

Análise dos fatores de risco na leucemia linfoblástica aguda infantil: Uma síntese da literatura científica

Analysis of risk factors in pediatric acute lymphoblastic leukemia: A synthesis of scientific literature

Análisis de los factores de riesgo en la leucemia linfoblástica aguda infantil: Una síntesis de la literatura científica

Recebido: 12/10/2024 | Revisado: 21/10/2024 | Aceitado: 22/10/2024 | Publicado: 25/10/2024

Isabela Semensato Bibó

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3212-5969>
Centro Universitário São Camilo, Brasil
E-mail: Isabelabibo1510@gmail.com

Andressa Borges da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1179-1693>
Centro Universitário São Camilo, Brasil
E-mail: dessabs1@gmail.com

Bárbara Miranda Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2702-0878>
Centro Universitário São Camilo, Brasil
E-mail: barbaramirandapereira15@gmail.com

Daniella Nocito Ferrari

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7990-9032>
Centro Universitário São Camilo, Brasil
E-mail: daniellaferrari15@gmail.com

Maria Luiza Reis Funchal

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5544-6981>
Centro Universitário São Camilo, Brasil
E-mail: malurfunchal@gmail.com

Melyssa Mitie Motizuki

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2332-7807>
Centro Universitário São Camilo, Brasil
E-mail: melyssamotizuki@hotmail.com

Aline Maria de Oliveira Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4253-9931>
Centro Universitário São Camilo, Brasil
E-mail: aline.rocha@prof.saocamilo-sp.br

Resumo

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a doença hematológica maligna mais comum na comunidade pediátrica, justificando a importância da investigação contínua sobre os seus fatores de risco para melhorar as taxas de diagnóstico precoce e prognóstico. **Objetivo:** Este estudo tem como objetivo destacar os fatores de risco da LLA infantil e enfatizar a importância da implementação de estratégias de saúde para mitigá-los. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática integrativa da literatura, utilizando dados da plataforma PubMed, feita em 2024, com os descritores MeSH “Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma”, “child” e “risk factors”, combinado com o operador booleano AND. Ademais, adicionou-se o descritor “treatment” com o operador NOT, resultando em 60 artigos, os quais foram filtrados por “texto completo gratuito” e “últimos cinco anos”. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 23 artigos. **Resultados:** Os fatores de risco identificados incluem exposição a cancerígenos, como pesticidas e gases tóxicos (benzeno), proximidade a campos magnéticos e luz artificial. A saúde materna durante a gestação também se relaciona ao risco, incluindo infecções maternas e exposição a altas temperaturas. A resposta imunológica e polimorfismos genéticos, especialmente em crianças hispânicas, também contribuem para etiopatogenia da LLA. **Conclusão:** A LLA infantil continua sendo prevalente, e embora os avanços terapêuticos tenham elevado as taxas de sobrevivência para 90%, fatores ambientais e genéticos ainda influenciam sua incidência. Pesquisas futuras devem integrar prevenção ambiental e avanços genômicos para a melhor compreensão e controle da LLA.

Palavras chave: Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras; Fatores de Risco; Crianças.

Abstract

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignant hematological disease in the pediatric community, highlighting the importance of ongoing investigation into its risk factors to improve early diagnosis and prognosis rates. **Objective:** This study aims to highlight the risk factors of childhood ALL and emphasize the importance of implementing health strategies to mitigate them. **Methodology:** This is an integrative systematic literature review, utilizing data from the PubMed platform, conducted in 2024, with the MeSH descriptors “Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma,” “child,” and “risk factors,” combined with the Boolean operator AND. Furthermore, the descriptor “treatment” was added with the operator NOT, resulting in 60 articles, which were filtered by “free full text” and “last five years.” After applying the inclusion and exclusion criteria, 23 articles were selected. **Results:** Identified risk factors include exposure to carcinogens, such as pesticides and toxic gases (benzene), proximity to magnetic fields, and artificial light. Maternal health during pregnancy is also related to risk, including maternal infections and exposure to high temperatures. Immune response and genetic polymorphisms, especially in Hispanic children, also contribute to the etiopathogenesis of ALL. **Conclusion:** Childhood ALL remains prevalent, and although therapeutic advances have raised survival rates to 90%, environmental and genetic factors still influence its incidence. Future research should integrate environmental prevention and genomic advances for a better understanding and control of ALL.

Keywords: Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; Risk Factors; Children.

Resumen

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la enfermedad hematológica maligna más común en la comunidad pediátrica, lo que justifica la importancia de la investigación continua sobre sus factores de riesgo para mejorar las tasas de diagnóstico precoz y pronóstico. **Objetivo:** Este estudio tiene como objetivo resaltar los factores de riesgo de la LLA infantil y enfatizar la importancia de implementar estrategias de salud para mitigarlos. **Metodología:** Se trata de una revisión sistemática integrativa de la literatura, utilizando datos de la plataforma PubMed, realizada en 2024, con los descriptores MeSH “Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma”, “child” y “risk factors”, combinados con el operador booleano AND. Además, se agregó el descriptor “treatment” con el operador NOT, resultando en 60 artículos, que fueron filtrados por “texto completo gratuito” y “últimos cinco años”. Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 23 artículos. **Resultados:** Los factores de riesgo identificados incluyen la exposición a carcinógenos, como pesticidas y gases tóxicos (benceno), la proximidad a campos magnéticos y la luz artificial. La salud materna durante el embarazo también se relaciona con el riesgo, incluyendo infecciones maternas y exposición a altas temperaturas. La respuesta inmunológica y los polimorfismos genéticos, especialmente en niños hispanos, también contribuyen a la etiopatogenia de la LLA. **Conclusión:** La LLA infantil sigue siendo prevalente y, aunque los avances terapéuticos han elevado las tasas de supervivencia al 90%, los factores ambientales y genéticos aún influyen en su incidencia. Las futuras investigaciones deben integrar la prevención ambiental y los avances genómicos para una mejor comprensión y control de la LLA.

Palabras clave: Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras; Factores de Riesgo; Niños.

1. Introdução

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a doença hematológica maligna mais comum na comunidade pediátrica, representando 25% de todos os novos diagnósticos de câncer (Pommert *et al.*, 2020).

Embora apresente um excelente prognóstico, com taxas de cura em torno de 90%, cerca de dois terços dos sobreviventes enfrentam morbidade grave decorrente do tratamento da LLA, com desenvolvimento de sequelas que diminuem drasticamente a expectativa de vida (Kovach *et al.*, 2024).

Este contexto justifica a importância da investigação contínua sobre a sua etiologia e os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da leucemia, com o objetivo de estruturar planos de prevenção e possibilitar o desenvolvimento de novos tratamentos.

Avanços nos estudos relacionados a LLA, demonstraram que os fatores genéticos, ambientais e agentes infecciosos desempenham um papel importante na patogênese da doença (Park *et al.*, 2020).

O presente estudo tem como objetivo identificar as janelas críticas de exposição e avaliar os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) na infância. A investigação abrange uma análise de diversos aspectos da doença, incluindo fatores pré-natais, genéticos e ambientais, que poderiam contribuir para a alta incidência da LLA. Além disso, busca-se ressaltar a importância da implementação de estratégias de saúde eficazes, que visem

não apenas a conscientização, mas também a mitigação desses riscos, promovendo, assim, um ambiente mais seguro para as crianças e melhorando as perspectivas de saúde para a população pediátrica.

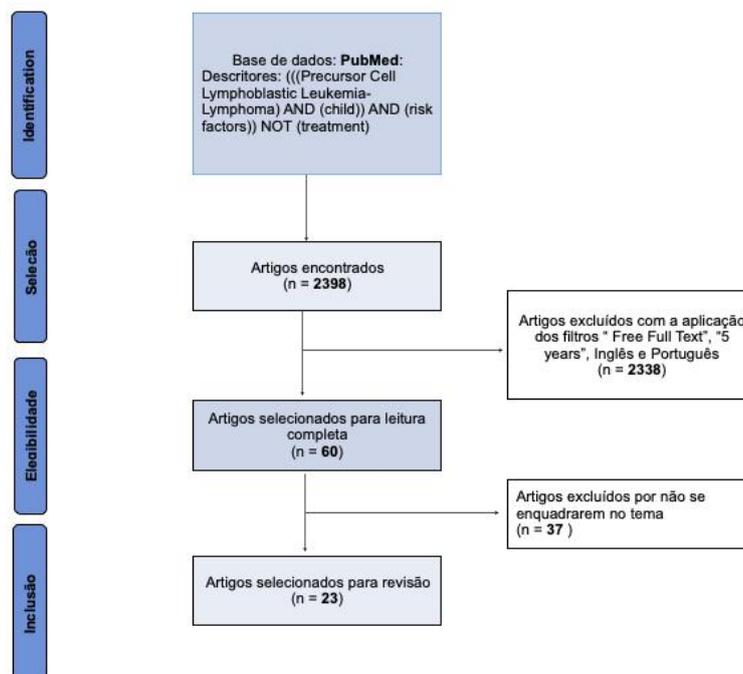
2. Metodologia

A metodologia científica é necessária para que as pesquisas possam ter resultados reprodutíveis da melhor forma possível, e aceitação pela comunidade acadêmica e científica. O presente estudo é descritivo, de natureza qualitativa e do tipo revisão de literatura (Snyder, 2019; Pereira et al., 2018). Trata-se de um estudo em formato de revisão integrativa da literatura (Mattos, 2015; Anima, 2014; Crossetti, 2012) realizada entre os meses de Julho e Agosto de 2024. A base de dados utilizada foi a Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América (PUBMED). Os descritores MeSH utilizados foram “Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma”, “child” e “risk factors” com o operador booleano AND. Ademais, adicionou-se o descritor “treatment” com o operador NOT para exclusão de artigos sobre tratamento e incluíram-se os filtros “texto completo gratuito” e “últimos cinco anos” para estudos mais recentes, encontrando-se 60 artigos no total. A justificativa para a escolha dessa faixa temporal deve-se ao fato de que as publicações dos últimos cinco anos tendem a apresentar as abordagens, discussões e informações mais atuais sobre um tópico.

Aplicou-se os critérios de inclusão: idioma inglês ou português e adequação ao tema proposto; e os critérios de exclusão: fuga do tema, metanálises, revisões, relatos ou séries de casos, opiniões de especialistas ou que não se adequassem aos critérios de inclusão acima. Portanto, após aplicar esses critérios, foram selecionados e analisados 23 artigos.

A seguir, apresenta-se o Fluxograma do processo de filtragem de artigos, que ilustra as etapas seguidas na seleção dos estudos relevantes para esta pesquisa (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma do processo de filtragem de artigos.



Fonte: Autoria própria.

3. Resultados

O Quadro 1, que se apresenta a seguir, fornece uma visão detalhada dos resultados das filtragens realizadas, as

quais compõem a base fundamental, ou 'corpus', desta pesquisa.

Quadro 1 - Identificação, título, autor, ano e país dos artigos selecionados.

Artigo	Título	Autor	Ano	País
1	Gut microbiome immaturity and childhood acute lymphoblastic leukemia	PEPPAS, Ioannis <i>et al.</i>	2023	Estados Unidos
2	Obesity and Leukemia: Biological Mechanisms, Perspectives, and Challenges	TSILINGIRIS, Dimitrios <i>et al.</i>	2024	Estados Unidos
3	Clonal heterogeneity and rates of specific chromosome gains are risk predictors in childhood high-hyperdiploid B-cell acute lymphoblastic leukemia	RAMOS, Mireia <i>et al.</i>	2022	Alemanha
4	Genetic defects in hematopoietic transcription factors and predisposition to acute lymphoblastic leukemia	GOCHO, Yoshihiro; YANG, Jun J.	2019	Espanha
5	Residential proximity to plant nurseries and risk of childhood leukemia	NGUYEN, Andrew <i>et al.</i>	2021	França
6	Unconventional Oil and Gas Development Exposure and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case-Control Study in Pennsylvania, 2009-2017.	CLARK, Cassandra J. <i>et al.</i>	2022	Estados Unidos
7	High ambient temperature in pregnancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational study.	ROGNE, Tormod <i>et al.</i>	2024	Austrália
8	A noncoding regulatory variant in IKZF1 increases acute lymphoblastic leukemia risk in Hispanic/Latino children.	SMITH, Adam J. <i>et al.</i>	2024	Estados Unidos/ México
9	Birth characteristics and childhood leukemia in Switzerland: a register-based case-control study.	LUPATSCH, Judith E. <i>et al.</i>	2021	Suíça
10	Maternal and Paternal Household Pesticide Exposure During Pregnancy and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia	RUTH, Alexandra L. <i>et al.</i>	2023	Estados Unidos
11	Outdoor artificial light at night, air pollution, and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in the California Linkage Study of Early-Onset Cancers	ZHONG, Charlie <i>et al.</i>	2023	Estados Unidos
12	IKZF1 genetic variants rs4132601 and rs11978267 and acute lymphoblastic leukemia risk in Tunisian children: a case-control study	MAHJOUR, Sana <i>et al.</i>	2019	Tunísia
13	Prenatal Pesticide Exposure and Childhood Leukemia – a California statewide case-control study	PARK, Andrew S. <i>et al.</i>	2020	Estados Unidos
14	Parental occupational exposure to benzene and the risk of childhood and adolescent acute lymphoblastic leukaemia: a population-based study	HECK, Julia E. <i>et al.</i>	2019	Dinamarca
15	Residential exposure to magnetic fields from transformer stations and risk of childhood leukemia.	MALAVOLTI, Marcella <i>et al.</i>	2024	França
16	Cytokine Levels at Birth in Children Who Developed Acute Lymphoblastic Leukemia.	WHITEHEAD, Todd P. <i>et al.</i>	2021	Estados Unidos

17	Common maternal infections during pregnancy and childhood leukaemia in the offspring: findings from six international birth cohorts.	HE, Jian-Rong <i>et al.</i>	2022	Reino Unido
18	Leukaemia and lockdown: The delayed infection model of childhood acute lymphoblastic leukaemia and the COVID-19 pandemic.	LILLIE, Katy.	2021	Reino Unido
19	IKZF1(PLUS) alterations contribute to outcome disparities in Hispanic/Latino children with B-lymphoblastic leukemia.	KOVACH, Alexandra E. <i>et al.</i>	2024	Estados Unidos/ México
20	Novel germline TRAF3IP3 mutation in a dyad with familial acute B lymphoblastic leukemia.	POMMERT, Lauren <i>et al.</i>	2021	Estados Unidos
21	Solar ultraviolet radiation exposure, and incidence of childhood acute lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma in a US population-based dataset	LITTLE, Mark P. <i>et al.</i>	2024	Estados Unidos
22	Heritable variation at the chromosome 21 gene ERG is associated with acute lymphoblastic leukemia risk in children with and without Down syndrome	SMITH, Adam J. <i>et al.</i>	2019	Estados Unidos/ Canadá
23	Characterization of residential proximity to sources of environmental carcinogens in clusters of Acute Lymphoblastic Leukemia in San Luis Potosi, Mexico.	YAÑEZ, Lizet <i>et al.</i>	2024	México

Fonte: Autoria própria.

O Quadro 2, apresentado a seguir, traz à luz os aspectos investigados e os resultados obtidos nos artigos analisados. Esta tabela fornece uma visão abrangente das variáveis estudadas e dos principais achados, contribuindo para uma melhor compreensão dos temas abordados na pesquisa.

Quadro 2 - Aspectos estudados e resultados dos artigos, respectivamente.

Artigo	Aspecto estudado	Resultados
1	Desregulação da microbiota intestinal	O estudo mostra que crianças com LLA diagnosticadas têm menor diversidade de espécies no microbioma intestinal e diferenças na composição em comparação com crianças saudáveis. Fatores como cesariana, ausência de amamentação e pouco contato social afetam a microbiota infantil.
2	Obesidade	A obesidade na infância não é um fator de risco para a LLA, contudo pode ser um fator prognóstico, especialmente em casos de recidiva.
3	Mutações genéticas	A presença de instabilidade cromossômica numérica (ICN) foi associada à LLA B-HHD, com níveis variáveis influenciando o desfecho clínico.
4	Defeitos genéticos atrelados aos fatores de transcrição hematopoiéticos	Defeitos nos fatores de transcrição hematopoiéticos (por exemplo, ETV6, PAX5, IKZF1) são frequentemente implicados na LLA familiar.
5	Exposição a pesticidas	Crianças nascidas perto de cultivos agrícolas que usam pesticidas apresentam maior risco para LLA. Isso ocorre uma vez que a exposição a pesticidas pode resultar em mutações oncogênicas.

6	Exposição a produtos cancerígenos provenientes do processo de “Fracking”	Crianças que vivem próximas a áreas de fraturamento hidráulico possuem até 2–3 vezes mais chances de desenvolver LLA, sendo a magnitude da associação maior entre as crianças que vivem dentro de dois quilômetros da fonte.
7	Exposição materna a altas temperaturas no início da gestação	Há uma associação entre a exposição a altas temperaturas ambientais no início da gravidez e risco de LLA infantil, sendo a associação mais forte na oitava semana da gestação.
8	Mutação do gene IKZF1	Mutações no gene IKZF1 são mais comuns em crianças latinas, o que explicaria o maior risco dessas crianças desenvolverem LLA.
9	Características perinatais	Crianças que nascem com mais de 4kg possuem maior risco de LLA.
10	Exposição a pesticidas domiciliares por parte da mãe e do pai durante a gravidez	Concluiu-se que existe um elo entre a LLA na infância e a exposição materna e paterna a pesticidas durante a gravidez. Dependendo da classe do pesticida, os riscos podem aumentar de 15% a 49%.
11	Exposição a luz artificial à noite e a poluição do ar	A exposição à luz artificial noturna foi associada com o aumento do risco de LLA em crianças hispânicas.
12	Mutações do gene IKZF1	A variante IKZF1 rs4132601 T/G é fator de risco de ALL, mas a variante rs11978267 A/G não.
13	Exposição a pesticidas na gravidez e no início da infância	A exposição a qualquer substância carcinogênica como pesticidas das classes de 2,6-dinitroanilinas, anilídeos e ureias, especificamente diuron, fosmete, kresoxim-metil e propanil, aumentam as chances de ALL entre as crianças expostas durante a gravidez.
14	Exposição ocupacional parental ao benzeno	Foi observado um aumento no risco de leucemia linfoblástica aguda (LLA) em crianças cujas mães foram expostas ao benzeno ocupacional durante a gravidez.
15	Exposição a campos magnéticos de baixa frequência	Observou-se um aumento na probabilidade de leucemia infantil entre aqueles que residiam em proximidade próxima, ou seja, < 100 m, de uma linha de alta voltagem.
16	Padrões de citocinas durante o nascimento	Os resultados sugerem que a resposta imunológica precoce pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da LLA.
17	Exposição fetal a infecções maternas	Algumas infecções maternas, como infecções respiratórias e urinárias, durante a gestação podem estar associadas a um leve aumento no risco de leucemia na infância.
18	Modelo de infecção tardia	Durante a pandemia de COVID-19, medidas de distanciamento social e lockdowns podem ter reduzido a exposição a infecções comuns, potencialmente alterando os padrões de incidência de LLA.
19	Mutações no gene IKZF1	O estudo demonstrou que há um aumento na incidência de mutações, como a deleção IKZF1 e o rearranjo IGH::CRLF2, em crianças hispânicas/latinas (HL) em comparação com crianças não-H/L com LLA-B, o que pode explicar a maior incidência de LLA nessas crianças.
20	Mutação germinativa no gene TRAF3IP3	Estudo aponta que a Variante estrutural do TRAF3IP3 pode ter papel importante na leucemogênese.
21	Exposição a radiação ultravioleta	Exposições contínuas a elevadas taxas de radiação ultravioleta (UVR) aumentam o risco de LLA.
22	Mutações no gene ERG localizado no cromossomo 21	Crianças de ascendência latina têm um risco 1,6 vezes maior de desenvolver leucemia linfoblástica aguda (LLA), parcialmente explicado pela maior frequência de alelos de risco hereditários comuns de LLA em ARID5B, GATA3 e PIP4K2A em latinos.

23	Proximidade a fontes de poluição	As crianças que vivem em ambientes com alta densidade de veículos, postos de gasolina, incineradoras, estabelecimentos comerciais que queimam biomassa ou que residem perto de zonas industriais podem apresentar maior risco para LLA.
----	----------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fonte: Autoria própria.

4. Discussão

A leucemia linfóide aguda é a principal doença hematológica maligna em crianças (de 0 a 14 anos), chegando a ter uma incidência de 5,2/ 100.000 crianças nos Estados Unidos (Nguyen *et al.*, 2021). Ela chega a representar cerca de 80% de todos os casos de leucemias na infância, e até 30% de todos os cânceres pediátricos (Clark *et al.*, 2022). Diante de sua grande relevância, durante anos, diversos artigos têm sido publicados com a intenção de aprofundar o conhecimento médico sobre essa doença. Como resultado destas inúmeras pesquisas e ao desenvolvimento de novas tecnologias, o prognóstico das crianças diagnosticadas com esta doença melhorou significativamente, alcançando uma taxa de sobrevivência de até 90% (Kovach *et al.*, 2024). Contudo, independente dos esforços, os agentes predisponentes dessa doença ainda não são bem compreendidos.

Fatores Ambientais

Entre os fatores de risco estudados, os fatores ambientais têm ganhado um papel de destaque nas pesquisas, uma vez que são fatores modificáveis. De acordo com Nguyen *et al.* (2021), Park *et al.* (2020) e Ruth *et al.* (2023), a exposição a pesticidas durante a infância ou na vida intrauterina está fortemente relacionada ao desenvolvimento de LLA ao longo dos anos. Isso ocorre devido à habilidade que os pesticidas têm de causar mudanças moleculares, como anomalias cromossômicas, alterações nas cascatas de sinalização celular, estresse oxidativo e a danos direto ao DNA.

Entre os pesticidas considerados como carcinogênicos, Park *et al.* (2020) destaca o Diuron, um herbicida que é citotóxico e genotóxico pois produz espécies reativas de oxigênio. Além deste, o autor também destaca os riscos atrelados à exposição ao Fosmete, um inseticida organofosforado que, ao atravessar a barreira placentária, causa uma diminuição da viabilidade celular, redução da síntese de DNA e indução de citocinas inflamatórias.

Estes pesticidas são amplamente utilizados no Brasil, sendo comuns em culturas de soja, milho, cana-de-açúcar e citros (ANVISA, 2024; ANVISA, 2024). Portanto, infere-se que devido ao risco atrelado à esta exposição, crianças nascidas de mães que residem perto de plantações que fazem uso de tais agrotóxicos poderiam ser monitoradas quanto a doenças hematológicas, principalmente a LLA. Nguyen *et al.* (2021) também aponta que, devido ao uso de pesticidas carcinogênicos, o risco de desenvolvimento de LLA é significativamente maior para crianças nascidas a menos de 75 metros de viveiros de plantas. Logo, esses indivíduos também necessitam atenção especial por parte da Atenção Primária em Saúde, que é responsável pela prevenção secundária.

O fraturamento hidráulico, mais conhecido como “fracking” é o nome dado ao processo utilizado na extração de óleo e gás natural não convencionais. Tal processo envolve a injeção de água, areia e químicos em alta pressão em poços de petróleo ou gás para quebrar as rochas. (NIEHS, 2023)

Este processo, além de liberar recursos naturais, também acaba liberando poluentes químicos na água e no ar. Entre alguns desses produtos liberados, pode-se citar como os mais nocivos o benzeno, os formaldeídos, os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs), o óxido de etileno e as emissões de escapamento de diesel. Além destes químicos carcinogênicos, este processo também resulta na liberação de materiais radioativos. Segundo o estudo publicado por Clark *et al.* (2022), crianças que vivem perto de usinas que realizam este tipo de processo possuem até 2-3 vezes mais risco de desenvolverem LLA no futuro. O autor ainda afirma que a exposição precoce, especialmente intrauterina, é ainda mais nociva, uma vez que é durante período perinatal que há maior vulnerabilidade para a ocorrência de mutações genéticas precursoras.

Além do fraturamento hidráulico, existem outras fontes de gases carcinogênicos. Zonas industriais, postos de gasolina e até mesmo os veículos também são grandes fontes de poluição, os quais também são considerados como fatores de risco para o desenvolvimento de cânceres. O estudo de Yañez *et al* (2024) indica que as regiões centrais de grandes cidades apresentam maior risco para crianças quanto ao desenvolvimento de LLA.

Isso ocorre devido à alta concentração de veículos movidos a gasolina ou diesel. Tais combustíveis, quando queimados, liberam grandes quantidades de benzeno, o qual é classificado como carcinógeno humano pela IARC (International Agency for Research on Cancer). Segundo estudos, crianças que residem em zonas de maior densidade de tráfego apresentam 9% mais risco de desenvolverem LLA em comparação com aquelas que vivem em outras áreas (Zhong *et al.*, 2023) De acordo com a pesquisa feita por Alvarez *et al.* (2017), há evidências de níveis elevados de ácido trans-mucônico (t,t-MA), um indicador de exposição ao benzeno, em mulheres e crianças que moram na região metropolitana com este tipo de exposição sendo que em alguns indivíduos, a exposição ao benzeno foi 162% maior do que o valor de referência imposto por órgãos internacionais (Yañez *et al.*, 2024).

Além da grande exposição a benzeno e aos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs) liberados pela queima de combustíveis fósseis, as crianças que residem nos grandes centros urbanos também são expostas a campos magnéticos de extrema baixa frequência gerados por linhas de energia de alta voltagem. Desde 2002, com a ajuda de múltiplas pesquisas, foram feitas observações epidemiológicas que apontam os campos magnéticos como agentes carcinogênicos (IARC, 2002). Uma das teorias seria que tais campos seriam capazes de interferir com o ciclo celular, alterando a reparação do DNA, a proliferação celular, e o mecanismo de apoptose (Kheifets, 2010). De acordo com Malavolti *et al.* (2024), crianças que vivem a menos de 100 metros de uma linha de alta voltagem possuem uma probabilidade maior de desenvolverem LLA.

Segundo Zhong *et al.* (2023), outra variável que aumentaria o risco de LLA na infância seria a exposição à luz artificial durante o período noturno. Existem algumas explicações para essa associação, sendo uma delas a supressão do hormônio do sono, a melatonina, pela exposição à luz. Esse hormônio tem a capacidade de regular níveis das citocinas IL-8 e IL-10, ambas implicadas na etiologia da leucemia linfoblástica aguda. Além disso, o estudo aponta que distúrbios do sono podem alterar a cascata inflamatória relacionada aos receptores Toll, os quais estão envolvidos na leucemogênese. Também acredita-se que os distúrbios circadianos causados pela exposição à luz artificial no período da noite estejam relacionados com a progressão tumoral através de vias epigenéticas. Tais associações são ainda mais fortes em crianças de 8 a 14 anos e em crianças hispânicas (Zhong *et al.*, 2023)

Este dado, além daqueles destacados Malavolti *et al.* (2024) e Yañez *et al.* (2024), destacam que as crianças residentes em zonas urbanas, especialmente em zonas periféricas, são mais suscetíveis ao desenvolvimento de cânceres hematológicos. Ademais, tais achados também evidenciam uma falta de planejamento urbano e apontam a necessidade de ações governamentais para manejar, substituir ou até mesmo realocar esses agentes carcinogênicos para áreas menos densas, visando reduzir o risco de exposição das crianças.

Fatores Relacionados à Exposição Intra-Útero

Os fatores ambientais carcinogênicos também podem afetar indiretamente as crianças por meio de seus pais. Assim como apontado por Clark *et al.* (2022), o período de desenvolvimento intra uterino é muito delicado e pode facilmente ser influenciado pelo ambiente externo. O estudo de Heck *et al* (2019) feito com base na população dinamarquesa solidifica uma associação positiva entre a exposição materna ao benzeno e o desenvolvimento de LLA.

Atualmente, na Dinamarca, o benzeno foi limitado a menos de 1% dos combustíveis utilizados. Contudo, mesmo assim, fetos expostos a essa pequena quantidade de gás carcinogênico ainda apresentam maior risco para o desenvolvimento de cânceres hematológicos. Isso ocorre porque acredita-se que a etiologia da LLA tenha início ainda dentro do útero. Acredita-se

que o benzeno, ao passar pela barreira placentária, induza instabilidade genômica e mutações cromossômicas, as quais predispoem a translocações

frequentemente encontradas em crianças com LLA. Essa teoria é respaldada pelo fato de cientistas terem encontrado translocações cromossômicas associadas à predisposição para LLA em amostras de sangue de recém-nascidos. (Heck *et al.*, 2019)

Além da exposição ocupacional materna a gases tóxicos, acredita-se que a exposição a altas temperaturas durante o início da gestação também seja um fator de risco para LLA em crianças já geneticamente predispostas. Essa exposição tende a ser mais prejudicial durante a oitava semana de gestação, uma vez que é durante este período que iniciam-se as alterações hematopoiéticas fetais. A explicação por trás desta associação ainda é incerta, porém supõe-se que as primeiras células precursoras da LLA possam surgir devido ao estresse oxidativo causado pelas altas temperaturas. Ademais, o corpo humano, diante de temperaturas elevadas, tende a aumentar a produção de biomarcadores inflamatórios, proteínas de choque térmico (HSPs) e hormônios de estresse, como o cortisol, os quais, em combinação com mecanismos epigenéticos, também aumentam a predisposição à LLA (Rogne *et al.*, 2024).

De acordo com He *et al.* (2022), infecções urinária e respiratórias durante a gestação também aumentam o risco de desenvolvimento de LLA ao longo da infância. Isso porque as infecções virais podem desencadear as primeiras lesões genéticas intrauterinas. Ademais, tais infecções podem causar defeitos congênitos, os quais também estão associados à LLA infantil. O estudo de Whitehead *et al.* (2021) explica que infecções maternas podem alterar o desenvolvimento do sistema imunológico fetal e ter um efeito mutagênico nas células hematopoiéticas devido a ação de enzimas deaminases de citidina, as quais podem causar translocações e mutações específicas atreladas à LLA.

Fatores Associados ao Sistema Imunológico

Variações nos níveis de interleucinas em crianças com leucemia linfoblástica aguda (LLA) sustentam a ligação entre as alterações no sistema imunológico e a fisiopatologia da doença. Estudos demonstraram que crianças com LLA, ao nascerem, apresentavam níveis reduzidos de IL-10, que é considerada como uma importante citocina imunossupressora. Adicionalmente, essas crianças também apresentavam níveis elevados de IL-6, IL-1 β , IL-8, Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), os quais possuem funções fundamentais no sistema imunológico e inflamatório. Esses achados destacam

a importância de compreender como o sistema imunológico influencia no desenvolvimento e progressão da LLA (Whitehead *et al.*, 2021).

Ao longo dos anos, visando explicar a intrínseca relação entre o sistema imunológico e a leucemia infantojuvenil, surgiu a hipótese da infecção tardia. Tal teoria propõe que a falta de exposição precoce a patógenos comuns geraria um sistema imune subdesenvolvido e despreparado que, ao longo da infância, ao interagir com infecções, geraria uma resposta imune exacerbada. Por sua vez, essas respostas aberrantes seriam responsáveis, em parte, pela LLA (Lillie, 2021). No estudo de Peppas *et al.* (2023), esta teoria pode ser vista em prática, uma vez que a autora aponta que crianças que não tiveram contato com a flora bacteriana materna nos primeiros meses de vida, seja através da via de parto ou pela ausência de amamentação, ou que tiveram pouco contato social ao longo da infância possuíam maior predisposição a LLA.

Peppas *et al.* (2023) ainda aponta o possível papel do microbioma intestinal na etiopatogenia da LLA em crianças com predisposições genéticas. O estudo revela que ao diagnóstico, crianças com LLA possuíam uma diversidade menor de espécies bacterianas em seu microbioma intestinal (α -diversidade reduzida) e diferenças significativas na composição da flora (β -diversidade diferente) em comparação com crianças saudáveis. A autora afirma que é essencial ressaltar que essas alterações podem também contribuir para mutações no sistema imunológico, uma vez que a microbiota intestinal desempenha um papel

crucial no desenvolvimento, na resposta e na tolerância do sistema imunológico — processos que, de acordo com a teoria da infecção tardia, poderiam influenciar o surgimento da LLA.

Outra teoria criada na tentativa de explicar a etiopatogenia da LLA foi a “teoria dos dois golpes” ou “*Two Hit Hypothesis*” (Lillie, 2021). Essa hipótese explica que para uma criança desenvolver LLA, é necessário a interação de fatores genéticos e ambientais. O “primeiro golpe” seria alguma predisposição genética ou alguma mutação adquirida *in utero* que aumentaria a susceptibilidade à leucemia. Exemplos deste primeiro golpe incluem instabilidade cromossômica numérica (Ramos *et al.*, 2022), defeitos nos fatores de transcrição hematopoéticos, como por exemplo ETV6, PAX5 e IKZF1 (Gocho; Yang, 2019; Smith *et al.*, 2024; Mahjoub *et al.*, 2019; Kovach *et al.*, 2024), síndromes genéticas como a Síndrome de Down (Nguyen *et al.*, 2021; Smith *et al.*, 2019), síndrome de Bloom e síndrome de Li-Fraumeni, e exposição materna a fatores carcinogênicos, como o benzeno e infecções. Já o “segundo golpe” seriam mutações adicionais adquiridas ao longo da vida da criança, como infecções virais respiratórias (Lillie, 2021; Peppas *et al.*, 2023) e exposição contínua a agentes carcinogênicos, como a radiação ultravioleta (Little *et al.*, 2024).

Obesidade e a LLA

Um outro fator de risco para LLA que vem ganhando destaque entre os pesquisadores devido a sua crescente incidência é a obesidade. Embora a relação entre obesidade e câncer seja conhecida, seu impacto específico nos cânceres pediátricos ainda não está totalmente esclarecido. Acredita-se que o ambiente inflamatório crônico associado ao acúmulo de gordura e o aumento de hormônios como insulina, IGF-1 e esteróides sexuais possam contribuir para mutações oncogênicas. Estudos apontam que RN macrossômicos tendem a ter um risco maior de desenvolverem leucemia devido aos altos níveis de hormônio do crescimento e de IGF. Ademais, a obesidade materna também aparenta ter relação com o desenvolvimento de doenças oncológicas na infância (Tsilingiris *et al.*, 2022).

Entretanto, dados mostram que no momento do diagnóstico, a maioria das crianças apresentam-se eutróficas. Para Foster *et al.* (2019), a obesidade é mais frequentemente uma consequência e um fator prognóstico do que um fator de risco inicial. Dados demonstram que 50% dos pacientes pediátricos em remissão passam a ter IMC elevado, influenciados por fatores intrínsecos e extrínsecos, como quimioterapia e administração de corticosteróides durante o tratamento. Além disso, também é destacado que em casos de recidiva, os pacientes com IMC elevado tendem a ter pior prognóstico, pois uma vez que os linfoblastos são envolvidos pelo tecido adiposo, passam a ser protegidos contra degradação e são estimulados a se proliferarem. Desta maneira, a eficácia do tratamento é prejudicada e o risco de mortalidade aumenta.

Fatores Genéticos

Apesar dos fatores ambientais serem de extrema importância para a leucemogênese, compreender os fatores genéticos ainda é imprescindível para o melhor conhecimento da LLA. Múltiplos estudos genômicos identificaram polimorfismos de nucleotídeo

único (SNP) associados ao risco de LLA na infância. Entre as variações, destacam-se as variações ARID5B, CEBPE, GATA3 e IKZF1, as quais estão diretamente envolvidas no desenvolvimento das células B e na manutenção do processo de hematopoiese (Smith *et al.*, 2024). Mutações do gene IKZF1 ganham papel principal nesta discussão, uma vez que explicam grandes padrões epidemiológicos da doença (Smith *et al.*, 2024; Kovach *et al.*, 2024; Mahjoub *et al.*, 2019).

O gene IKZF1 fica localizado no cromossomo 7 e sua principal função é codificar a proteína IKAROS, que regula a proliferação e diferenciação celular durante o processo de hematopoese, especialmente na linhagem celular linfóide. A deleção do gene IKZF1 prejudica o processo de linfopoiese e desregula o sistema imune, aumentando as chances de LLA e pode também atuar como um fator prognóstico na doença. (Mahjoub *et al.*, 2019). Sabe-se ainda que a deleção do IKZF1, assim

como outras mutações associadas à LLA, é muito mais comum em crianças hispânicas (Kovach *et al.*, 2024; Smith *et al.*, 2024; Mahjoub *et al.*, 2019). Estudos apontam que devido a mutações hereditárias, como a deleção do IKZF1 e mutações nos alelos ARID5B e GATA3, essas crianças podem ter um risco de desenvolver LLA mais de 40% maior do que crianças brancas não hispânicas (Rogne *et al.*, 2024). Portanto, é evidente a necessidade de monitorar esse grupo étnico considerado mais vulnerável para assegurar um diagnóstico precoce e, conseqüentemente, um tratamento mais eficaz.

5. Conclusão

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa um desafio significativo na saúde pediátrica, sendo a forma mais comum de câncer hematológico nesta faixa etária. Avanços consideráveis na pesquisa médica têm melhorado substancialmente as taxas de sobrevivência no entanto, fatores ambientais como pesticidas, poluição atmosférica e exposições intrauterinas, continuam a desempenhar um papel crítico na predisposição para a LLA, por isso é necessário destacar a necessidade contínua de estratégias preventivas contra esses fatores que podem ser mudados.

Estudos genômicos identificaram marcadores genéticos importantes que podem influenciar o desenvolvimento da doença, esclarecendo a complexidade das interações entre predisposições genéticas e exposições ambientais.

Por fim, a abordagem integrada que combina: vigilância ambiental, intervenções preventivas e avanços na terapia continua sendo imprescindível para reduzir o impacto da LLA nas crianças e suas famílias, além de auxiliar em um melhor prognóstico.

Para trabalhos futuros, é essencial aprofundar a investigação sobre a interação entre fatores ambientais e predisposições genéticas, visando identificar novas estratégias de intervenção. Estudos longitudinais que acompanhem crianças expostas a diferentes agentes ambientais podem proporcionar dados valiosos sobre o impacto a longo prazo dessas exposições na saúde. Além disso, a realização de pesquisas que explorem a eficácia de programas de educação e conscientização sobre a prevenção da LLA, especialmente em populações vulneráveis, pode contribuir para a mitigação dos riscos associados. Por fim, a integração de técnicas de sequenciamento genômico em estudos clínicos pode facilitar a identificação de novos biomarcadores e direcionar tratamentos personalizados, melhorando assim o prognóstico das crianças afetadas pela LLA.

Referências

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). (2024). Diuron: Monografia. Anvisa. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/agrotoxicos/monografias/monografias-autorizadas/d/4283json-file-1>.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). (2024). Fosmete: Monografia. Anvisa. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/agrotoxicos/monografias/monografias-autorizadas/f/4335json-file-1>
- Alvarez, L. G. P.; Vera, T. R.; Martínez, A. C. O.; & Maldonado, I. N. P. (2017). Urinary trans-trans muconic acid (exposure biomarker to benzene) and hippuric acid (exposure biomarker to toluene) concentrations in Mexican women living in high-risk scenarios of air pollution. *Archives of Environmental & Occupational Health*, 72(6), 351-358.
- Anima. (2014). Manual revisão bibliográfica sistemática integrativa: a pesquisa baseada em evidências. Grupo Anima. https://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2019/06/manual_revisao_bibliografica-sistematica-integrativa.pdf
- Clark, C. J., Johnson, N. P., Soriano Jr, M., Warren, J. L., Sorrentino, K. M., Kadan-Lottick, N. S., Saiers, J. E., Ma, X., & Nicole C. (2022). Unconventional oil and gas development exposure and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a case-control study in Pennsylvania, 2009–2017. *Environmental Health Perspectives*, 130(8), 087001.
- Crossetti, M. G. M. (2012). Revisión integradora de la investigación en enfermería el rigor científico que se le exige. *Maria Da Graça Oliveira Crossetti. Rev. Gaúcha Enferm.* 33 (2): 8-9.
- Foster, K. L.; Kern, K. D.; Chambers, T. M.; Lupo, P. J.; Kamdar, K. Y.; Scheurer, M. E.; & Brown, A. L. (2019). Weight trends in a multiethnic cohort of pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors: A longitudinal analysis. *PLoS One*, 14(5), e0217932.
- Gocho, Y., & Yang, J. J. (2019). Genetic defects in hematopoietic transcription factors and predisposition to acute lymphoblastic leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 134(10), 793-797.

- He, J.R.; Hirst, J. E.; Tikellis, G.; Phillips, G. S.; Ramakrishnan, R.; Paltiel, O.; Ponsonby, A.L.; Klebanoff, M.; Olsen, J.; Murphy, M. F. G.; Håberg, S. E.; Lemeshow, S.; Olsen, S. F.; Qiu, X.; Magnus, P.; Golding, J.; Ward, M. H.; Wiemels, J. L.; Rahimi, K.; Linet, M. S.; & Dwyer, T. (2022). Common maternal infections during pregnancy and childhood leukaemia in the offspring: findings from six international birth cohorts. *International Journal of Epidemiology*, 51(3), 769-777.
- Heck, J. E.; He, D.; Contreras, Z. A.; Ritz, B.; Olsen, J.; & Hansen, J. (2019). Parental occupational exposure to benzene and the risk of childhood and adolescent acute lymphoblastic leukaemia: a population-based study. *Occupational and environmental medicine*, 76(8), 527-529.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, World Health Organization, & International Agency for Research on Cancer. (2002). Non-ionizing Radiation: Static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields.
- Kheifets, L., Ahlbom, A., Crespi, C. M., Feychting, M., Johansen, C., Monroe, J., & Murphy, M. F. (2010). Pooled analysis of recent studies on magnetic fields and childhood leukaemia. *British Journal of Cancer*, 103(7), 1128-1135.
- Kovach, A. E.; Wengyn, M.; Vu, M. H.; Doan, A.; Raca, G.; & Bhojwani, D. (2024). IKZF1PLUS alterations contribute to outcome disparities in Hispanic/Latino children with B-lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 71(7), e30996.
- Lillie, K. (2021). Leukaemia and lockdown: the delayed infection model of childhood acute lymphoblastic leukaemia and the COVID-19 pandemic. *Pediatric Blood & Cancer*, 68(10), e29194.
- Little, M. P.; Mai, J. Z.; Fang, M.; Chernyavskiy, P.; Kennerley, V.; Cahoon, E. K.; Cockburn, M. G.; Kendall, G. M.; & Kimlin, M. G. (2024). Solar ultraviolet radiation exposure, and incidence of childhood acute lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma in a US population-based dataset. *British Journal of Cancer*, 130(9), 1441-1452.
- Lupatsch, J. E.; Kreis, C.; Konstantinou, G.; Ansari, M.; Kuehni, C. E.; & Spycher, B. D. (2021). Birth characteristics and childhood leukemia in Switzerland: a register-based case-control study. *Cancer Causes & Control*, 32, 713-723.
- Mahjoub, S.; Chayeb, V.; Zitouni, H.; Ghali, R. M.; Regaieg, H.; Almawi, W. Y.; & Mahjoub, T. (2019). IKZF1 genetic variants rs4132601 and rs11978267 and acute lymphoblastic leukemia risk in Tunisian children: a case-control study. *BMC Medical Genetics*, 20, 1-7.
- Malavolti, M.; Malagoli, C.; Filippini, T.; Poli, M.; Cellini, M.; Palazzi, G.; & Vinceti, M. (2023). Residential exposure to magnetic fields from high-voltage power lines and risk of childhood leukemia in an Italian population. *Population Medicine*, 5(Supplement).
- National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS). (2023). Fracking. <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/fracking>.
- Nguyen, A.; Crespi, C. M.; Vergara, X.; Chun, N.; & Kheifets, L. (2021). Residential proximity to plant nurseries and risk of childhood leukemia. *Environmental research*, 200, 111388.
- Park, A. S.; Ritz, B.; Yu, F.; Cockburn, M.; & Heck, J. E. (2020). Prenatal exposure to low-level benzene and childhood leukemia: a case-control study. *Environmental Research*, 183, 109228.
- Pereira, B. R. S.; Duran, A. S.; Rios, S. M.; Almeida, J. A.; Martinelli, I. L.; Murao, M. A.; de Almeida, R. M.; Cabral, A. C.; & de Almeida, E. H. (2021). Exposure to pesticides and the risk of childhood leukemia: a systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(9), 4741.
- Pieters, R.; Hooijkaas, H.; & van der Velden, V. H. J. (2023). The role of the environment in the genesis of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 202(6), 1033-1044.
- Ritz, B.; Zhang, X.; Hoggatt, K. J.; & Ahlbom, A. (2019). The Role of Childhood Exposure to Ambient Air Pollution in the Development of Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Environmental Health Perspectives*, 127(11), 117005.
- Roff, T. L.; O'Reilly, J. M.; Roff, J. J.; Denny, M.; & Denny, R. S. (2019). The role of environmental exposure in the development of acute lymphoblastic leukemia in children: a systematic review of the literature. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 41(3), 173-183.
- Sadeghi, A.; Hashemizadeh, F.; & Ahmadi, F. (2018). The association between maternal exposure to chemical pollutants and the risk of childhood leukemia: a case-control study in Iran. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(24), 23601-23609.
- Shen, C., & Chen, J. (2024). Genetic susceptibility and environmental exposure to childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 33(2), 234-245.
- Smith, A. J.; Wahlster, L.; Jeon, S.; Kachuri, L.; Black, S.; Langie, J.; Cato, L. D.; Nakatsuka, N.; Chan, T.-F.; Xia, G.; Mazumder, S.; Yang, W.; Gazal, S.; Eng, C.; Hu, D.; Gonzalez, E. B.; Ziv, E.; Metayer, C.; Mancuso, N.; Yang, J. J.; Ma, X.; Wiemels, J. L.; Yu, F.; Chiang, C. W. K.; & Sankaran, V. G. (2024). A noncoding regulatory variant in IKZF1 increases acute lymphoblastic leukemia risk in Hispanic/Latino children. *Cell Genomics*, 4(4).
- Smith, A. J.; Walsh, K. M.; Morimoto, L. M.; Francis, S. S.; Hansen, H. M.; Jeon, S.; Gonseth, S.; Chen, M.; Sun, H.; Luna, F. S.; Antillón, F.; Girón, V.; Kang, A. Y.; Smirnov, I.; Shao, X.; Whitehead, T. P.; Barcellos, L. F.; Jolly, K. W.; Healy, J.; Laverdière, C.; Sinnett, D.; Taub, J. W.; Birch, J. M.; Thompson, P. D.; de-Oliveira, M. S. P.; Spector, L. G.; DeWan, A. T.; Mueller, B. A.; Chiang, C.; Metayer, C.; Ma, X.; & Wiemels, J. L. (2019). Heritable variation at the chromosome 21 gene ERG is associated with acute lymphoblastic leukemia risk in children with and without Down syndrome. *Leukemia*, 33(11), 2746-2751.
- Stone, R. H.; Schwartz, A. M.; & Pottorf, C. M. (2023). Neighborhood deprivation and risk of childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Blood & Cancer*, 70(8), e30179.
- Takahashi, A.; Okamoto, Y.; Nakai, A.; Murakami, Y.; Kanazawa, T.; Watanabe, K.; Ikeda, M.; & Yamamoto, M. (2024). Exposure to electromagnetic fields from power lines and childhood acute lymphoblastic leukaemia: A population-based study. *Environmental Research*, 215, 114294.

Tirosh, A.; Shkolnik, H.; & Wiemels, J. L. (2023). Understanding environmental exposures in childhood leukemia: insights from an ecological study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(12), 6110.

U.S. Environmental Protection Agency (EPA). (2021). Contaminants of concern and potential health effects: A Review of Current Science. https://www.epa.gov/sites/default/files/2021-01/documents/contaminants_of_concern_and_potential_health_effects.pdf

Yang, C. C.; Chan, K. H.; Ho, Y. T.; Chen, Y. L.; & Huang, Y. C. (2023). Association between maternal smoking and the risk of childhood leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Pollution*, 322, 121038.