

**PREVALÊNCIA DE LEUCEMIA EM PACIENTES PORTADORES DE SÍNDROME
DE DOWN**

**CASCADEL
2018**

THAYNA OLIVEIRA

**PREVALÊNCIA DE LEUCEMIA EM PACIENTES PORTADORES DE SÍNDROME
DE DOWN**

Trabalho apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso, como exigência para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz.

Professora Orientadora: Leyde D. de Peder

Professor Co-Orientador: Claudinei M.da Silva

CASCADEL

2018

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DA FUNDAÇÃO ASSIS GURGACZ
THAYNA OLIVEIRA**

LEUCEMIAS: EPIDEMIOLOGIA E ASSOCIAÇÃO COM A SINDROME DE DOWN

Trabalho apresentado no Curso de Farmácia, do Centro Universitário FAG, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob a orientação da Professora Doutora Leyde Daiane de Peder.

BANCA EXAMINADORA

Leyde Daiane de Peder

Centro Universitário FAG

Doutora em Biociências e Fisiopatologia

Claudinei Mesquita da Silva

Centro Universitário FAG

Doutor em Ciências da Saúde

Vagner Fagnani Linartevichi

Centro Universitário FAG

Doutor em Farmacologia

Cascavel/PR., 30 de Novembro de 2018.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho especialmente aos meus pais,
meu noivo e minha irmã pelo incentivo, força e paciência em
prol da construção desse sonho, que sempre estiveram comigo
durante essa caminhada e nunca me deixaram desistir!

Obrigado, eu amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por guiar meu caminho, me fazer forte, nunca me abandonar, me fazer chegar até aqui para realizar meu sonho.

Ao meu pai José e minha mãe Inês, por todo o apoio, por acreditarem em mim, pelo incentivo, pela inspiração, com sua garra, força e coragem, e pelo amor incondicional. Minha irmã por me ajudar e me apoiar todo o tempo. Sem vocês eu não conseguiria. Eu amo muito vocês.

Ao meu noivo Bruno Simioni, que aguentou todos os meus estresses, sempre com toda a compreensão e paciência do mundo, me passando segurança de tornar o impossível em possível. Obrigada por todo o carinho e por acreditar em mim. Eu te amo

A minha coordenadora Leyde pela confiança e por todos os ensinamentos passados durante toda a graduação, para o meu crescimento profissional. Te admiro muito.

Aos meus amigos Elen Juchem, Poliana Potrich, Bruno Augusto e Andreia Bossoni, por estarem comigo nessa caminhada, pelos incontáveis risos e momentos de descontração, por estarem comigo nessa caminhada e por vivermos juntos este sonho.

Aos coordenadores do curso de Farmácia Patrícia S.R Lucca e Geovane D. Zanin, que sempre estiveram presentes, incentivando para sempre mostrar o melhor, e a todos os professores do colegiado, levarei os ensinamentos para toda a vida.

Enfim a todos que contribuíram de alguma forma nessa caminhada.

Obrigado a todos!!

SUMÁRIO

REVISÃO DE LITERATURA.....	7
REFERÊNCIAS	19
ARTIGO DE ACORDO COM A REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA.....	22
INSTRUÇÕES AOS AUTORES DA REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA	39

REVISÃO DE LITERATURA

Leucemias

As Leucemias resultam de um procedimento anormal, sem controle, da diferenciação e desenvolvimento clonal, provindas de uma linhagem celular pluripotente, que trocam gradualmente as células hematopoiéticas normais por células do clone leucêmico. São tecidos novos hematológicas, que se formam a partir de uma exclusiva célula da linhagem hematopoiética que teve alterações genéticas em determinado período, no longo caminho da sua via de diferenciação. (GOLONI et al., 2001; OLIVEIRA e NETO, 2004).

No entanto, a acumulação de células sem diferenciação e imaturas, chamadas blastos, localiza-se no sangue periférico e na medula óssea. Isto acontece porque a célula que forma o clone neoplásico é um antecipador, onde o processo alteração do material genético proporciona perda da capacidade maturativa. Com isso, os blastos podem ser originados de duas formas a linfóide ou mielóide. Nessas duas formas citológicas mais tarde haverá uma divisão, que vai depender do nível de diferenciação do tipo celular que exerce predomínio (GOLONI et al., 2001). A mutação somática de uma única célula, dentro de uma população menor de células progenitoras é que considera-se que o processo de proliferação clonal tenha se originado (HAERLACH et al., 2005).

Segundo a Abrale (2009), a medula óssea é um tecido esponjoso, que se encontra na cavidade central do osso, onde ocorre o processo de desenvolvimento de células sanguíneas. Estas células que se encontram-se dentro da medula óssea fabricadas por um número reduzido de células-tronco hematopoiéticas.

É denominado de hematopoese o processo de formação das células sanguíneas. Assim sendo, os eritrócitos (glóbulos vermelhos), leucócitos (glóbulos brancos) e plaquetas, formam uma parcela celular do sangue (LORENZI, 2003). Portanto, “o grupo de doenças complexas e diferentes entre si, que afetam a produção dos leucócitos, referem-se ao termo leucemia” (HAMERSCHLAK, 2008, p.89).

No entanto, como característica mais comum em todas as leucemias é uma propagação sem regras, na medula óssea, de uma célula hematopoiética. A célula leucêmica se desenvolve progressivamente mais que os elementos normais e os troca por toda a medula; mediante a esse processo, a medula que for retirada seja qual for o local vai mostrar um aglomerado de células leucêmicas. Pode-se dizer que as células leucêmicas também crescem em locais extra medulares

de antiga hematopoiese fetal, o fígado e o baço e, nas leucemias linfocíticas, nos linfonodos. No entanto, as células leucêmicas podem crescer e se multiplicar no interior de órgãos e tecidos não hematopoiéticos, como por exemplo, no sistema nervoso central, testículos, trato gastrointestinal e a pele (RAPAPORT, 1990).

Por isso, o processo classificatório das leucemias é feito conforme o tipo celular e o grau de maturação das células. As leucemias agudas (LA), que compreendem a leucemia mieloide aguda (LMA) e a leucemia linfoblástica aguda (LLA), são doenças que podem ficar piores e agressivas, com características de rápida proliferação clonal com bloqueio maturativo (anaplasia) variável, o que caracteriza dessa forma muitos e diversos subtipos de leucemias. Já para as leucemias crônicas (LC), a proliferação clonal não associa-se em seu início, o bloqueio maturativo. Portanto, as células de leucemia diferenciam-se e amadurecem, mesmo com os mais variados graus de displasia, o que afeta funcionalmente a população celular onde aparece o problema. A transformação em leucemia aguda é tardia, entretanto, seu aumento é lento (OLIVEIRA e NETO, 2004).

Segundo Izraeli et al., (2007) o que ocorre e designada como alteração cromossômica, gênica ou epigenética é responsável e/ou necessária para o desenvolvimento de transformação maligna, o que ocorre na maior parte do desenvolvimento das leucemias. Porém, essa alteração pode ser observada por alterações cromossômicas secundárias, que têm fundamental papel no desenvolvimento subsequente da doença. Com isso, as anormalidades cromossômicas secundárias podem reavivar as oncogêneses ou abolir genes supressores de tumor, que não se encontram no processo do primeiro evento cromossômico, e como consequência revela uma cascata de ativações oncogênicas passageiras ou fixas, assim ficando responsáveis pelo aumento da neoplasia. Com a inconstância das células neoplásicas, outras adulterações randômicas também são observadas na constituição cromossômica. Mediante a esse processo, o desenvolvimento da célula cancerígena, se processa pela sobrecarga de diversas anormalidades genéticas ou hits.

Barbosa et al. (2002) relata que as leucemias mostram sintomas e sinais inespecíficos, que podem apresentar o quadro clínico de diversas patologias, como a, artrite reumatóide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico, febre reumática, púrpura trombocitopênica idiopática, mononucleose infecciosa e aplasia medular, etc. Segundo os autores, as demonstrações hematológicas das leucemias, apresentam-se em alguns trabalhos, uma vez que sua manifestação inicial pode ser queixas músculo esqueléticas. Necessitando assim de um diagnóstico que seja diferencial (VILLELA e WISINTEINER, 2001).

Entretanto e não menos importante cabe mais uma vez frisar que, a Leucemia é uma doença ruim, marcada pela produção e liberação, feita pela Medula Óssea, de células linfóides que não possuem função no organismo de caráter maligno e muito vistas no timo, na medula e nos gânglios linfáticos (UCKUNAL, 1998; LORENZI, 1999).

Mendonça (2003), descreve que em nosso país, as estatísticas apresentam que em crianças de 3 e 7 anos de idade, a leucemia representa 95 a 98% dos casos correspondentes de doenças malignas, e que 70 a 80% das leucemias agudas são leucemias linfoblásticas.

Já nos Estados Unidos, a LLA é considerada o tipo mais comum de câncer infantil, o que apresenta 80% das leucemias, apresentando-se, 3,4 casos/100.000 crianças (PEDROSA e MEC-NEIDE, 2002). Com isso tem-se um quadro onde a leucemia está representada em 24% de todos os cânceres é o tipo mais frequente de câncer em crianças (RIES et al., 2005).

Tipos de Leucemias

Os tipos de Leucemia são descritos pelo seu agravamento, e rapidez de desenvolvimento da doença. A leucemia pode ser crônica (piora lentamente) ou aguda (piora rapidamente).

A leucemia crônica vai crescendo no organismo lentamente; nesse caso pode-se confundir as células com células saudáveis. Nesse tipo de leucemia o paciente, mesmo doente, consegue estabelecer várias funções normais do organismo. O que não acontece na leucemia aguda, esta desenvolve-se de forma acelerada no organismo, danificando as células jovens porque estas ainda irão passar pelo processo de formação dos Blastos, danificando as funções essenciais do organismo e sua disposição para a defesa do mesmo.

Portanto, os tipos de leucemia linfóide e mieloide mostram-se de forma aguda, que evoluem rapidamente; ou de forma crônica, e são de progressão lenta.

De acordo com a Associação Brasileira de Leucemia e Linfoma (ABRALE, 2009), os principais tipos de leucemia são: a) Leucemia bifenotípica, b) Leucemia mieloide aguda (LMA), c) Leucemia mieloide crônica (LMC), d) Leucemia linfóide crônica (LLC); e) Leucemia linfóide aguda (LLA).

Leucemia Linfóide Aguda (LLA)

A leucemia linfocítica aguda apresenta bloqueio da produção normal de glóbulos vermelhos, de glóbulos brancos e de plaquetas e na produção sem controle de blastos de

características linfóides. Esse tipo de leucemia inicia seu processo a partir dos linfócitos primitivos, que podem estar em diferentes estágios de desenvolvimento. Como método de classificação para esse tipo utiliza-se a Imunofenotipagem, bem como a citogenética considerados como metodologia fundamental para esse processo (HAMERSCHLAK, 2008).

Ainda segundo o autor, a Leucemia Linfóide Aguda é uma neoplasia maligna apresentada na hematopoiética, com características que se apresentam pela proliferação de blastos leucêmicos, surgidos da medula óssea, cujas células imaturas são diferenciadas em eritrócitos e leucócitos, dos quais vão de um ponto a outro para a corrente sanguínea. Com isso, podem se propagar para todos os órgãos do paciente, como exemplo, os gânglios linfáticos e o sistema nervoso central, e como consequência, vão interferir na produção de blastos saudáveis, presentes na medula óssea (HAMERSCHLAK, 2008).

Porém, a LLA é descrita como uma neoplasia de caráter multifatorial, e tem como maior predominância de aparecimento em crianças de 2 a 7 anos de idade, os quais apresentem linhagem da neoplasia, que é derivada de células de gênese linfóide. Isso implica dizer que, a alteração está presente nos linfócitos B e T, o que significa que 80% dos casos são de metástase dos linfócitos B. Embora não se conheça os determinantes dessa patologia, pode-se dizer que ela é uma consequência da exposição tardia a certas infecções consideradas comuns na infância e doenças congênitas (MONTENEGRO, 2012).

Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Segundo Mrozek, (2004), para esta doença os casos apresentados e estudados não existe uma causa evidente. Entretanto, em alguns pacientes, observou-se a presença a exposição a benzeno, a quimioterapia e a exposição a irradiações ionizantes. Os dados estatísticos apresentam a incidência de 1/150.000 presentes em crianças e adolescentes. Nesse tipo de leucemia as características apresenta-se como critérios o crescimento descontrolado e exagerado das células indiferenciadas, chamadas "blastos", de característica mieloide. E com isso pode-se classificar em oito subtipos essa leucemia sendo elas: a) M0 e M1, mieloblásticas imaturas; b) M2, mieloblástica madura; c) M3, promielocítica; d) M4, mielomonocítica; e) M5, monocítica; f) M6, eritroleucemia; g) M7, megacariocítica. (MROZEK, 2004).

Leucemia Linfóide Crônica (LLC)

Para a Revista Cubana de Hematologia (2007), este tipo de Leucemia Linfóide Crônica é considerada crônica porque essa alteração gera o crescimento desordenado de linfócitos B maduros, tipo de glóbulos brancos, que, comumente, não impede a produção das células normais. Isso quer dizer, que ao mesmo tempo em que há uma produção das células problemáticas, causando excesso na medula óssea, têm-se o outro lado, que mediante ao processo de produção e maturação das células saudáveis o processo permanece inalterável. Cabe aqui nesse tipo salientar que a LLC é uma doença adquirida e não possui caráter hereditário.

Leucemia Mieloide Crônica

A leucemia mieloide crônica (LMC) é também denominada de doença maligna, e possui como características muito desenvolvimento da linhagem mieloide (Fase Crônica - FC), o que leva a uma perda progressiva da diferenciação celular (Fase Acelerada - FA) e gera como consequência um quadro de leucemia aguda (Fase Blástica - FB).

A doença é ligada a uma anormalidade citogenética específica, o Cromossoma Philadelphia (Ph), resultado de uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomas 9 e 22, isto é, (9;22); com isso surge um novo gene denominado leucemia-específico, o BCR-ABL, visto por polymerase-chain-reaction assay (PCR). Hoje em dia, o transplante de medula óssea (TMO) alogeneico (aparentado ou não aparentado) é a forma mais utilizada para a cura da doença, por permitir criar uma indução da remissão molecular com a eliminação dos transcritos, e este tipo de leucemia não tem cura somente utilizando medicamento (DOBBIN, 2002).

Este tipo de leucemia apresenta-se a cada um a dois casos, perante a 100 mil indivíduos. Assim é presente em 15% a 20% de todos os tipos de leucemias. Seus casos geralmente são vistos em indivíduos do sexo masculino, e em adultos, com faixa etária entre 40 e 60 anos. Porém, pode se mostrar presente em todas as faixas etárias, mas com baixa em indivíduos com até 20 anos (DOBBIN, 2002).

Independente do estágio da doença (crônica, acelerada ou blástica), idade do paciente, fatores prognósticos e da disponibilidade de um doador compatível, estes é que serão os fatores determinantes para a escolha de tratamento para tal doença.

Síndromes de Down

Em 1866 John Langdon Down constatou que existiam fortes semelhanças fisionômicas presentes em crianças que apresentavam atraso mental. Estas crianças que apresentavam essa síndrome eram muito parecidas entre si, bem mais do que com seus genitores, e com isso começa-se a utilizar o emprego do termo "mongolismo" para descrever suas características e semelhanças (LINK, 2002).

Por isso, a Síndrome de Down é caracterizada por uma anormalidade; reporta-se a uma desordem cromossômica, que se observa pela trissomia do cromossomo 21, exemplo, os síndrômicos mostram três cromossomos 21, mas o certo é dois. Assim sendo, Pueschel (1993) descreve que: “geneticistas detectaram, subsequentemente, que, além deste, havia outros problemas cromossômicos em crianças com Síndrome de Down, ou seja, translocação e mosaicismo”. (PUESCHEL, 1993, p. 54). Esta síndrome pode ser identificada ainda no período gestacional, no período do pré-natal realizado pela mãe, e também pela realização de exames clínicos. A síndrome pode ocorrer em qualquer família, sem distinção cor, raça, nível cultural, social, ambiental, econômico, etc. (PUESCHEL, 1993).

Outra definição para esta síndrome destaca-se nos escritos de Lagdon, (1866), como sendo uma anomalia genética, ou denominada de trissomia do 21. Inicialmente, o primeiro a descrevê-la foi o médico inglês, JonhLangdon Down, mediante as suas publicações, no qual relatou várias características dos portadores da Síndrome de Down.

Segundo os estudos Santos; Franceschini; Priore, (2006) esta síndrome pode se manifestar tanto antes quanto após a formação da célula inicial. Os autores relatam que no surgimento da trissomia, esse número é alterado, e explica que sendo cada 5 células possuirão 47 cromossomos, com a presença de três cromossomos de um tipo específico, ligados ao par 21 . Essa alteração genética origina-se do óvulo, em 95% dos casos, e do espermatozóide, em 5% dos casos.

Mediante a estas descrições, esta síndrome apresenta-se por meio de um conjunto de malformações, que vai modificar a formação de vários órgãos, já no período inicial gestacional, o que, gera como consequências a presença de anormalidades e traços comuns aos portadores

desta síndrome. Os portadores da Síndrome de Down têm características físicas bem visíveis e são parecidos entre si. Entretanto, alguns indivíduos que apresentam a síndrome mostram certas características ou condições, enquanto outras não. Ou seja, pode-se criar um conhecimento equivocado no que se relaciona a esta condição bem como as suas características, com o pensamento de que todos terão o mesmo desenvolvimento, vão apresentar as mesmas características, terão sempre as mesmas incapacidades e suas limitações serão sempre iguais, limitações essas que podem ser de origem orgânica e cognitiva (LAGDON, 1866).

Características da Síndrome de Down

Como características essenciais a essa anomalia cabe descrever as três que mais sobressaem sendo elas: a) hipotonia, que se constitui pela flacidez muscular, o bebê é mais molinho; b) o fenótipo (aparência física); c) e por fim o comprometimento intelectual.

No que tange as características físicas pode-se dizer que: a) os olhos são amendoados, b) os dedos são curtos, c) uma linha única na palma de uma ou das duas mãos. Assim sendo, mesmo com todas essas aparências visíveis, cabe dizer que para essa síndrome que o que caracteriza mesmo o indivíduo está ligada a carga genética familiar, o que faz com que seja parecido com seus pais e irmãos (GLAT, 1995).

Síndrome de Down e Leucemia

Para Robson (1992), suas pesquisas mostraram que indivíduos que apresentam essa anomalia possuem maior probabilidade de ter quadros leucêmicos megacarioblásticos do que pacientes considerados normais. Com isso despertou o interesse na ideia de se averiguar se existem alterações na apresentação genética nesses dois grupos. Não obstante também se originou o pensamento sobre o interesse para a análise de incidência do quadro de leucemia para portadores de Síndrome de Down.

Com isso, os estudos que apresentam síndrome de Down apresentam maior probabilidade para ter distúrbios hematopoiéticos, mais precisamente a do tipo Leucemia Linfoblástica Aguda, com um índice de 33 vezes mais presente nessas crianças. As pesquisas mostram que SD-LLA é um transtorno geneticamente diferenciado, que engloba diversas anormalidades, que, somados, sugerem uma complicada patogênese da LLA, em crianças com Síndrome de Down (XAVIER e TAUB, 2010). Para o tipo de Leucemia Mieloide Aguda

(LMA) a apresentação se torna maior com 150 vezes mais em crianças com esse transtorno, quando comparadas com crianças da mesma idade, e sem o transtorno, enquanto que o tipo de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é 33 vezes mais elevada (HASLE et al., 2000).

No que tange aos recém-nascidos com Síndrome de Down o risco é de 10 a 20 vezes maior para o aparecimento da Leucemia Aguda, mediante a comparação com as taxas de incidências de leucemias, em crianças (HITZLER et al., 2003). Embora não se saiba a causa da Leucemia Linfoblástica Aguda, possivelmente, a mutação leucêmica seja de caráter multifatorial, que gera como resultado de procedimentos que abrangem os danos cromossômicos secundários bem como a exposição a agentes físicos ou químicos, a sensibilidade maior de hospedeiros, e certa probabilidade de incorporação de informações genéticas virais, transmitidas às células progenitoras que possuem a modificação (LEITE et al., 2007).

Nesses casos em particular, a Leucemia Linfoblástica Aguda mostra um risco aumentado de 500 vezes em crianças com Síndrome de Down (ZIPURSKY et al, 1994; LANGE et al, 1998). Não se apresenta ainda uma justificativa clara sobre o aumento do risco de leucemia em crianças que apresentam Síndrome de Down. As pesquisas aos quais foram feitas para achar uma explicação para os mecanismos da leucemogênese estabeleceram hoje que a base para o desenvolvimento dessa doença é a presença firmada de um adicional cromossomo 21. Todavia, é preciso também nesses casos levar em consideração a associação com características de genéticos adicionais, como mutações no gene GATA1 (MALINGE; IZRAELI; CRISPINO, 2009).

Porém, mesmo que se conheçam a origem de uma neoplasia como à leucemia, localizada no cromossomo 21, nada ainda está enraizado e associado ao desenvolvimento de Leucemia Linfoblástica Aguda em crianças com tal anomalia. Os estudos para saber melhor sobre o processo, pelos quais o cromossomo 21 adicional colabora para o processo de leucemogênese, ainda não foram determinados (WHITLOCK, 2006).

Em contrapartida, os estudos e tratamentos recentes sobre a de Leucemia Linfoblástica Aguda, em crianças, obtiveram sucesso e somaram a taxa de cura, entretanto, não se observa resultados tão positivos com crianças com síndrome de Down, isso porque está associado a falta de um controle maior da doença e pela mesma apresentar maior taxa de complicações infecciosas. Essa apresentação e insucesso nos tratamentos deste tipo específico de leucemia e em especial com crianças que apresentam essa anomalia pode ser associada à resistência às

drogas usadas ou resistência de certos tipos de células blásticas, que vão demonstrar certas anormalidades estruturais e genéticas particulares (CHESSELLS et al., 2001).

Traçar um perfil de pacientes com Síndrome de Down associados a leucemia, assim como os tipos de leucemias pode favorecer o rastreamento, auxiliando, dessa maneira, com alternativas benéfica para que decresça a incidência nessas crianças, sendo reservados recursos financeiros e humanos. Mas também, deve-se considerar o processo de identificação em tempo próprio, de pacientes em risco para o desenvolvimento de leucemia com Síndrome de Down, porque deixa e desenvolve a implementação de diversas estratégias, apontadas para uma futura prevenção e no diagnóstico precoce (CHESSELLS et al., 2001).

Os recém-nascidos com síndrome de Down demonstram maior probabilidade de apresentar a chamada Leucemia Transitória. Nesses tipos de leucemia, a mesma aparece e desaparece sozinha, sem necessitar de tratamento, logo após algumas semanas ou meses. Em um estudo, observou-se por meio de exames de sangue, que 10% dos recém-nascidos com síndrome de Down tinham sinais de Leucemia Transitória. Para se saber se existe esse quadro de leucemia transitória, deve-se levar em consideração a apresentação de glóbulos brancos imaturos e o número de glóbulos brancos é grande mais do que o normal (SUSAN J. SKALLERUP, 2012).

No entanto, quando um recém-nascido apresentar leucemia transitória, é correto procurar a ajuda de um especialista que vai diagnosticar o resultado dos exames para decidir se é preciso um tipo de tratamento. Mesmo que esta neoplasia desapareça sozinha, os recém-nascidos que desenvolvem Leucemia Transitória possuíram maior chance de apresentar leucemia no seu desenvolvimento. Com isso fica um grande alerta aos pais destas crianças, que devem estar sempre muito atentos, para os sinais de leucemia, como machucar-se com facilidade, apresentar fadiga ou palidez. Mas, o médico especialista sempre fará o aconselhamento aos genitores sobre por quanto tempo devem ser feitos os acompanhamentos e a quando é melhor fazer novos exames de sangue (SUSAN J. SKALLERUP, 2012).

Mas não levando somente esses fatores de cuidados citados acima, às diferenças nas origens histológicas, nos locais primários, e comportamentos clínicos, também devem ser pesquisados e observados, porque as doenças malignas apresentadas durante o período da infância devem dissociadas dos estudos apresentados para do câncer do adulto (LITTLE, 1999). Isso porque a leucemia ainda representa 24% de todos os tipos de cânceres, é o mais frequente tipo de câncer nas crianças (RIES et al., 2005).

Poucos são os fatores conhecidos e relacionados com a Síndrome de Down, mas o mais comum é o fator genético estabelecido para o aparecimento da leucemia durante a infância, todavia, os fatores de origem e aparecimento dessa doença na infância permanecem como centro de atenção no desenvolvimento de novas pesquisas e estudos (ROBSON, 1992).

Por isso, as crianças abaixo dos 15 anos, as leucemias mostram 97% dos cânceres para crianças com Síndrome de Down (HASLE; CLEMMENSSEN; MIKKELSEN, 2000). As crianças com Síndrome de Down são mais propensas e se identifica com maior risco entre 10 a 20 vezes para se acometer de Leucemia Mieloide Aguda (LANGE, 2000). Com isso a taxa de incidência para os subtipos morfológicos, principalmente, para a Leucemia Mieloide Aguda vai variar conforme a idade, com maior incidência na idade inferior a 4 anos (LANGE et al, 1998).

No caso particular do tipo de leucemia, a Leucemia Megacarioblástica Aguda o risco é de 500 vezes aumentado para crianças com Síndrome de Down (ZIPURSKY et al, 1994; LANGE et al, 1998).

Assim, a apresentação da Leucemia Megacarioblástica Aguda está com 15% dos casos em crianças com Síndrome de Down, em contra partida com a que a Leucemia Linfoblástica Aguda que corresponde a 2%. Dados de estudos internacionais descrevem que, apesar da leucemia em crianças com Síndrome de Down revelar características moleculares e clínicas parecidas, nessa população há a apresentação de um mais efetivo prognóstico e uma melhor resposta ao tratamento quimioterápico, mesmo com pequenas doses de quimioterapia. Os estudos revelam, que se considerar somente as crianças portadoras da Leucemia Megacarioblástica Aguda, pode-se obter uma taxa de cura de aproximadamente 80% dos casos apresentados (KOJIMA et al., 1993; LANGE et al., 1998; CREUTZIG et al., 2005; VYAS e ROBERTS, 2006).

Para ao que já foi descrito acima, este estudo colaborará para sinalizar os fatores prognósticos e a prevalência de leucemia em pacientes portadores de Síndrome de Down, destacando que as crianças com essa anomalia e Leucemia Megacarioblástica Aguda exibem características biológicas singulares e demonstram melhores respostas ao tratamento (GAMIS et al., 2003; CREUTZIG et al., 2005).

Ainda sobre a Leucemia Megacarioblástica Aguda em Síndrome de Down, atualmente os estudos mostram que o prognóstico é favorável, com uma taxa de cura que chega aos 80% (GAMIS et al., 2003; CREUTZIG et al., 2005). A sensibilidade incomum que os blastos leucêmicos de pacientes com Leucemia Megacarioblástica Aguda têm para diversas drogas quimioterápicas, leva ao sucesso para o tratamento. Acredita-se que esses efeitos aparecem

devido das mutações GATA1 e Trissomia 21 sobre os níveis da enzima na metabolização dessa droga (ZWAAN et al., 2002; GE et al., 2005).

No entanto para que possa haver uma melhor explicação sobre a base molecular dessa interação física entre GATA1 e FOG1 pesquisas que foram feitas examinou os efeitos destes genes por meio do gene promotor. Nesse estudo evidenciou-se que a interação física entre GATA1 e FOG1 necessita ter uma ativação deste gene tanto *in vitro* quanto *in vivo* e que elementos particulares da família estes determina tal reconhecimento transcricional (WANG XU et al., 2002).

Portanto, este gene o *GATA1*, encontrado no cromossomo X (X p11.23), está presente na família de fatores GATA. No início foi visto pela sua habilidade de se conectar a regiões promotoras do gene globina, mas na atualidade passou a ser denominado como fator transcricional em vários tipos celulares (CRISPINO, 2005).

Atualmente, foi observado que mutações somáticas no *GATA1*, localizado no cromossomo X, apresentam-se em blastos de LT e em LMA-M7 de crianças com Síndrome de Down. O *GATA1* é um fator de transcrição e está presente na diferenciação normal das linhagens eritróides e megacariocíticas. Assim sendo o que se sabe é que como essas alterações se apresentam no *GATA1* colaboram para a leucemia os estudos não conseguem achar nenhuma causa conhecida (ZIPURSKY, 2005).

Nos 225 genes o que se conhece a respeito é que diversos deles estão incluídos a diferentes patologias mais frequentes no indivíduo com Síndrome de Down. Os principais genes envolvidos nestas patologias bem como genes envolvidos na regulação de metilação do DNA e no ciclo do folato, além de sobressair genes envolvidos com neoplasias e 19 fatores transcricionais que ao lado com o fator transcricional *GATA binding protein* (*GATA1*) demonstram papel fundamental na leucemogênese. As células hematopoéticas encontram-se no início do desenvolvimento embrionário logo depois da gastrulação quando os três folhetos embrionários são formados. Mostra um precursor comum entre a linhagem endotelial e hematopoética, por ser derivada da placa mesodérmica (MULLERET et al., 1994 E CHOI et al., 1998).

Nos estudos de Orkin, (2000), as atribuições moleculares afirmam que essa associação se dá por meio de experimentos em genes alvos bem como os de receptores específicos como: receptor tirosina quinase *flk-1*, fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), *CD34*, que se mostram em apresentação nos dois tipos de linhagem celular.

Quando a hematopoese primitiva é detectada, as células sanguíneas podem ser vistas na região que denomina-se aorta-gonada-mesonefron que é o lugar onde se origina a hematopoese definitiva já que são capazes de gerar células adultas mielóides, eritróides e linfóides e começam a povoar o fígado fetal (LÉCUYER E HOANG, 2004).

Assim fica evidente, que qualquer problema que se apresente dentro do sistema hematopoético pode originar a uma irrefreável proliferação, sem a correta diferenciação, que vai resultar na leucemia. Mediante a este cenário pode-se falar nas mutações no gene GATA1 que intervêm na diferenciação normal da linhagem Megacariocítica. O processo da megacariopoese e da produção de plaquetas ocorre dentro da MO onde fatores de quimiocinas, crescimento, citocinas e interações adesivas representam uma forte diferenciação. Este processo é associado pela maturação megacariocítica onde há a endoreduplicação do DNA, liberação de fragmentos citoplasmáticos como plaquetas circulantes e maturação e expansão do citoplasma (DEUTSCH VR E TOMER A, 2006).

Segundo observações em pessoas com Leucemia Megacarioblástica Aguda junto com o transtorno da Síndrome de Down relatou a importância de entender melhor os mecanismos de ação do GATA1. Assim sendo, foram percebidas mutações que são efetivas no desenvolvimento das alterações funcionais e clínicas deste gene. Nesse contexto, a agregação com outros genes começou a ser vista e diversos genes foram estudados e descritos interagindo com GATA1. Estas interações, bem como os domínios em que os genes interagem (WECHSLER, 2002).

Outro ponto de importância está relacionado entre a interação física entre o gene GATA1 e o FOG1 fundamental para o desenvolver as células eritróides. Este cofator FOG1 é inicialmente identificado em células hematopoéticas progenitoras e apresenta quatro dos seus nove dedos de zinco interagindo com GATA1 para o desenvolvimento de eritrócitos e megacariócitos (HONG, 2005).

Com isso, o surgimento de câncer em indivíduos com Síndrome de Down SD é singular, com descrição acadêmica com um alto risco de leucemia em crianças com extensão para adultos jovens e com um aumento no risco de tumores sólidos em todas as faixas etárias. Os estudos ainda apontam que crianças com Síndrome de Down mostram uma probabilidade menor que crianças consideradas normais de não desenvolverem tumores sólidos (HASLE *et al*, 2000).

Em contrapartida com a LM- SD, a LT quase sempre se expande com a saída espontânea nos primeiros três meses de vida e por isso é considerada uma indromepre-

leucêmica. Essa ausência espontânea está presente em quase 60% dos casos de LT. Mas quase 20% das crianças com diagnóstico de LT desenvolverão LM-SD em até dois ou três anos da remissão espontânea da LT, a qual não regride sem quimioterapia (CABELOF et al, 2009; MUNDSCHAU et al., 2013).

As pesquisas demonstram que as modificações do GATA1 na LT intensificam a proliferação de progenitores celulares que são requeridos para promover a LM-SD, desenvolvendo a progressão. Esse processo deve envolver a participação de genes, proteínas que ainda não foram identificados. Esses progenitores megacariocíticos somem quando a criança nasce. A base molecular e celular dessa desaparecimento natural não se conhece, mas pode estar ligada a mudanças epigenéticas do microambiente hepatopoético que surgem no período de crescimento e desenvolvimento neonatal (AHMED et al., 2004; SHIMIZU et al., 2008).

Dentro do mecanismo pelo qual o cromossomo 21 coopera para a leucemogênese continua sem explicação. Fatores que sinalizam a alta incidência de leucemia da infância em crianças portadoras de Síndrome de Down diversos autores descrevem que seja leucêmica a presença de cópias adicionais do cromossomo 21 (IZRAELI, 2007; ZEN et al., 2009).

Para Shimizu, (2008), a disfunção do GATA1 por meio de alterações genética desenvolvem à leucemia, este é o fator transicional central na megacariopoese. Imensos estudos mostram seja de ordem qualitativa ou quantitativa a disfunção do GATA 1 é fundamental no processo da Leucemogênese, entretanto este sozinho não basta para a Leucomogênese.

Enfim, para que se possa haver um melhor entendimento sobre essa defesa do organismo presente nessa doença neonatal sugere-se hipoteticamente que este distúrbio origina-se ainda na hematopoese fetal; esta afirmação só se valida com a presença de penetração aos poucos, hepática por células fetais hematopoéticas anormais, os distúrbios de adesão celular nas células progenitoras e fibrose medular advindas do crescente aumento de megacarioblastos (HITZLER E ZIPURSKY, 2005).

REFERÊNCIAS

1. BARRETO, **Estudo de sobrevida em crianças portadoras de leucemia linfoblástica aguda**. [dissertação de mestrado]. Salvador: Universidade Federal da Bahia, 2001.

2. CHESSELLS, J. M. et al. **Downssyn-drome and acute lymphoblastic leukaemia: clinical features and response to treal-mente.**Artch. dis. Child., v 85,p.3221-325,2001.
3. DOBBIN,J.; GADELHA, **Mesilato de imatinibe para tratamento da leucemia mielóide crônica.** Rev Bras Cancerol 2002.
4. Estimativa 2016: **Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva** – Rio de Janeiro: INCA, 2015.
5. GRIFFITHS, WESSLER, LEWONTIN, GELBART, SUZUKI, MILLER. **Introdução à genética.**Guanabara Koogan, 2006.
6. HAMERSCHLAK, N. Leucemias. In: COATES, V.; BEZNOS, GW.; FRANÇOSO, LA. **Medicina do adolescente.** 2ª ed. São Paulo: Sarvier, 2003.
7. HERNÁNDEZ, P. **Leucemia linfoide crônica. Aspectos clínicos y biológicos.** Rev Cubana HematolInmuno Hemoter, 1999.
8. MENDONÇA, N. Leucemia mieloide aguda na criança: como andamos no Brasil?**Pediatry.**, v.79, n.476-477, 2003.
9. MOVIMENTO DOWN. **Três vivas para o bebê – guia para mães e pais de crianças com síndrome de Down.** 2014 a. 39p. Disponível em: <http://www.movimentodown.org.br/2013/07/cartilha-tres-vivas-para-o-bebe-disponivel-paradownload/>.Acesso em: 01 maio. 2018.
10. MONTENEGRO, B.; CAMPBELL, M. B.; RODRIGUEZ, N. Z. Leucemia linfoblástica aguda em pacientes portadores de síndrome de Down. **Rev. Chil. Pediatra.**, v.83, n.1, p.58-67, 2012.
11. VOIVODIC, M.A. **Inclusão escolar de crianças com Síndrome de Down.** 3º ed., Petrópolis, RJ: Vozes, 2004.

12. QUEIROZ, L. B. **Abordagem molecular da leucemia transitória e da leucemia mieloide, associadas a síndrome de down.** [tese de doutorado]. Brasília: Universidade de Brasília, 2012.
13. SOUZA, M. S. **Estudo epidemiológico dos casos de leucemia linfóide aguda nas crianças e adolescentes tratados no centro de tratamento onco hematológico infantil – cetohi, do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul.** [dissertação de mestrado]. Campo Grande – MS: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; 2013.

ARTIGO DE ACORDO COM A REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Leucemias: Epidemiologia e associação com Síndrome de Down

Leukemias: Epidemiology and association with Down's Syndrome

Leucemias: Epidemiología y asociación con el síndrome de Down

Título resumido: Leucemias associadas à Síndrome de Down

Thayna Oliveira^{1*}, Ines Taborda², Claudinei Mesquita da Silva³, Thiago Corrêa Bandeira⁴,

Leyde Daiane de Peder⁵

Endereço para correspondência:

Thayna Oliveira.

Rua Joao de Mattos - 394, ap 33- Coqueiral, Cascavel (PR) Brasil. CEP: 85807-530, E-mail:
thayoliveira_96@hotmail.com

Realização de cada autor:

Thayna Oliveira: Concepção de aquisição, design e estudo de dados, aquisição dos dados.

Ines Taborda: Análise estatística e revisão.

Thiago Corrêa Bandeira: delineamento e aprovação da versão final

Leyde Daiane Peder: Revisão do estudo e correção

Claudinei Mesquita da Silva: Revisão do estudo e correção

Conflito de interesses: não há

Resumo

Introdução: Em crianças e adolescentes a leucemia representa 25% a 35% de todas as neoplasias malignas pediátricas, as mais comuns são a Linfóide Aguda e a Mieloide Aguda. Pacientes com síndrome de Down tem maior risco em desenvolvê-las. **Objetivo:** Determinar as características epidemiológicas de pacientes portadores de leucemias, bem como a prevalência da associação à Síndrome de Down. **Metodologia:** Pesquisa de caráter descritivo e quantitativo realizada em prontuários de pacientes com idade entre 0 a 19 anos de ambos os sexos, atendidos no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2017 em um hospital de câncer de referência no Paraná situado em Cascavel. **Resultados:** Foram analisados 273 prontuários de pacientes com idade entre 0 e 19 anos, sendo a maioria com idade inferior a 7 anos (56%). Foi verificado que a maioria dos pacientes apresentava etnia branca (74%) e era do sexo masculino (52%). Todos os pacientes fazem uso de medicamentos quimioterápicos (100%) e verificou-se 5% dos casos associados à Síndrome de Down. A parte majoritária dos pacientes era utilitária do Sistema Único de Saúde (75%). **Conclusão:** Verificou-se que o número de pacientes com leucemia vem aumentando gradativamente na população estudada, tornando-se cada vez mais comum no sexo masculino, principalmente com idade de 4 a 7 anos. Foram observados mais casos de Síndrome de Down com Leucemia Linfóide Aguda, que foi aumentando conforme os anos em estudo.

Palavras-chave: Leucemia; Crianças; Síndrome de Down; Epidemiologia.

Abstract

Introduction: In children and adolescents, leukemia accounts for 25% to 35% of all pediatric malignancies, the most common being acute lymphoid and acute myeloid. Patients with Down syndrome have a higher risk of developing them. **Objective:** To determine the epidemiological characteristics of patients with leukemia, as well as the prevalence of Down Syndrome association. **Methodology:** Descriptive and quantitative research carried out in medical records of patients aged 0 to 19 years of both sexes, attended from January 2010 to December 2017 in a reference cancer hospital in Paraná located in Cascavel. **Results:** A total of 273 records of patients aged 0 to 19 years were analyzed, the majority being less than 7 years old (56%). It was verified that the majority of patients were white (74%) and male (52%). All patients used chemotherapy drugs (100%) and cases associated with Down's Syndrome (5%). The majority of the patients were utilities of the Unified Health System (75%). **Conclusion:** It was verified that the number of patients with Leukemia has been increasing gradually in the studied population, becoming increasingly common in the male sex, mainly with age of 4 to 7 years. More cases of Down Syndrome with Acute Lymphoid Leukemia were observed, which increased according to the years under study.

Key words: Leukemia; Children; Down's syndrome; Epidemiology.

Resumen

Introducción: En los niños y adolescentes la leucemia representa entre el 25% y el 35% de todas las neoplasias malignas pediátricas, las más comunes son la Linfocítica Aguda y la Mieloide Aguda. Los pacientes con síndrome de Down tienen mayor riesgo de desarrollarlos. **Objetivo:** Determinar las características epidemiológicas de pacientes portadores de leucemia, así como la prevalencia de la asociación al Síndrome de Down. **Metodología:** Investigación de carácter descriptivo y cuantitativo realizada en prontuarios de pacientes con edad entre 0 a 19 años de ambos sexos, atendidos en el período de enero de 2010 a diciembre de 2017 en un hospital de cáncer de referencia en el Paraná situado en Cascavel. **Resultados:** Se analizaron 273 prontuarios de pacientes con edad entre 0 y 19 años, siendo la mayoría con edad inferior a 7 años (56%). Se verificó que la mayoría de los pacientes presentaban etnia blanca (74%) y era del sexo masculino (52%). Todos los pacientes hacen uso de medicamentos quimioterápicos (100%) y se verificaron casos asociados al Síndrome de Down (5%). La parte mayoritaria de los pacientes era utilitaria del Sistema Único de Salud (75%). **Conclusión:** Se verificó que el número de pacientes con Leucemia viene aumentando gradualmente en la población estudiada, haciéndose cada vez más común en el sexo masculino, principalmente con edad de 4 a 7 años. Se observaron más casos de Síndrome de Down con Leucemia Linfocítica aguda, que fue aumentando conforme los años en estudio.

Palabras clave: Leucemia; los niños; Síndrome de Down; Epidemiología.

Introdução

Em crianças e adolescentes a leucemia representa 25% a 35% de todas as neoplasias malignas pediátricas¹. As agudas são as mais comuns, sendo que a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é a predominante, que correspondendo a 70% a 80% dos casos e, em menor número, Leucemia Mieloide Aguda (LMA), compreendendo 15% dos casos^{2,3}. A única leucemia crônica que pouco se manifesta em crianças e adolescentes é a Leucemia Mieloide Crônica (LMC)³, esta representa menos de 1% das leucemias pediátricas⁴.

A faixa etária pediátrica mais propensa ao desenvolvimento de câncer é uma das mais precoces (4 a 7 anos)⁵, com exceção de carcinomas, linfomas e tumores ósseos, que predominam em crianças entre 10 e 14 anos⁶. Segundo Bleyer⁷, a incidência anual estimada de câncer infantil é de duzentos mil casos em todo mundo, o que na maioria da população compreende 0,5% a 3% de todas as neoplasias.

As leucemias são resultantes de um processo anormal, descontrolado, onde ocorre proliferação e diferenciação clonal que deriva de uma linhagem celular pluripotente. São originadas de uma única célula de linhagem hematopoiética onde esta sofreu alguma alteração genética em determinada fase de sua via de diferenciação, as células hematopoiéticas são substituídas progressivamente por células do clone leucêmico⁸.

Segundo estudos realizados com pacientes portadores de Síndrome de Down (SD) verificou-se que estes apresentam imunodeficiência, o que leva a uma maior suscetibilidade para desenvolver certas doenças hematológicas tais, como a LLA, LMA, síndromes mielodisplásicas e síndrome mieloproliferativa transitória neonatal, em relação às crianças que não tenham a doença^{9,10}.

Para Malinge¹¹, o que contribui funcionalmente e diretamente para a modificação maligna de células hematopoiéticas, é a trissomia do cromossomo 21. Porém a Síndrome de Down, não é uma síndrome de instabilidade genômica clássica, apresentando assim uma menor

predisposição para desenvolver cânceres, particularmente, tumores sólidos, o que inclui tumor de Wilms e neuroblastomas. Isso possivelmente se deve a colaboração de uma subclasse de genes trissômicos.

A história natural da leucemia em crianças com SD apresenta uma curiosa relação entre o subtipo de células da leucemia e a idade de surgimento da doença. Em crianças com SD e com mais de quatro anos, a incidência é de aproximadamente 20 vezes maior que em crianças que não são portadoras da doença, cuja predominância é a LLA. Por outro lado crianças com idade inferior a três anos, portadoras de SD, a probabilidade maior é de desenvolver leucemia megacarioblástica aguda, onde a incidência é 500 vezes maior que em crianças sem SD^{12,13}.

Diante das informações aqui apresentadas, o objetivo do presente trabalho foi desenvolver um estudo sobre a prevalência de leucemias, em pacientes portadores de Síndrome de Down, atendidos em um hospital de referência em tratamento e diagnóstico do câncer, a fim de salientar as principais causas e fatores que podem contribuir para esse problema, na região Oeste do Paraná.

Metodologia

Estudo de corte transversal, descritivo, com dados coletados em prontuários de pacientes atendidos em um hospital oncológico de referência no Oeste do Paraná, localizado no município de Cascavel, estado do Paraná (PR), onde este atende pacientes de todas as idades, com médicos especializados para cada caso, conta com oncologia pediátrica, oncologia clínica, clínica médica, cirurgias, exames, entre outros atendimentos ao paciente.

O período de estudo foi compreendido entre 01 de janeiro de 2010 a 30 de dezembro de 2017. Foram incluídos todos os prontuários de pacientes com faixa etária de 0 a 19 anos de idade, portadores de leucemia, atendidos no período definido para o estudo e residentes em

Cascavel, PR e região. Foram analisados 273 prontuários válidos e disponibilizados pelo hospital.

As variáveis de interesse coletadas dos prontuários foram idade, sexo, raça, presença de doença crônica, sistema de saúde, uso de medicamentos referentes à quimioterapia, status (morto, vivo/tratamento, vivo/alta), tipo de leucemia e data do diagnóstico.

Foram excluídos os pacientes com mais de 19 anos e os que possuíam outros tipos de doença que não leucemia.

Os dados coletados foram armazenados em Microsoft Excel®. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz sob parecer 2.806.675 de 08 de Agosto de 2018 (CAAE 93298818.5.0000.5219). O estudo obedeceu a todos os requisitos da Resolução 466/2012.

Resultados

De acordo com os resultados encontrados pode-se observar que o número de portadores de leucemia vem aumentando ao longo os anos, se tornando um problema de saúde cada vez maior na população em estudo. Foram observados poucos casos nos anos de 2010 e 2011, somente a partir de 2013 houve um aumento progressivo de pacientes com Leucemia Linfóide Aguda, já a Leucemia Mieloide Aguda manteve o mesmo número de casos de 2010 a 2015, e em 2016 e 2017 houve um aumento. (Figura 1).

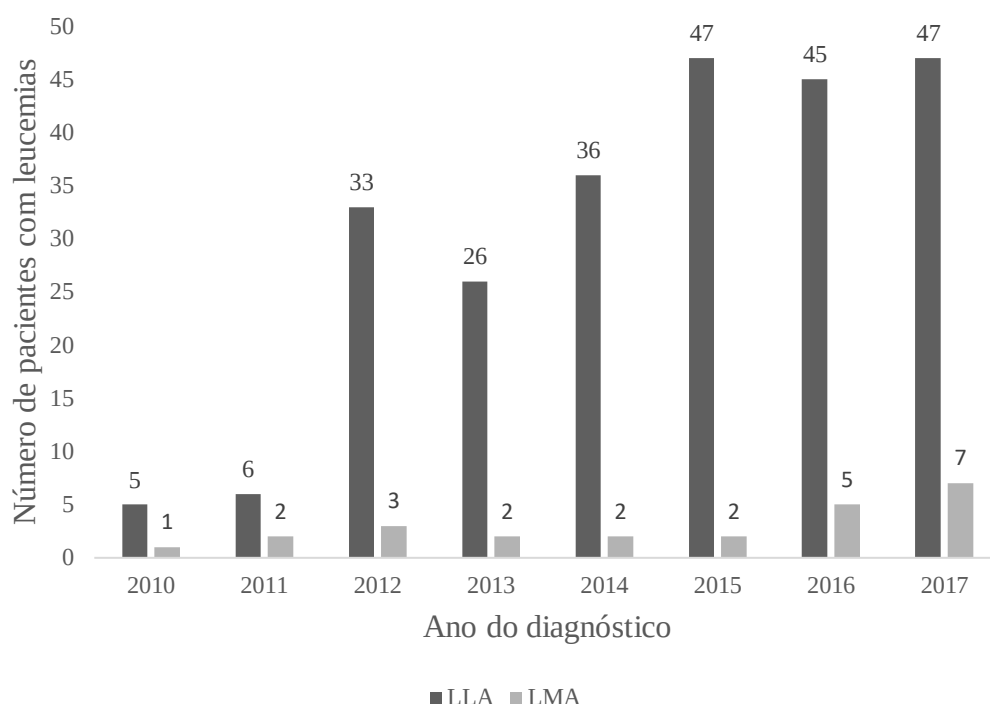


Figura 1. Número de pacientes diagnosticados por ano com leucemia. LLA – Leucemia Linfóide Aguda e LMA – Leucemia Mieloide Aguda

A idade média dos pacientes foi de 8 anos, com desvio padrão de 0,29 e faixa etária predominante de 4 a 7 anos (84 casos/31%), seguida por pacientes de 0 a 3 anos (70 casos/26%). A maioria dos prontuários era de pacientes com etnia branca (202 casos/74%). Poucos eram os pacientes que tinham alguma doença crônica (13 casos/5%). Todos os pacientes faziam uso de quimioterapia específica para cada caso. A maioria dos pacientes era do sexo masculino, 141 (52%), sendo que o sexo feminino apresentou 132 pacientes (48%).

O número de pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde foi maior que aqueles que utilizaram convênios ou particular (206 pessoas/75%).

A maioria dos pacientes está em tratamento (224 pessoas/82%), pacientes que foram a óbito correspondem a 47 pessoas (17%), e em menor número os que receberam alta (2 pessoas/1%).

Tabela 1: Características epidemiológicas de pacientes portadores de leucemia, atendidos em um hospital de referência em câncer de Cascavel – PR, 2010 – 2017.

Características Epidemiológicas	LLA n (%)	LMA n (%)	Total n (%)
Pacientes	255 (93)	18 (7)	273 (100)
Sexo			
Masculino	132 (52)	9 (50)	141 (52)
Feminino	123 (48)	9 (50)	132 (48)
Faixa etária (anos)			
0 a 3	66 (26)	4 (22)	70 (26)
4 a 7	75 (29)	9 (50)	84 (31)
8 a 11	45 (18)	2 (11)	47 (17)
12 a 15	49 (19)	2 (11)	51 (19)
16 a 19	20 (9)	1 (6)	21 (7)
Etnia			
Branca	189 (74)	13 (72)	202 (74)
Parda	51 (20)	4 (22)	55 (20)
Negra	13 (5)	0 (0)	13 (5)
Outros	2 (1)	1 (6)	3 (1)
Doenças crônicas			
Sim	11 (4)	2 (11)	13 (5)
Não	244 (96)	16 (88)	260 (95)
Sistema de Saúde			
SUS	195 (76)	11 (61)	206 (75)
Particular/convênio	60 (24)	7 (38)	67 (25)
Uso de medicamentos			
Sim	255 (100)	18 (100)	273 (100)
Não	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Status			
Óbito	43 (17)	4 (22)	47 (17)
Vivo/tratamento	210 (82)	14 (78)	224 (82)
Vivo/alta	2 (1)	0 (0)	2 (1)

LLA: Leucemia Linfóide Aguda - LMA: Leucemia Mieloide Aguda

Em relação aos pacientes com Síndrome de Down, houve um aumento de casos. Foram observados que em 2012, 1 (10%) possuía a anomalia, e em 2017, 4 (29%) pacientes. Sendo assim, verificou-se um aumento de 19% ao longo desses anos.

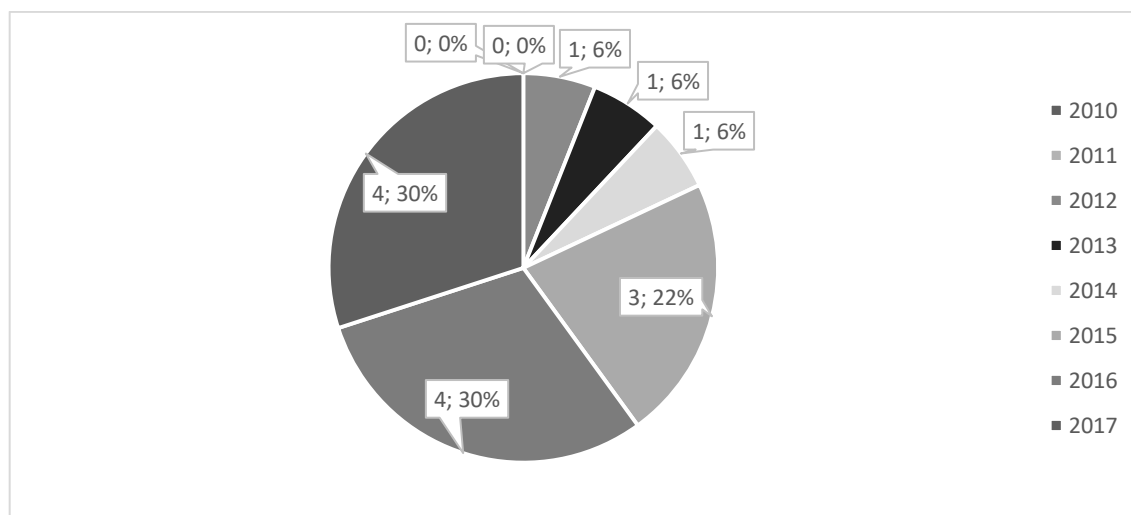


Figura 2. Número de casos de Síndrome de Down em pacientes com leucemia.

A prevalência geral de SD em portadores de leucemia foi de 4%. Foram verificados 13 casos, sendo a maioria do sexo masculino, 10 (77%), com faixa etária predominante de 4 a 7 anos (7casos/54%). LLA representou o maior número de casos entre os pacientes analisados, 11 (85%), sendo que LMA apresentou 2 pacientes com a doença (15%), e a etnia branca foi a mais encontrada dentre os casos, 9 (69%). As características relacionadas a tais pacientes estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Características epidemiológicas de pacientes portadores de leucemia em associação a Síndrome de Down.

Características Epidemiológicas	LLA n (%)	LMA n (%)	Total n (%)
Pacientes	11(85)	2(15)	13(100)
Sexo			
Masculino	8 (73)	2 (100)	10 (77)
Feminino	3 (27)	0 (0)	3 (23)
Faixa etária (anos)			
0 a 3	1 (9)	0 (0)	1 (8)
4 a 7	5 (46)	2 (100)	7 (54)
8 a 11	1 (9)	0 (0)	1 (8)
12 a 15	2 (18)	0 (0)	2 (15)

16 a 19	2 (18)	0 (0)	2 (15)
Etnia			
Branca	7 (64)	2 (100)	9 (69)
Parda	4 (36)	0 (0)	4 (31)
Negra	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Outros	0 (0)	0 (0)	0 (0)

*LLA: Leucemia Linfoide Aguda *LMA: Leucemia Mieloide Aguda

Discussão

De acordo com os resultados encontrados, pode-se observar que as leucemias, principalmente as agudas, são neoplasias pediátricas frequentes, nesse estudo os casos predominantes foram de LLA (255/93%), seguidos de LMA (18/7%), semelhantemente aos dados encontrados na literatura^{2,14,15}.

Observa-se um aumento importante de casos de 2012 a 2017. Nos anos de 2010 e 2011, nota-se uma quantidade menor, o que pode ser explicado pelo fato de que foi no ano de 2010 que ocorreu o início do atendimento de médicos pediatras no local da pesquisa.

Os fatores que desencadeiam a leucemia são resultantes de uma proliferação desregulada de um clone com alterações nos mecanismos de diferenciação e apoptose, o qual substitui as células sanguíneas normais e gera a malignidade^{14,16,17}.

Analisando as leucemias em geral, de 3 a 6 anos foi a faixa etária mais acometida. Conforme Braga et al¹ a idade mais propensa ao desenvolvimento de neoplasias é a mais precoce, sendo agressivamente mais invasiva, porém, com menor período de latência.

Da mesma forma que no estudo de Reis et al¹⁸, as leucemias foram mais prevalentes em indivíduos de etnia branca e do sexo masculino. Para este gênero, o prognóstico não é favorável e a resposta ao tratamento também é ruim, em caso da LLA¹. O presente estudo mostrou que 74% dos casos era de etnia branca, da mesma forma que encontrado no estudo de Gabe et al¹⁹.

Todos os pacientes fazem uso de medicamentos quimioterápicos, segundo Little²⁰, do ponto de vista clínico-evolutivo, tumores infantis tendem a apresentar menor período de

latência, na maioria das vezes crescem rapidamente e são agressivamente invasivos, sendo assim, respondem melhor a quimioterapia. Em um estudo feito por Ferreira et al²¹, o percentual de cura para leucemia é em torno de 80%, avanço esse que decorre da melhora do diagnóstico, de fatores prognósticos e da utilização de tratamento adaptados ao grupo de risco de cada paciente.

Quando comparada a LLA, a LMA em crianças ainda é pouco estudada no Brasil. Sabe-se que ela é mais frequente no sexo masculino, em adultos acima de 60 anos e tem prognóstico pobre em pacientes mais novos²². Segundo o instituto nacional do câncer²³, na infância a LMA varia de 15% a 20% das leucemias, que é o caso encontrado no presente estudo 15%.

Indivíduos com SD possuem risco elevado de desenvolver quadros de leucemias agudas, quando comparados aos sem trissomia^{4,24}. Leite et al²⁵, relata que embora não se saiba a causa da leucemia, possivelmente, a mutação leucêmica seja de caráter multifatorial, que gera como resultado procedimentos que abrangem os danos cromossômicos secundários, bem como a exposição a agentes físicos ou químicos, a sensibilidade maior a hospedeiros e certa probabilidade de incorporação de informações genéticas virais, transmitidas as células progenitoras que possuem a modificação.

Malinge et al¹¹, em sua pesquisa descreve que uma possível causa para desenvolvimento de leucemia em pacientes com SD, é a associação com características genéticas, como mutações no gene GATA1. Zipursky et al²⁶, relata que o GATA1 é um fator de transcrição que está presente na diferenciação normal das linhagens eritróides e megacariocíticas, sendo assim, nota-se que a alteração presentes no gene em questão, colaboram para a leucemia.

Em um estudo feito por Baozhen et al²⁷, a maioria dos casos em pacientes com Síndrome de Down eram de origem mieloide, e os indivíduos possuíam de 0 a 4 anos, o que diverge do presente estudo onde a maioria dos casos é de origem linfóide. A possível justificativa para esses resultados é de que, conforme relato de Sant'anna et al²⁸, a LMA na SD só é mais frequente

em crianças menores de 4 anos, e nas outras idades, a incidência é igual na população sem trissomia. O que explica o diagnóstico de LLA nesse estudo pois maioria das crianças possuem de 4 a 7 anos.

O câncer foi a 4ª causa de morte na faixa etária de menores de 19 anos entre 2001 e 2005, no Brasil²⁹. Conforme relatado em estudo feito nos Estados Unidos, a taxa de mortalidade em menores de 20 anos declinou mais de 50% no período de 1975 a 2006³⁰.

Cerda JL et al³¹, relata que no Chile, houve uma redução significativa da mortalidade por câncer pediátrico de 41,4%, no período de 1960 a 2000.

Em países desenvolvidos, 80% das crianças e adolescentes de sobrevivem ao câncer, em consequência de terapêuticas e da adoção de estratégias e da detecção precoce da doença do avanço nas tecnologias diagnósticas^{32,33,34}.

No presente estudo a taxa de mortalidade foi menor do que a taxa de pacientes em tratamento, o que corresponde com os estudos encontrados.

Conclusão

No presente trabalho, verificou-se que o número de casos de leucemia é maior entre as idades de 4 a 7 anos. E que aumentou no decorrer do tempo.

As principais características epidemiológicas relacionadas aos pacientes em geral foram: faixa etária compreendida entre 4 a 7 anos, etnia branca, prevalência em LLA e que a maioria dos pacientes ainda estão em fase de tratamento.

Nos pacientes portadores de Síndrome de Down, a idade mais acometida também foi de 4 a 7 anos, etnia branca, com maiores casos de LLA. Nota-se um aumento de casos conforme o tempo, porém a causa ainda é pouco estudada, alguns pesquisadores relatam que ela está ligada a imunodeficiência que a SD apresenta.

Observou-se que o número de casos de pacientes em tratamento é maior que o número de óbitos durante o período em estudo.

Referências

1. Braga PE, Latorre MRDO, Curado MP. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. *Cad Saúde Pública*. 2002.
2. Santos VI, Anbinder AL, Cavalcante ASR. Leucemia no paciente pediátrico: atuação odontológica. *Cienc Odontol Bras*. 2003.
3. Mendonça N. Leucemia mielóide aguda na criança: como andamos no Brasil. *J Pediatr*. 2003.
4. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia – fundamentos e prática. 1ª ed. São Paulo: Atheneu, 2004.
5. PETRILLI, A. S.; CARNEIRO Jr., J. L.; CYPRIANO, M.; ANGEL, A. & TOLEDO, S., 1997. Diferenças clínicas, epidemiológicas e biológicas entre o câncer na criança e no adulto. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 43:191-203.
6. LITTLE, J., 1999. Epidemiology of Childhood Cancer. IARC Scientific Publications 149. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
7. BLEYER, W. A., 1990. The impact of childhood cancer on the US and the world. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, 40:355-367.

8. GOLONI, C. et al. Análise do rearranjo BCR/ABL por bandamento GTG e FISH: comparação das frequências ao diagnóstico da LMC. *Arquivos de Ciência da Saúde*, v. 13, n. 1, p. 7-11, mar. 2013.
9. WEIJERMAN, M.E.; WINTER, J.P. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *Eur. J. Pediatr.*, v.169, n.12, p.1445-1452, 2010.
10. BRUWIER, A.; CHANTRAIN C. F. Hematological disorders and leukemia in children with Down syndrome. *Eur. J. Pediatr.*, v.171, p.1301–1307, 2012.
11. Malinge, S.; Izraeli, S.; Crispino, J.D. (2012). Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. *Blood*, Vol.113, No.12, pp.2619–2628, ISSN 0006-4971.
12. Hitzler, J.K.; Cheung, J.; Li, Y.; Scherer, S.W.; Zipursky, A. (2003). GATA1 mutations in transient leukemia and acute megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Blood*, Vol.101, No.11, pp.4301-4304, ISSN 0006-4971
13. Lange, B.J. (2000). The management of neoplastic disorders of hematopoiesis in children with Down's syndrome. *British Journal of Haematology*, Vol.110, No.3, pp.512-524, ISSN 0007- 1048
14. Santos VI, Anbinder AL, Cavalcante ASR. Leucemia no paciente pediátrico: atuação odontológica. *Cienc Odontol Bras*. 2003.
15. Farias MG, Castro SM. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. *J Bras Patol Med Lab*. 2004.
16. Ribas MO, Araújo MR. Manifestações estomatológicas em pacientes portadores de leucemia. *Rev Clin Pesq Odontol*. 2004.

17. Martins SLR, Falcão RP. A importância da imunofenotipagem na leucemia mielóide aguda. Rev Assoc Med Bras. 2000.
18. Reis RS, Santos MO, Thuler LCS. Incidência de tumores pediátricos no Brasil. Rev Bras Canc. 2007.
19. Gabe C, Almeida. D. R, Siqueira. L. O., Passo Fundo RS, Avaliação de eventos infecciosos oportunistas em crianças portadoras de leucemias. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009.
20. LITTLE, J., 1999. *Epidemiology of Childhood Cancer*. IARC Scientific Publications 149. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
21. Ferreira JD, Couto AC, Alves LC, Koifman S. Exposições ambientais e leucemias na infância no Brasil : uma análise exploratória de sua associação. 2012.
22. Silva GC, Pilger DA, Castro SM, Wagner SC. Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas. J Bras Patol Med Lab. 2006.
23. Instituto Nacional do Câncer - Ministério da Saúde - Brasil. Leucemias agudas na infância e adolescência: Condutas do INCa/MS. Rev Bras Cancerol. 2001.
24. 15. Young G, Toretsky JA, Campbell AB, Eskenazi AE. Recognition of common childhood malignancies. Am Fam Physician. 2000.
25. LEITE, E.P. et al. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. Rev. Bras. Saude Mater. Infant., v.7, n.4, p.413-421, 2007.
26. ZIPURSKY A. Transient leukaemia-a benign form of leukaemia in newborn infants with trisomy 21. Br J Haematol, 120(6): 930-938, 2003.

27. Baozhen Qiao, April A. Austina, Maria J. Schymuraa, Marilyn L. Browne, Albany, NY, EUA, Characteristics and survival of children with acute leukemia with Down syndrome or other birth defects in New York State. *Cancer Epidemiology* 57 (2018).
28. SantAnna AL, Lehmkuhl AE, Fiori CMCM, Miyaki M, Pianovski MAD, Ioshii SO. Síndrome mieloproliferativa transitória associada à trissomia do 21 e fibrose hepática. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2002.
29. Ministério da Saúde, Brasil. Informações de Saúde. [Website]. Brasília:MS/DATASUS, 2011.
30. Stiller CA, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, Pannelli F, Almar Marqués E, Cañada Martinez A, Geographical patterns of childhood cancer incidence in Europe, 1988– 1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System Project. *Eur J Cancer.* 2006.
31. Cerda JL, Romero MIS, Wietstruck MAP. Mortalidad por cáncer infantil en Chile: modelo de transición epidemiológica en la infancia. *Rev Chil Pediatr.* 2008.
32. Gatta G, Capadoccia R, Coleman MP, Ries LAG, Berrino F. Childhood cancer survival in Europe and the United States. *Am Cancer Soc.* 2002.
33. Sankila R, Jiménez MCM, Miljus D, Pritchard-Jones K, Steliarova-Foucher E, Stiller C. Geographical comparison of cancer survival in European children (1988- 1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer,* 2006.
34. Terracini B. Epidemiology of childhood cancer: Proceedings of the first Lorenzo Tomatis Conference on Environment and Cancer. *Environ Health.* 2001.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES DA REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

PRINCIPAIS ORIENTAÇÕES SOBRE A REDAÇÃO DE UM MANUSCRITO

- ARTIGO ORIGINAL E REVISÃO

1. Página de título ou folha de rosto

Deve conter: a) título do artigo com até 100 caracteres, exceto títulos de resumos de tese, dissertação e de trabalhos apresentados, alternando letras maiúsculas e minúsculas, em português, inglês e espanhol; b) título abreviado com até 40 caracteres; c) nome(s) por extenso do(s) autor(es). designação de autoria deve ser baseada nas deliberações do ICMJE, que considera autor aquele que contribui substancialmente na concepção ou no planejamento do estudo; na obtenção, na análise e/ou interpretação dos dados; assim como na redação e/ou revisão crítica e na aprovação final da versão publicada. Em estudos institucionais (de autoria coletiva) e estudos multicêntricos, os responsáveis devem ter seus nomes especificados e todos considerados autores devem cumprir os critérios acima mencionados; d) indicar para cada autor, em nota de rodapé, a categoria profissional, o mais alto grau acadêmico, o(s) nome(s) do(s) departamento(s) e instituição(ões) a que o trabalho deveria ser atribuído, endereço eletrônico, cidade, estado e país; e) nome, endereço e telefone do autor responsável pela correspondência sobre o manuscrito; f) descrição da contribuição individual de cada autor no manuscrito (ex.: ... trabalhou na concepção e na redação final e ... na pesquisa e na metodologia); g) agradecimentos: os demais colaboradores, que não se enquadram nos critérios de autoria acima descritos, devem ter seus nomes referidos nesse item especificando o tipo de colaboração. Os autores são responsáveis pela obtenção de autorização escrita das pessoas nomeadas nos agradecimentos, já que se pode inferir que as mesmas concordam com o teor do trabalho; h) declaração de conflito de interesses (escrever “nada a declarar” ou revelar quaisquer conflitos); i) para trabalhos subvencionados, identificar o patrocinador e número de processo (se houver).

2. Resumo e descritores (palavras-chave)

Todos os artigos deverão conter resumos estruturados em português, inglês e espanhol, acompanhados dos descritores nos respectivos idiomas. A terminologia para os descritores deve ser denominada no artigo como a seguir: palavras-chave, key words e palabras clave. Cada resumo deveria conter no mínimo 150 palavras e no máximo 250, e as seções introdução, objetivo(s), metodologia, resultados e conclusão. Os descritores são palavras fundamentais que auxiliam na indexação dos artigos em bases de dados nacionais e internacionais. Para determinar os descritores, deve-se consultar a lista de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/LILACS - <http://decs.bvs.br>) elaborada pela Bireme. Os resumos devem vir acompanhado de no mínimo três e no máximo seis descritores. No resumo, não devem ser feitas citações de referências, nem se deve incluir abreviaturas, bem como quadros, tabelas ou figuras. A primeira letra de cada palavra dos títulos deve estar em caixa alta (exceto artigos e preposições) e os nomes dos autores devem vir por extenso, e não apenas indicados pelas iniciais.

No caso de resumos de trabalhos apresentados em eventos de controle do câncer que forem submetidos para publicação na RBC, caberá aos autores proceder a adequação as normas da Revista antes de encaminhá-los, sendo de sua inteira responsabilidade a precisão e correção da linguagem.

3. Introdução

Deve ser objetiva, com definição clara do problema estudado, destacando sua importância e as lacunas do conhecimento; a revisão de literatura deve ser estritamente pertinente ao assunto tratado no estudo, de modo a proporcionar os antecedentes para a compreensão do

conhecimento atual sobre o tema e evidenciar a importância do novo estudo. Deve conter o(s) objetivo(s) do estudo ou a(s) hipótese(s) a ser(em) testada(s).

4. Método

Deve ser claramente descrito como e por que o estudo foi realizado. O detalhamento de como o estudo foi realizado deve permitir que o leitor possa reproduzir a pesquisa realizada. O método inclui a descrição das técnicas de coleta, seleção, análise e interpretação dos dados.

Se alguma organização foi paga ou contratada para ajudar na condução da pesquisa (como, por exemplo, na coleta ou no gerenciamento dos dados), isso deve ser detalhada na Seção de método. Descrever o processo de seleção dos sujeitos da pesquisa, os critérios de inclusão e exclusão e a descrição da população-alvo.

Nos estudos quantitativos, os métodos estatísticos devem ser descritos com detalhes suficientes para que o leitor possa julgar sua adequação e conferir os resultados. Definir os termos estatísticos, as abreviações e os símbolos. Se for usado algum pacote de programa estatístico especifique a versão utilizada.

Nos estudos qualitativos, detalhar o processo de análise, síntese e interpretação dos dados.

Quando forem relatados experimentos com seres humanos, indicar se os procedimentos seguidos estiveram de

acordo com os padrões éticos do CEP em seres humanos da instituição que aprovou a pesquisa, com a Declaração de Helsinque (última versão de 2013) e com as Resoluções no. 466/2012 e no. 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde. Não usar os nomes dos pacientes, as iniciais ou os números de registro, especialmente no material ilustrativo.

No caso de experimentos envolvendo animais, indicar se foram seguidas as normas das instituições, dos Conselhos Nacionais de Pesquisa ou de alguma lei nacional sobre uso e cuidado com animais de laboratório.

Dessa seção, também faz parte a menção do documento indicando o número de protocolo do CEP da instituição a que se vinculam os autores e que aprovou o estudo realizado.

5. Resultados

Apresentar os resultados relevantes de acordo com o objetivo do trabalho e registrando primeiro os resultados principais ou os mais importantes. Devem ser descritos somente os resultados encontrados, sem incluir interpretações ou comparações. Fornecer as informações referentes aos desfechos primários e secundários identificados na Seção de métodos.

Apresentar os resultados, as tabelas e as ilustrações em sequência lógica, atentando para que o texto complemente e não repita o que está descrito em tabelas e ilustrações. Restringir tabelas e ilustrações aquelas necessárias para explicar o argumento do artigo e para sustentá-lo. Usar gráficos como uma alternativa às tabelas com muitas entradas; não duplicar os dados em gráficos e tabelas.

Evitar uso de termos técnicos de estatística, tais como: “random” (que implica uma fonte de aleatorização), “normal”, “significante”, “correlação” e “amostra” de forma não técnica. Definir os termos estatísticos, abreviações e símbolos.

6. Discussão

Deve conter a interpretação dos autores, comparar os resultados com a literatura, relacionar as observações a outros estudos relevantes, apontar as limitações do estudo, enfatizar os aspectos novos e importantes do estudo e as conclusões derivadas, incluindo sugestões para pesquisas futuras.

A discussão, eventualmente, pode ser redigida junto com os resultados se for de preferência do autor, em especial nos estudos qualitativos.

Não repetir em detalhe dados ou outros materiais colocados nas seções de “introdução” ou “resultados”.

7. Conclusão

Deve ser fundamentada nos resultados encontrados e vinculada aos objetivos do estudo. Afirmções não qualificadas e conclusões não apoiadas por completo pelos dados não devem constar nessa seção. Evitar fazer alusão a estudos que não tenham sido concluídos. Estabelecer novas hipóteses, quando estiverem justificadas claramente como tais. Recomendações para a prática, quando apropriadas, poderão ser incluídas.

8. Referências

Devem ser numeradas no texto por números arábicos, em sobrescrito (ex.: A extensão da sobrevivência, entre outros 1), de forma consecutiva, de acordo com a ordem que são mencionadas pela primeira vez no texto e sem menção aos autores. A mesma regra aplica-se as tabelas e legendas. No caso de citação sequencial, separar os números por traço (ex.: 1-2); quando intercalados, use vírgula (ex.: 1,3,7).

As referências devem ser verificadas nos documentos originais. Quando se tratar de citação de uma referência citada por outro autor deverá ser utilizado o termo “apud”.

A exatidão das referências e de responsabilidade dos autores. Deve-se constar apenas referências relevantes e que realmente foram utilizadas no estudo.

As referências não podem ultrapassar o número de 25 (vinte e cinco), salvo as revisões de literatura, nas quais serão aceitas até 35 (trinta e cinco).

Não devem ser incluídas referências no resumo e na conclusão.

As referências devem seguir os padrões resumidos no documento original em inglês do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (IC MJE) intitulado *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References* (https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) ou os padrões apresentados na íntegra na publicação *Citing Medicine 2nd Edition* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>).

Serão apresentadas as ocorrências mais comuns de referências por tipos de material referenciado. Algumas observações listadas abaixo são fruto de ocorrências em artigos de periódicos submetidos à publicação.

Para a padronização dos títulos dos periódicos nas referências, e utilizado como guia o *LocatorPlus*, fonte de consulta da *National Library of Medicine*, que disponibiliza, na opção *Journal Title*, o título e/ou a abreviatura utilizada. Em algumas fontes, o título já vem padronizado (PubMed, LILACS e MEDLINE). Caso não seja utilizada a forma padrão de preferência, informá-lo por extenso evitando utilizar uma abreviatura não padronizada que dificulte sua identificação.

Para a indicação de autoria, incluem-se os nomes na ordem em que aparecem na publicação até 6 (seis) autores, iniciando-se pelo sobrenome seguido de todas as iniciais dos prenomes separando cada autor por vírgula (1). No caso de publicação apresentar mais de 6 (seis) autores, são citados os seis primeiros; utiliza-se vírgula seguida da expressão et al. (2). Quando o sobrenome do autor incluir grau de parentesco - Filho, Sobrinho, Junior, Neto - este deve ser subsequente ao último sobrenome: João dos Santos de Almeida Filho - Almeida Filho JS, José Rodrigues Junior - Rodrigues Junior J. Para padronização de títulos de trabalhos, utilizam-se letras minúsculas em todo o período, com exceção da primeira palavra que começa, sempre, com letra maiúscula. Fogem a regra nomes próprios, nomes de pessoas, nomes de ciências ou disciplinas, instituições de ensino, países, cidades ou afins, e nomes de estabelecimentos públicos ou particulares.

9. Tabelas

As tabelas são utilizadas para exibir informações de maneira concisa e de fácil visualização. A inclusão de dados ou informações em tabelas, em vez de descritas no texto, tem como finalidade reduzir o tamanho do texto.

Numerar as tabelas sequencialmente de acordo com a ordem de sua citação no texto e dar um título curto a cada uma. As tabelas deverão ser apontadas no corpo do texto, porém enviadas em laudas separadas. Definir para cada coluna um cabeçalho abreviado ou curto. Colocar as explicações no rodapé das tabelas e não no cabeçalho. Explicar,

em notas de rodapé, todas as abreviações não padronizadas usadas em cada tabela. Utilizar símbolos para explicar as informações (letras do alfabeto ou símbolos como *, §, †, ‡).

Não enviar as tabelas como imagem para que seja possível proceder a sua edição.

Identificar medidas estatísticas de variações, tais como: desvio-padrão e erro-padrão.

Constatar que cada tabela esteja citada no texto por sua numeração e não por citação como: tabela a seguir, tabela abaixo.

Se forem usados dados de outra fonte, publicada ou não, obter autorização e agradecer por extenso.

O uso de tabelas grandes ou em excesso, em relação ao texto, pode produzir dificuldade na forma de apresentação das páginas.

10. Ilustrações (figuras)

A RBC é uma publicação em preto e branco e, por isso, todas as ilustrações serão reproduzidas nesse padrão. As imagens devem ser digitalizadas, em branco e preto (tons de cinza), não excedendo o tamanho de 20 x 25 cm. As letras, os números e os símbolos devem ser claros e legíveis, de tal forma que suportem reduções necessárias para publicação.

Não colocar os títulos e as explicações nas ilustrações e sim nas legendas.

Se forem usadas fotografias de pessoas, os sujeitos não devem ser identificáveis ou suas fotografias devem estar acompanhadas por consentimento escrito para publicação.

As ilustrações devem ser numeradas de acordo com a ordem em que foram citadas no texto. As ilustrações deverão ser apontadas no corpo do texto, porém enviadas em laudas separadas.

Se uma ilustração já foi publicada, agradecer a fonte original e enviar a autorização escrita do detentor dos direitos autorais para reproduzir o material. A autorização é requerida, seja do autor ou da companhia editorial, com exceção de documentos de domínio público.

As ilustrações devem ser fornecidas da seguinte forma:

- Arquivo digital em formato .TIFF, .JPG, .EPS, com resolução mínima de:
 - 300 dpi para fotografias comuns.
 - 600 dpi para fotografias que contenham linhas finas, setas, legendas etc.
 - 1.200 dpi para desenhos e gráficos.

11. Nomenclatura

Devem ser observadas rigidamente as regras de nomenclatura biomédica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

Os originais em língua portuguesa deverão estar em conformidade com o novo acordo ortográfico, assinado em 1990.