E., Bonaventure, A., Mader, L., Hasle, H., Robison, L.L., et al. (2021). Childhood cancer: survival, treatment modalities, late effects and improvements over time. *Cancer Epidemiol.* 71(B), 101733.
- Francis, S. S., Wallace, A. D., Wendt, G. A., Li, L., Liu, F., Riley, L. W., et al. (2017). In utero cytomegalovirus infection and development of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 129(12), 1680-1684.
- Greaves, M. (2018). A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 18, 471-484.
- Gustafsson, B., Honkaniemi, E., Goh, S., Giraud, G., Forestier, E., von Döbeln, U., et al. (2012). KI, WU, and Merkel cell polyomavirus DNA was not detected in Guthrie cards of children who later developed acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 34(5), 364-367.
- Herkert, C. M. M., Cardoso, A. I. Q. & Pinto, A. M. A. C. (2021). Fontes de radiação não ionizante e casos de leucemia infantil: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development.* 10(12), e19101320745.
- Honkaniemi, E., Talekar, G., Huang, W., Bogdanovic, G., Forestier, E., von Döbeln, U., et al. (2010). Adenovirus DNA in Guthrie cards from children who develop acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Br J Cancer.* 102, 796-798.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). (2021). *Tipos de câncer*. Rio de Janeiro: INCA. Recuperado de <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer>
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). (2019). *Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA. Recuperado de <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
- Kumar, A., Vashist, M. & Rathee, R. (2014). Maternal factors and risk of childhood leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 15(2), 781-784.
- Leeper, C. & Lutzkanin, A. Infections During Pregnancy. *Prim Care.* 45(3), 567-586.
- Maia, R. R. P. & Filho, V. W. (2013). Infection and childhood leukemia: review of evidence. *Rev. Saúde Pública.* 47(6), 1172-1185.
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., et al (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst. Rev.* 4(1), 1-9.
- Nascimento, J. W. A., Santos, R. S., Santos, T. M. R., Silva, A. L. B., Rodrigues, L. D. C., Silva, V. W., et al. (2021). Complications associated with intimate partner violence in pregnant women: a systematic review. *Int. J. Dev. Res.* 11(7), 48924-48928.
- O'Connor, S. M. & Boneva, R. S. (2007). Infectious etiologies of childhood leukemia: plausibility and challenges to proof. *Environ Health Perspect.* 115(1), 146-150.
- Pati, D. & Lorusso, L. N. (2018). How to Write a Systematic Review of the Literature. *HERD.* 11(1), 15-30.
- Schmidt, J. A., Hornhardt, S., Erdmann, F., Sánchez-García, I., Fischer, U., Schuz, J., et al. (2021). Risk Factors for Childhood Leukemia: Radiation and Beyond. *Front Public Health.* 9, 805757.
- Soegaard, S. H., Rostgaard, K., Skogstrand, K., Wiemels, J. L., Schmiegelow, K. & Hjalgrim, H. (2018). Neonatal inflammatory markers are associated with childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res.* 78(18), 5458-5463.
- Ssentongo, P., Hehnly, C., Birungi, P., Roach, M. A., Spady, J., Fronterre, C., et al. (2021). Congenital Cytomegalovirus Infection Burden and Epidemiologic Risk Factors in Countries With Universal Screening: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 4(8), e2120736.
- Stillwell, S., Fineout-Overholt, E., Melnyk, B. M. & Williamson, K. M. (2010). Evidence-based practice: step by step. *Am J Nurs;* 110(5), 41-47.
- Wiemels, J. L., Talbäck, M., Francis, S. & Feychting, M. (2019). Early infection with cytomegalovirus and risk of childhood hematological malignancies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 28(6), 1024-1027.
- Ziegelberger, G., Dehos, A., Grosche, B., Hornhardt, S., Jung, T. & Weiss, W. (2011). Childhood leukemia—risk factors and the need for an interdisciplinary research agenda. *Prog Biophys Mol Biol.* 107(3), 312-314.