

**FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ  
CURSO DE BACHAREL EM BIOMEDICINA**

**ITALO GUSTAVO ALMEIDA MARINHO  
YASMIN PINTO DE ALMEIDA SILVA**

**GESTANTES PORTADORAS DE LEUCEMIA E SUA INFLUÊNCIA SOBRE O FETO:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**MOSSORÓ / RN  
2024**

**ITALO GUSTAVO ALMEIDA MARINHO  
YASMIN PINTO DE ALMEIDA SILVA**

**GESTANTES PORTADORAS DE LEUCEMIA E SUA INFLUÊNCIA SOBRE O FETO:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Artigo Científico apresentado à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró (FACENE/RN), como requisito obrigatório, para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

**Orientador:** Dr. Vinícius Dutra Campelo

**MOSSORÓ  
2024**

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.  
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

M338g Marinho, Ítalo Gustavo Almeida.

Gestantes portadoras de leucemia e sua influência sobre o feto: uma revisão integrativa. / Ítalo Gustavo Almeida Marinho; Yasmin Pinto de Almeida Silva. – Mossoró, 2024.  
27 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Vinícius Dutra Campelo.  
Artigo científico (Graduação em Biomedicina) – Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró.

1. Linfoma. 2. Puérpera. 3. Recém nascido. 4. Gravidez de Alto Risco. I. Silva, Yasmin Pinto de Almeida. II. Campelo, Vinícius Dutra. III. Título.

CDU 618

**ITALO GUSTAVO ALMEIDA MARINHO  
YASMIN PINTO DE ALMEIDA SILVA**

**GESTANTES PORTADORAS DE LEUCEMIA E SUA INFLUÊNCIA SOBRE O FETO:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Artigo Científico apresentado à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró (FACENE/RN), como requisito obrigatório, para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Vinícius Dutra Campelo – Orientador(a)  
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

---

Prof. Ma. Lidiane Pinto de Mendonça Ferreira – Avaliador(a)  
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

---

Profa. Ma. Bárbara Monique de Freitas Vasconcelos – Avaliador(a)  
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

# **GESTANTES PORTADORAS DE LEUCEMIA E SUA INFLUÊNCIA SOBRE O FETO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

## **PREGNANT WOMEN WITH LEUKEMIA AND ITS INFLUENCE ON THE FETUS: AN INTEGRATIVE REVIEW**

**ITALO GUSTAVO ALMEIDA MARINHO  
YASMIN PINTO DE ALMEIDA SILVA**

### **RESUMO**

A leucemia é uma neoplasia que pode acometer mulheres durante uma fase desafiadora de sua vida, a gestação, que em casos raros, existe a possibilidade de transmiti-la para o feto. A incidência de leucemia durante a gestação apresenta desafios únicos para a gestante e para o feto. A complexidade do tratamento oncológico durante a gestação requer uma abordagem multidisciplinar para equilibrar a saúde materna com os potenciais riscos teratogênicos e fetotóxicos. Assim, o presente projeto teve como objetivo investigar o comportamento da leucemia em gestantes e o impacto frente ao desenvolvimento fetal, compreendendo as possíveis complicações que a gestante e o feto podem sofrer durante e após esse período. Para tal, propôs-se a construção de uma revisão integrativa, utilizando os descritores “pregnancy”; “leukemia”, seguidos do operador booleano AND. Os critérios de inclusão para a obtenção dos artigos consistiu na escolha de estudos entre os anos de 2009 a 2024, que abordem gestantes entre 18 e 49 anos de idade. Foram excluídos artigos fora dos idiomas inglês, espanhol e português, bem como documentos que não abordam a gestante e o feto como objeto de pesquisa. Contudo, uma exploração mais minuciosa da literatura foi realizada para uma interpretação dos panoramas e suas interrelações. Assim, os dados da literatura revisada permitem inferir que a quimioterapia no primeiro trimestre eleva significativamente os riscos de teratogenicidade e morte fetal. Após o segundo trimestre, o tratamento pode ser realizado com menor risco fetal, embora complicações neonatais, como prematuridade e restrição de crescimento intrauterino, ainda sejam prevalentes. Além disso, abordagens terapêuticas para leucemias em gestantes exigem uma gestão multidisciplinar que considere tanto os riscos maternos quanto fetais. Ademais, apesar de rara, a possibilidade transplacentária da leucemia é presente, considerado um evento excepcional, mas de implicações significativas. Frente a essa análise, nota-se que a literatura existente ainda é escassa, especialmente em relação aos desfechos de longo prazo para mães e fetos, reforçando a necessidade de mais investigações.

**PALAVRAS-CHAVE:** Linfomas; Puérpera; Recém-nascido; Gravidez de alto risco.

## ABSTRACT

Leukemia is a neoplasm that can affect women during a challenging phase of their lives, pregnancy, where in rare cases, there is a possibility of transmission to the fetus. The incidence of leukemia during pregnancy presents unique challenges for both the mother and the fetus. The complexity of oncological treatment during pregnancy requires a multidisciplinary approach to balance maternal health with potential teratogenic and fetotoxic risks. The present project aimed to investigate the behavior of leukemia in pregnant women and the impact on fetal development, understanding the possible complications that the pregnant woman and the fetus may suffer during and after this period. To achieve this, an integrative review was proposed, using the descriptors "pregnancy"; "leukemia," followed by the boolean operator "AND". The inclusion criteria for obtaining the articles consisted of selecting studies from the years 2009 to 2024 that address pregnant women aged 18 to 49 years. Articles outside the languages of English, Spanish, and Portuguese were excluded, as well as documents that do not address the pregnant woman and fetus as research subjects. However, a more thorough exploration of the literature was conducted to interpret the landscapes and their interrelations. Thus, the data from the reviewed literature allow us to infer that chemotherapy in the first trimester significantly increases the risks of teratogenicity and fetal death. After the second trimester, treatment can be carried out with lower fetal risk, although neonatal complications such as prematurity and intrauterine growth restriction are still prevalent. In addition, therapeutic approaches for leukemia in pregnant women require multidisciplinary management that considers both maternal and fetal risks. Furthermore, although rare, the possibility of transplacental transmission of leukemia is present, considered an exceptional event, but with significant implications. In view of this analysis, it is noted that the existing literature is still scarce, especially in relation to long-term outcomes for mothers and fetuses, reinforcing the need for further investigations.

**KEYWORDS:** Lymphomas; Postpartum woman; Newborn; High-risk pregnancy.

## 1 INTRODUÇÃO

O processo gestacional pode ser definido como resultante da união dos gametas masculinos e femininos, em um evento conhecido como fecundação, que marca o início do desenvolvimento do zigoto e subsequente formação do embrião e do feto. O período embrionário, que corresponde às primeiras oito semanas de gestação, é caracterizado pela ocorrência das principais transformações morfológicas e fisiológicas, culminando nos estágios mais precoces da organogênese. Este processo de desenvolvimento ocorre ao longo dos nove meses de gestação, até o parto.<sup>1</sup>

Uma vez em continuidade, a gestação pode ser classificada em dois tipos: gestação de curso habitual, quando não há complicações que representem riscos para a mãe ou o feto, e gestação de alto risco, que é caracterizada pela presença de condições preexistentes ou adquiridas durante a gestação, que elevam a chance de complicações para ambos. Entre as condições de

maior gravidade que podem acometer a gestação, transformando-a em uma gestação de risco, destacam-se os processos neoplásicos, embora seja raro, o câncer possui uma incidência estimada entre 0,05% e 0,1% das gestações. Esses distúrbios podem provocar danos sistêmicos significativos, com elevado potencial de óbito tanto a gestante quanto o feto.<sup>2</sup>

A leucemia é um dos tipos de neoplasia hematológica mais agressiva existente que pode se desenvolver durante esse período, sendo definida pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) como “os cânceres das células sanguíneas da medula óssea, em sua maioria os glóbulos brancos e, geralmente, é de origem desconhecida”.<sup>3</sup>

As afecções localizadas nesse tecido são severas e graves, pois é nele que são desenvolvidos os componentes do sangue, conhecidos como células hematopoiéticas. O desenvolvimento da doença acontece a partir do momento em que células imaturas, passam por uma mutação genética que as transforma em células tumorais. Assim como certos tipos de câncer, as células iniciam seu processo incessante de multiplicação, fato que leva a consequente substituição das células saudáveis e, posteriormente, manifestações clínicas no paciente.<sup>4,5</sup>

O cenário se torna preocupante pois trata-se de uma doença que vem ganhando muito destaque em levantamentos epidemiológicos em vários locais do mundo. Segundo a OMS, foram documentados mais de 400.000 mil casos em todo o planeta no ano de 2020, ocupando a 13ª posição entre pacientes do sexo masculino e feminino. Ainda não existe uma resposta para o que aumenta as chances de desenvolvimento da doença, porém, a OMS aborda alguns fatores de risco que podem estar atrelados ao surgimento da leucemia. Entre eles pode-se citar: idade, exposição a agrotóxicos e tabagismo.<sup>6</sup>

Considerando esse aspecto, em 2009 foi notado o contágio de um feto por leucemia através das células cancerígenas vindas da mãe durante a gestação, fato que sugeria a transmissão transplacentária. De acordo com Isoda *et al* (2009)<sup>7</sup>, as células conseguiram chegar até o feto ao atravessar a placenta da gestante, o estudo afirma que em pelo menos um caso, as células imunológicas do feto não se manifestaram frente ao contágio das células cancerígenas, permitindo assim a progressão da doença.

O caso citado ocorre de forma extremamente rara, logo, não se vê com frequência recém-nascidos portadores de leucemia, pois, normalmente, a leucemia pode vir a se desenvolver com o crescimento ao passar dos anos, de origem indeterminada. Dessa forma, em virtude do fator de risco da progenitora ser portadora de leucemia, estudos na área possuem dados dos quais

nota-se a presença de efeitos colaterais no recém-nascido, como baixo peso, nascimento prematuro, dificuldade de desenvolvimento e aparecimento futuro de câncer no feto.<sup>8,9</sup>

Diante disso, é necessário um direcionamento de estudo voltado para esse grupo de pacientes, em virtude de processos de contágio até então pouco conhecidos, torna-se necessário o acompanhamento clínico multidisciplinar de leucemia em gestantes, para que recebam um acompanhamento especializado ao longo da gestação. Com a análise dos casos e desenvolvimento de estudos, pode-se entender uma melhor abordagem de saúde para ambos os envolvidos. Sabendo disso, o presente trabalho tem o objetivo de investigar o comportamento da leucemia em gestantes e o impacto frente ao desenvolvimento fetal. A presente pesquisa trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, onde o principal objetivo foi unir dados e informações de estudos realizados anteriormente e a combinação de diferentes métodos, pois com um maior portfólio de conhecimento, têm-se uma maior variedade de fontes de pesquisa.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 O PROCESSO GESTACIONAL E ALTERAÇÕES PRÉ-NATAIS**

A gestação é o período de desenvolvimento do embrião e posteriormente do feto dentro do útero materno, compreendendo desde a fecundação até o parto. Esse processo dura, em média, 40 semanas, durante as quais ocorrem transformações complexas e progressivas no corpo da mulher para apoiar o desenvolvimento do bebê.<sup>10</sup>

Durante esse período, o corpo da mulher realiza diversas transformações fisiológicas, como alterações no sistema imunológico, mudanças hormonais, aumento do volume sanguíneo e alterações metabólicas para garantir o desenvolvimento fetal, além de preparar o corpo da mãe para o trabalho de parto. O volume sanguíneo pode aumentar em até 50% quando comparados ao período pré-gestacional, atingindo seu pico entre a 30ª e 34ª semana de gestação. Caso a eritropoiese não se adapte adequadamente à demanda durante o período gestacional, pode ocasionar uma anemia fisiológica, que, embora não patológica, deve ser monitorada a fim de evitar impactos adversos na saúde da gestante e do feto. Outro aspecto importante é o aumento do número de leucócitos durante a gestação, em sua maioria neutrófilos, o que configura uma leucocitose fisiológica. Embora essa resposta imunológica seja modulada para evitar a rejeição fetal, a elevação dos leucócitos visa proteger a gestante contra infecções durante esse período vulnerável.<sup>11</sup>

No primeiro trimestre, a eritropoiese começa a se intensificar à medida que o volume sanguíneo da mãe aumenta, nesse momento o feto está mais vulnerável a efeitos teratogênicos, o que representa maiores riscos durante a administração de agentes quimioterápicos. Com o avanço da gestação, no segundo e terceiro trimestres, apesar do risco de malformações congênitas diminuírem, há também outras preocupações, como garantir que o feto receba oxigênio suficiente, possíveis restrições de crescimento intrauterino e risco de trabalho de parto prematuro. Essa resposta adaptativa é fundamental para prevenir complicações como a anemia materna e garantir um ambiente saudável para o feto, pois a presença da leucemia na gestante pode alterar significativamente essas dinâmicas, podendo inibir a produção normal de células sanguíneas, levando a uma condição de hipóxia fetal, o que compromete o desenvolvimento adequado de órgãos, sistemas e acarretar no desenvolvimento de complicações a longo prazo no feto.<sup>12</sup>

Embora a gestante e o feto possuam sistemas sanguíneos separados, a passagem de substâncias que garantem o suporte ao desenvolvimento fetal é regulado pela placenta. Essa troca, mediada pelo sangue, depende de um processo hematopoiético eficiente em ambos os organismos. Desequilíbrios na produção sanguínea, causadas por anemia materna ou condições hematológicas do feto, possibilitam consequências sérias para o desenvolvimento da gestação.<sup>13</sup>

A conexão entre a hematopoiese e o período gestacional tange além do fornecimento básico de oxigênio e nutrientes provenientes da mãe, pois o sangue promove um papel crucial na defesa imunológica de ambos, de forma que o sistema imunológico materno sofre adaptações para proteger o feto sem rejeitá-lo. Ao mesmo tempo, o feto inicia o desenvolvimento do seu próprio sistema imunológico, e o transporte de anticorpos maternos, especialmente no último trimestre, contribui para a proteção do bebê nos primeiros meses de vida após o nascimento.<sup>13</sup>

### **2.1.1 Hematopoiese na gestação e no feto**

O processo de hematopoiese é o processo biológico que é responsável pela produção, desenvolvimento e maturação das células sanguíneas, incluindo hemácias, leucócitos e plaquetas. Esse processo acontece predominantemente na medula óssea, um tecido esponjoso que se localiza no interior de ossos longos. A hematopoiese é essencial para manter a homeostase do organismo, o qual desempenha funções essenciais, como controle de coagulação sanguínea, transporte de oxigênio e defesa imunológica. Esse processo não é uniforme ao longo da vida,

assim, sendo dividido em três fases distintas: fase embrionária, hepatoesplênica e medular. Essas fases acontecem em diferentes localizações anatômicas e é regulada por fatores específicos, o que permite a formação e manutenção das células sanguíneas desde a vida intrauterina até a fase adulta.<sup>14</sup>

Durante a fase embrionária, que se inicia por volta da terceira semana de gestação, o processo hematopoético ocorre no saco vitelino. As primeiras células sanguíneas, em sua maioria eritrócitos nucleados, surgem a partir das ilhotas sanguíneas que são formadas por células mesodérmicas. Essas células primitivas desempenham o papel essencial de fornecer oxigênio aos tecidos embrionários que estão em desenvolvimento. O ambiente do saco vitelino fornece estímulos moleculares necessários para o processo inicial da hematopoiese, embora transitória, é substituída por mecanismos mais especializados conforme o embrião vai se desenvolvendo.<sup>15</sup>

Na fase hepatoesplênica, onde a hematopoiese migra para o fígado fetal e se torna o principal órgão hematopoético, se inicia a partir da sexta semana de gestação. Outros órgãos como o baço também contribui para a produção de algumas linhagens celulares, especialmente as células de linhagem linfóides, que são essenciais para o desenvolvimento do sistema imunológico fetal. A eritropoietina e o fator de célula-tronco, desempenham papéis regulatórios essenciais nesse processo, promovendo a proliferação e a diferenciação das células progenitoras. O microambiente hepático, é composto por células estromais, que criam condições adequadas para o crescimento e a maturação das células hematopoéticas.<sup>16</sup>

Por volta do final do segundo trimestre de gestação, a hematopoiese migra gradualmente para a medula óssea, o que se torna o principal local de produção das células sanguíneas a partir do nascimento. Essa transição marca o início da fase medular, caracterizada pela migração das células-tronco hematopoéticas para os nichos medulares especializados. A medula óssea vermelha, que está presente em ossos como o esterno, pelve e costelas, se torna o principal local de produção de células sanguíneas no adulto, mantendo sua função hematopoética até o envelhecimento, que é progressivamente substituída pela medula amarela.<sup>17</sup>

A hematopoiese materna e fetal durante a gestação, é marcada por diversas adaptações que vão garantir o suprimento adequado de células sanguíneas. Embora essas alterações sejam fisiológicas, elas requerem monitoramento clínico para evitar com que aconteçam complicações sobre a gestante e o feto, como anemias, leucemias, além de outros distúrbios hematológicos.

## 2.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA LEUCEMIA

As neoplasias hematológicas constituem um grupo heterogêneo de distúrbios malignos do sangue, caracterizados pela proliferação descontrolada de células sanguíneas mutadas. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), essas neoplasias são classificadas com base na linhagem celular de origem (mieloide ou linfoide), no estágio de maturação das células neoplásicas (precursoras ou diferenciadas), bem como em características clínicas, morfológicas e genéticas. Um ponto central na patogênese de muitas neoplasias hematológicas é a transformação de células-tronco hematopoéticas (CTHs), que podem ser resistentes à quimioterapia, contribuindo para a recidiva e progressão da doença.<sup>18</sup>

A leucemia, uma das manifestações mais comuns de neoplasia hematológica, afeta a medula óssea e resulta em produção anômala de leucócitos, geralmente decorrente de mutações genéticas que comprometem a regulação da proliferação, diferenciação e apoptose celular. Essas mutações frequentemente ocorrem em genes responsáveis pelo controle do ciclo celular, levando à acumulação de células imaturas, denominadas blastos, que ocupam a medula óssea, suprimindo a hematopoiese normal. Isso pode resultar em anemia, trombocitopenia e neutropenia, o que compromete o transporte de oxigênio, a coagulação sanguínea e a defesa contra infecções, respectivamente, o que pode ser uma complicação para o diagnóstico da leucemia em gestantes, pois os sintomas podem sobrepor as mudanças fisiológicas da gestação. Além disso, as células leucêmicas podem infiltrar outros órgãos, como fígado, baço e linfonodos, causando hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia, bem como o sistema nervoso central, provocando sintomas neurológicos.<sup>12</sup>

### **2.2.1 Leucemia Mielóide Aguda**

A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) é caracterizada pela proliferação descontrolada de blastos mielóides disfuncionais que substituem as células-tronco hematopoéticas normais, bloqueando a hematopoiese e levando à expansão do clone maligno.<sup>19,20</sup> Clinicamente, a LMA se manifesta de forma heterogênea, e no Brasil ocorrem aproximadamente 400 novos casos de LMA por ano. Entre os sintomas mais prevalentes estão febre, palidez e manifestações hemorrágicas, além de infecções e leucostase, sendo essas as principais causas de morte. A intensidade da terapia e a recidiva da doença são fatores decisivos na sobrevida dos pacientes.<sup>21</sup>

A patogênese da LMA envolve a transformação clonal de uma CTH, promovendo sua

proliferação descontrolada. Esse processo pode ocorrer em um cenário de hematopoiese clonal de potencial indeterminado (CHIP), especialmente em idosos, com uma taxa de progressão para LMA de 0,5-1% ao ano. As mutações que desencadeiam a LMA afetam a auto-renovação das CTHs, permitindo o acúmulo de novas mutações ao longo do tempo. A hipótese dos dois eventos é amplamente aceita para explicar o desenvolvimento da LMA, onde mutações de classe 1 promovem proliferação celular, enquanto as de classe 2 prejudicam a diferenciação.<sup>22</sup>

A LMA é normalmente diagnosticada em adultos, com maior incidência após os 60 anos, também é responsável por 15-20% dos casos de leucemia infantil e por uma fração significativa de óbitos relacionados a essa doença, embora também afete crianças, a LMA possui uma maior prevalência em recém-nascidos.<sup>21</sup> Apesar da carga mutacional relativamente baixa em ambos os grupos etários, as mutações diferem. Em adultos, a LMA resulta do acúmulo de mutações nas CTHs ao longo do tempo, enquanto em crianças predominam anormalidades citogenéticas, como fusões cromossômicas e alterações no número de cópias.<sup>22</sup>

A taxa de cura da LMA tem melhorado com o uso de estratificações baseadas em fatores citogenéticos e na resposta precoce ao tratamento. Nos países desenvolvidos, a taxa de cura está em torno de 60%. A imunofenotipagem se destaca como uma técnica relevante para identificar a linhagem hematopoiética dos blastos e diferenciar casos de LMA de outras leucemias, como a LLA. Essa técnica é fundamental, pois identifica marcadores específicos das células leucêmicas, evitando classificações errôneas baseadas apenas em morfologia e colorações citoquímicas.<sup>22,23</sup>

Antes de qualquer intervenção terapêutica, é necessário a obtenção de amostras de medula óssea e sangue periférico, como recomenda a OMS. O intuito dessa coleta é a detecção de pelo menos 20% de identificação de blastos leucêmicos em aspirado de medula óssea ou em sangue periférico, para que se possa determinar um diagnóstico definitivo. O diagnóstico de LMA é feito por citometria de fluxo ou imuno-histoquímica para demonstrar um imunofenótipo consistente com uma população de células blásticas imaturas e marcadores de superfície celular ou citoplasmáticos de linhagem mieloide.<sup>23</sup>

### **2.2.2 Leucemia Linfóide Aguda**

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação descontrolada de linfoblastos imaturos, originários da linhagem linfóide. Esse tipo de

leucemia compromete a hematopoiese normal, levando à insuficiência da produção de células sanguíneas maduras. A LLA é classificada de acordo com a origem celular, em LLA de células B ou T, sendo a LLA de células B a mais comum, especialmente em crianças. Por outro lado, a LLA de células T ocorre mais frequentemente em adolescentes e adultos jovens. A classificação imunofenotípica, baseada na expressão de marcadores específicos, é fundamental para a determinação do subtipo de LLA.<sup>24</sup>

Os sinais e sintomas da LLA incluem fadiga, febre, palidez, petéquias, sangramentos e infecções recorrentes, refletindo o comprometimento da medula óssea. Adenomegalia, hepatoesplenomegalia e dor óssea são achados frequentes, auxiliando no diagnóstico diferencial com outras doenças hematológicas, como a LMA, que apresenta características clínicas mais relacionadas à proliferação de células mieloides. A distinção entre LLA e LMA é crucial, dada a diferença nos regimes terapêuticos.<sup>25</sup>

A LLA é um tipo de LA frequentemente diagnosticada em crianças, representando cerca de 75% dos casos. Sua incidência se destaca principalmente nos primeiros anos de vida, entre 2 e 5 anos de idade. Em contrapartida, em adultos, a LLA representa cerca de 20% dos casos de LA.<sup>26</sup>

O diagnóstico da LLA envolve a análise morfológica e citotóxica dos blastos, complementada por imunofenotipagem, que identifica a linhagem celular específica. Exames moleculares, como a PCR e a citogenética, são utilizados para identificar mutações genéticas e alterações cromossômicas, essenciais para o prognóstico e estratificação de risco.<sup>27</sup>

Após o diagnóstico da doença, um dos métodos adotados para conseguir controlar o avanço da leucemia é uma combinação de diversas drogas. A escolha da melhor abordagem de tratamento é de suma importância para que o paciente tenha altas garantias de cura. Atualmente, 90% das crianças que possuem a doença podem ser curadas, entretanto a taxa de cura entre jovens adultos é somente entre 30% e 55%. Para que se tenham porcentagens cada vez maiores de tratamentos bem sucedidos, é necessário uma escolha adequada dos quimioterápicos utilizados, bem como fatores como idade, resultados clínicos e resposta a um primeiro estímulo são indispensáveis nessa decisão.<sup>28</sup>

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, realizada utilizando etapas, como demonstrado na tabela 1. Para adquirir o material a ser apresentado, foram utilizados alguns filtros que tiveram o intuito de fornecer um melhor direcionamento para a obtenção de informações essenciais à pesquisa.

Tabela 1 - Etapas do processo metodológico

Etapas	Ação
1	E1 - Escolher a(s) base(s) de dados a ser(em) utilizada(s)
2	E2 - Escolha dos Descritores em Ciências da Saúde (DECS/MESH)
3	E3 - Seleção artigos a partir do título
4	E4 - Leitura do resumo
5	E5 - Leitura do artigo completo
6	E6 - Seleção dos artigos a serem utilizados

Fonte: Autoria própria.

Para a obtenção dos materiais científicos, foram feitas pesquisas nas principais bases de dados da área da saúde, como: PubMed, BVS e Scielo. Em seguida, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MESH) “leukemia” e “pregnancy” em conjunto com o operador booleano “AND”, e seus respectivos descritores em português.

Os artigos selecionados a partir do título, para serem considerados relevantes para a pesquisa, deveriam constar as palavras-chave “gestação” ou “gestante” em conjunto com “leucemia”, e para selecionar as melhores pesquisas foram buscados as palavras-chave “complicações”, “feto”, “manejo”, “risco”, “diagnóstico”, “resultados” e “metástase” para aumentar a importância do estudo.

Os artigos submetidos à leitura completa deveriam constar a temática de leucemia nas seguintes categorias: complicações fetais, metástase placentar, gestantes que desenvolveram a leucemia durante a gestação, ou gestantes que eram portadoras de leucemia antes de entrar no período gestacional, e que abordassem as complicações da gestante ou do feto, e seus desfechos. Foram definidos critérios de inclusão e exclusão no período de coleta de informações, como demonstrado na tabela 2, para então serem selecionados definitivamente.

Tabela 2 - Descrição dos critérios de inclusão e exclusão metodológicos

Inclusão	Exclusão
CI1 - Artigos publicados entre os anos de 2009 e 2024.	CE1 - Artigos com o tema leucemia que não sejam voltados para gestante e o feto.
CI2 - Gestantes com idade entre 18 a 49 anos.	CE2 - Artigos publicados em língua diferente do português, inglês e espanhol.
CI3 - Desfechos relacionados ao feto ou à mãe durante a gestação.	

Fonte: Autoria própria.

O público-alvo da pesquisa foram gestantes com idade entre 18 e 49 anos, pois essa faixa etária abrange a idade reprodutiva comum entre mulheres. Além disso, a leucemia em gestantes é uma condição rara, o que reforça a importância de incluir uma faixa etária mais ampla, pois isso aumenta a possibilidade de encontrar casos suficientes para análise, proporcionando um panorama mais realista sobre a influência da doença em diferentes grupos de idade.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após o emprego dos parâmetros metodológicos, foi observado um padrão de distribuição dos artigos, pela relação dos descritores e do banco de dados. Assim, a presente pesquisa consta com 21 artigos em sua totalidade, onde é possível observar na tabela 3.

Tabela 3 - Resultados da pesquisa

Descritor	Operador	Base de dados	Quantidade	Excluído pelo título	Excluído pelo resumo	Excluído após leitura completa	Total
Leucemia Gestação	AND	BVS	118	81	20	12	5
Leukemia Pregnancy	AND	PubMed	200	120	35	30	15
Leucemia Gestação	AND	SciELO	3	1	1	0	1

Fonte: Autoria própria

Com base na pesquisa realizada, a literatura apontam que, a progressão da leucemia não se intensifica diretamente durante a gestação, porém a condição da doença pode agravar as alterações fisiológicas inerentes à gravidez, elevando o risco de anemia, trombose, hemorragia e coagulação intravascular disseminada. Assim, uma vez identificados esses riscos, torna-se necessária uma intervenção imediata, independentemente da idade gestacional.<sup>29,30</sup>

#### 4.1 EPIDEMIOLOGIA DA LEUCEMIA AGUDA EM GESTANTES

Neoplasias hematológicas, são raras na gravidez, sua incidência estima-se em 1 caso a cada 100.000 gestações.<sup>31,32,33</sup> Aproximadamente dois terços dos casos de leucemia diagnosticados em gestantes correspondem à LMA, enquanto o restante é, em sua maioria, de LLA.<sup>34</sup> Isto se deve ao fato de que as mulheres cada vez mais tendem a adiar a gravidez pelo maior investimento da carreira profissional, adiamento da época de casamento, além de fatores como maior acessibilidade de métodos contraceptivos, bem como avanços em tecnologias de reprodução assistida, o que culmina em gestações tardias. Estudos apontam que a maioria das gestantes possuem faixa etária entre 35 e 39 anos (73,4%), onde foi possível constatar uma incidência de complicações pré-natais em mais de 50% das participantes, dado a diminuição gradual da fertilidade até os 35 anos de idade, o qual se acentua após essa idade. Outros fatores externos, como condições socioculturais das pacientes e ausência de controle pré-natal, torna extremamente difícil o manejo nessas pacientes quando combinados com a leucemia.<sup>30, 35, 36</sup>

A literatura aborda uma quantidade maior de dados sobre as abordagens terapêuticas para LMA em gestantes, em decorrência da epidemiologia da doença, ocorrendo principalmente em idades mais avançadas.<sup>37</sup> Entretanto, para ambas as LAs, o tratamento não pode ser indefinidamente adiado e a quimioterapia deve ser iniciada imediatamente após o diagnóstico, devido à natureza agressiva em adultos, sendo essencial o equilíbrio cuidadoso com as consequências que os agentes quimioterápicos possam causar ao feto e à mãe.<sup>32,38,39</sup> Estudos apontam que o período gestacional possui 2 partições, o que corresponde ao período pré e pós 20 semanas de gestação, o qual antes das 20 semanas a interrupção da gravidez deve ser fortemente considerada, enquanto o período pós 20 semanas é indicado a quimioterapia até o terceiro trimestre.<sup>33,34,37,39,40</sup>

## 4.2 ABORDAGENS TERAPÊUTICAS EM GESTANTES

As LAs, quando diagnosticadas durante a gestação, apresentam desafios significativos para o cuidado da mãe e do feto, pois está associado a desfechos adversos, incluindo partos prematuros e perdas gestacionais, que resultam do comprometimento fisiológico causado pela doença, das abordagens terapêuticas agressivas, e do uso de quimioterapia.<sup>29,37,41,42</sup> A maioria dos diagnósticos ocorre no primeiro e segundo trimestre de gravidez, 37% e 40% respectivamente, período no qual o início do tratamento é especialmente delicado. O atraso no diagnóstico durante esse período inicial é comum, pois os sintomas iniciais da leucemia, como fadiga e palidez, muitas vezes se confundem com os sintomas fisiológicos comuns da gestação, culminando em rápida deterioração da saúde materna, expondo a gestante a um risco aumentado de insuficiência placentária e pré-eclâmpsia.<sup>33,36,43,44,45</sup>

A abordagem terapêutica para LA durante a gravidez é geralmente semelhante entre os subtipos, sendo que, embora procedimentos como aspirado de medula óssea e biópsia de trefina possam ser realizados com segurança nesse contexto, eles podem ser evitados caso o diagnóstico possa ser confirmado por meio de microscopia de sangue periférico, citometria de fluxo e análise molecular.<sup>32,38,40,46,47</sup>

Após o diagnóstico, a administração da quimioterapia em gestantes com leucemia segue protocolos específicos, ajustados ao período gestacional, cerca de 35,1% das pacientes iniciam a quimioterapia durante o período pré-natal buscando controlar a leucemia sem comprometer gravemente a saúde materna. Um dos principais desafios no tratamento oncológico de gestantes portadoras de leucemia é minimizar os riscos de lesões fetais, pois a exposição do feto aos medicamentos quimioterápicos pode ter consequências graves dependendo do estágio da gravidez, da dosagem e das características farmacocinéticas das drogas.<sup>45</sup> Além disso, a escolha da quimioterapia e os efeitos a longo prazo devem considerar a preservação da fertilidade futura, apesar de que em estudos recentes embora a maioria dos regimes modernos de indução de remissão para LA não induza esterilidade.<sup>38</sup>

### 4.3 COMPLICAÇÕES FETAIS FRENTE AO USO DE QUIMIOTERAPIA

Durante o primeiro trimestre, o uso de quimioterapia está associado a um alto risco de efeitos teratogênicos devido ao estágio inicial de desenvolvimento dos órgãos fetais, essa fase inclui o período de organogênese, até aproximadamente a 12<sup>a</sup>-14<sup>a</sup> semana, no qual a exposição a quimioterápicos é contraindicada, pois pode levar a morte fetal intrauterina em 10 a 20% das pacientes, malformações graves, aborto espontâneo, parto prematuro, toxicidade miocárdica, restrição de crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer.<sup>34,38,43</sup> A indução do parto pode ser necessária para iniciar um tratamento adequado e evitar a deterioração materna, o aborto terapêutico também é recomendado após consulta e orientação médica e psicológica, pois a quimioterapia geralmente não é recomendada.<sup>33,35,39,40,45,46,47,48</sup>

Durante o segundo e terceiro trimestres, o tratamento quimioterápico é indicado, incluindo o uso de agentes como citarabina e antraciclinas que podem ser considerados mais seguros em termos teratogênicos, pois a exposição fetal aos efeitos citotóxicos da quimioterapia tende a ser reduzida, proporcionando uma maior tolerância aos medicamentos. Embora, ele continue a impor riscos substanciais ao feto, como prematuridade, complicações neonatais, supressão hematopoiética, fertilidade reduzida, sofrimento fetal.<sup>43</sup> Entre as semanas 24 e 32 é um momento delicado da gestação, onde é necessário o equilíbrio entre os riscos fetais secundários advindos da quimioterapia, e as possibilidades de prematuridade. Sendo assim, para se obter um bom resultado obstétrico, é descrito o monitoramento do crescimento fetal e o seu bem-estar.<sup>29,49</sup> Em outros casos, o tratamento é adiado, o que reduz os riscos ao feto, mas aumenta o risco de progressão da doença e de desfechos desfavoráveis para a mãe.<sup>33, 35, 37, 39, 40, 45, 46, 48</sup>

Para gestações que ultrapassem as 32 semanas, é razoável a consideração pela interrupção da gestação antes de começar a quimioterapia, pois após 30 semanas tem-se o risco aumentado de hemorragias e infecções. Estudos indicam que a sobrevivência de fetos nascidos após as 28 semanas, chegam a 90%, atingindo um pico de 95% quando o parto ocorre entre as semanas 30 e 32, sabendo disto, é recomendado a realização do parto durante nesse período antes do início da quimioterapia, a fim de reduzir exposições ao feto na tentativa de manter uma maior taxa de sobrevivência neonatal.<sup>37</sup> Além disso, é indicado evitar a quimioterapia após 36 semanas, devido ao risco de parto espontâneo aumentado, a decisão de iniciar a quimioterapia no terceiro trimestre e os riscos de adiar o tratamento para favorecer o bebê devem ser cuidadosamente discutidos com a

mãe, considerando os impactos para ambos.<sup>45,46</sup> Frente a isso, a tabela 4 destaca as principais manifestações clínicas de cada trimestre gestacional e suas complicações.

Tabela 4 - Complicações mais frequentes em fetos

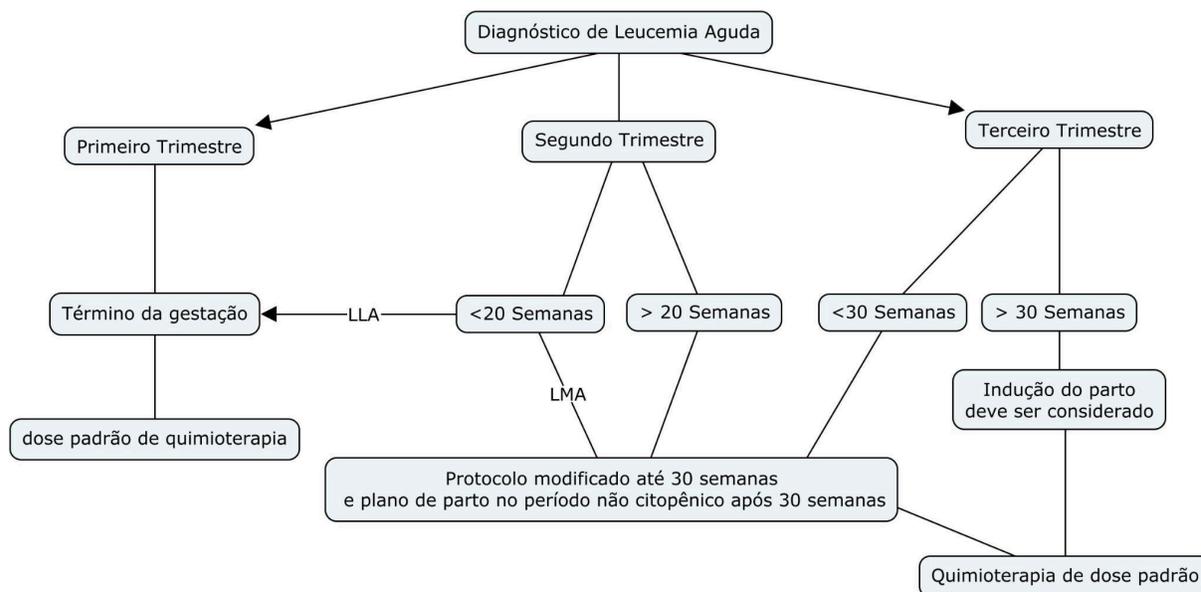
Primeiro Trimestre	Segundo Trimestre	Terceiro Trimestre
Morte fetal	Complicações neonatais	Parto espontâneo
Malformações graves	Supressão hematopoiética	Mielossupressão
Aborto espontâneo	Fertilidade reduzida	Infecções
Prematuridade	Prematuridade	Prematuridade
Toxicidade miocárdica	Sofrimento fetal	Hemorragia
Restrição de crescimento		
Baixo peso ao nascer		

Fonte: Autoria própria.

#### 4.4 DESAFIOS E LIMITAÇÕES DAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Essa limitação dos tratamentos reforça a complexidade da abordagem terapêutica em pacientes grávidas com leucemia, pois há escassez de fatos conclusivos sobre a viabilidade fetal e os resultados perinatais. Embora Alatorre LA *et al* (2016)<sup>47</sup> defenda que a taxa de mortalidade perinatal pode chegar até 70%, o que pode ser resultado da condição materna em conjunto com os efeitos adversos do tratamento com quimioterapia, autores como Fann RJ *et al* (2023)<sup>44</sup> afirma que apesar da quimioterapia pré-natal pode oferecer riscos ao feto, todavia esses resultados costumam ser positivos, assim, a melhor escolha seria manter o tratamento semelhante ao de uma mulher não grávida. Frente a isso, a Figura 1 mostra o procedimento proposto para o tratamento de leucemia aguda durante a gravidez, com o objetivo de minimizar os riscos em ambos.

Figura 1: Proposta de tratamento da leucemia aguda durante a gravidez.



Fonte: Adaptado de Dengqin Zhu *et al* (2021) <sup>37</sup>

Desta forma, recomenda-se que o parto ocorra de duas a quatro semanas após a última administração de quimioterapia, com o intuito de reduzir os riscos de mielossupressão, infecções e hemorragias para ambos, além de contribuir para a recuperação da medula óssea e possibilitar a completa eliminação do medicamento fetal através da placenta. Além disso, a quimioterapia geralmente é evitada após a 35ª semana de gestação para minimizar o risco de parto espontâneo durante o período de mielossupressão.<sup>29, 32, 33, 43, 45, 46</sup>

#### 4.5 DESFECHOS FETAIS E RESULTADOS PERINATAIS

É relevante salientar que, em gestações de continuidade possível, a vitalidade fetal permanece relativamente preservada, com uma idade gestacional média de 32 semanas no momento do nascimento. Os recém-nascidos apresentam peso médio de aproximadamente 1.500g, e são geralmente considerados pequenos para a idade gestacional quando comparados com recém-nascidos de mesma idade gestacional de mães que não eram portadoras de leucemia.<sup>30, 36</sup> Estudos apontam em um acompanhamento a longo prazo que a quimioterapia não possui efeitos adversos no neurodesenvolvimento tardio do neonato, bem como diminuição da

fertilidade ou possíveis futuras malignidades.<sup>38</sup>

Frente a isso, foi possível identificar que a possibilidade de metástase materna para o feto é baixa, entretanto devido à falta de dados conclusivos, o acompanhamento constante e especializado é recomendado para detectar qualquer sinal precoce de metástase e garantir a segurança tanto da mãe quanto do bebê. A transmissão de LMA para o feto é extremamente rara, porém foram descritos casos de LLA, que após 6 semanas do parto, houve a eliminação espontânea das células leucêmicas no neonato.<sup>39</sup>

#### 4.6 PROGNÓSTICO DA GESTANTE

A literatura aborda que os dados clínicos sugerem um prognóstico similar para mulheres tratadas durante a gestação em comparação com pacientes não gestantes, apesar de a condição maligna subjacente impactar negativamente o desfecho perinatal.<sup>38</sup> Em geral, o prognóstico das gestantes com LA é, em geral, reservado, com uma alta taxa de mortalidade materna durante a gestação ou logo após o parto. As gestantes frequentemente apresentam complicações no puerpério, como anemia, neutropenia febril, infecções, plaquetopenia e hematoma de parede abdominal.<sup>30,36</sup> A rápida deterioração da condição das gestantes após a evacuação uterina ressalta a gravidade da doença e a urgência de uma intervenção médica.<sup>30,39,47</sup>

A estabilização e o início rápido da quimioterapia são essenciais para prolongar a vida da paciente, a literatura aborda que as taxas atuais de remissão para mulheres grávidas são de 70-75%, e indicam uma alta taxa de cura, além de bons desfechos para os recém-nascidos diagnosticados com leucemia no final da gravidez.<sup>45,46</sup> No entanto, embora novos agentes quimioterápicos possam induzir remissões temporárias, as recaídas são comuns e limitam as chances de um prognóstico positivo a longo prazo.<sup>30,39,47</sup>

O principal desafio é o manejo clínico da terapêutica antineoplásica e a detecção precoce de anormalidades hematológicas, preparando a paciente para o parto. Destaca-se também a elevada morbidade materna e resultados perinatais adversos nas gestações complicadas pelas LAs.<sup>30,36,39</sup>

Diante desse apanhado geral, é possível denotar que a LA é uma doença rara em gestantes, e quando diagnosticadas, determinam desafios únicos e complexos, devido a limitação do número total de casos abordados na literatura, o que torna a pesquisa e a coleta de dados sobre os efeitos

da doença nesse público muito desafiador. Devido a raridade da doença, a maioria das informações disponíveis vem de estudos retrospectivos ou de relatos isolados, que, embora úteis, não oferecem a mesma segurança de informações do que estudos de caso-controle que envolvem um número mais expressivo de participantes, o que dificulta na elaboração e definição de diretrizes para o tratamento de gestantes portadoras de LA.

Vale salientar que as LAs possuem um curso muito agressivo e exige tratamentos que podem impactar diretamente a mãe e o feto de maneiras até então incertas. Durante o tratamento, a quimioterapia pode levantar preocupações sobre os riscos de exposição fetal, que possuem variações como o tipo de quimioterápico utilizado e também o trimestre gestacional. Com a introdução de novos medicamentos, os quais não possuem estudos significativos a longo prazo, torna mais complicado o desenvolvimento de um protocolo padronizado para se ter um tratamento seguro e eficaz em gestantes. Devido a escassez de estudos, é necessário um acompanhamento do recém-nascido com o intuito de investigar as possíveis complicações a longo prazo devido à exposição à quimioterapia durante o período intrauterino.

Assim, a partir do diagnóstico, o tratamento imediato foi considerada a opção mais viável em todos os casos, visto que maior parte das gestações pode-se ter um produto viável com boas taxas de sobrevivência materna, todavia, para gestantes que decidem adiar o tratamento com o intuito de tentar garantir um produto saudável, estão sujeitas a um alto risco de mortalidade e morbidade materna. Análises retrospectivas sugerem que o adiamento do tratamento expõe as gestantes a piores taxas de recém-nascidos e também a sobrevida global em pacientes mais jovens, embora estudos mais recentes não sugerem alguma relação entre o tempo de diagnóstico e o período do tratamento.

No primeiro trimestre, a quimioterapia não foi indicada devido ao elevado risco de efeitos teratogênicos por se tratar do período de desenvolvimento dos órgãos fetais, as consequências mais graves observadas foram o aborto espontâneo, prematuridade e até mesmo morte fetal intrauterina. Nesse momento, o aborto terapêutico foi uma opção a ser considerada, como também pode ser necessário induzir o parto, para que a mãe possa ter um tratamento com a tentativa de minimizar os danos na gestante.

Embora o tratamento com quimioterapia tenha sido recomendado no segundo e terceiro trimestres, ele ainda continua a expor riscos substanciais ao feto, apesar de ser possível equilibrar a toxicidade devido a maior tolerância do feto aos medicamentos. Até então, os protocolos

existentes não são suficientes para retardar os efeitos da doença no primeiro trimestre de gestação para que haja uma maior possibilidade de sobrevivência fetal sem efeitos adversos em ambos. Mesmo em idades gestacionais mais avançadas onde o feto tem maiores porcentagem de sobrevivida, um dos principais desafios é escolher o melhor momento para a interrupção da gravidez, a fim de obter um recém-nascido saudável.

É uma discussão que levanta várias questões éticas e clínicas, o qual revela a necessidade de ter um equilíbrio entre a preservação da saúde do feto e de um tratamento satisfatório do câncer materno. Essas decisões terapêuticas devem considerar minuciosamente os riscos e benefícios, de cada estágio da gestação como também à agressividade da doença, que tem por objetivo a otimização da saúde materno-fetal, a fim de garantir um manejo cuidadoso que minimize os riscos e garanta a preservação da vida de ambos os envolvidos, a gestante e o feto.

## **5 CONCLUSÃO**

Após a realização da pesquisa, foram selecionados 21 artigos que condizem com a proposta, e foi possível observar que a LA em gestantes é extremamente rara e possui uma quantidade limitada de estudos e dados disponíveis, também foi observada uma maior prevalência de estudos sobre a LMA, e poucas citações de casos de LLA.

A leucemia durante a gestação exige tratamentos mais agressivos, e os medicamentos a serem utilizados afetam diretamente o desenvolvimento fetal. Essa escolha precisa ser muito bem avaliada entre a equipe multidisciplinar da saúde, de maneira a considerar a sobrevivência de ambos, com atenção especial ao primeiro trimestre, período esse que os riscos de efeitos teratogênicos são particularmente mais elevados.

A determinação do momento adequado para interromper a gestação ou decidir a continuidade do tratamento, exige uma análise cuidadosa e expõe dilemas éticos, evidenciando a necessidade urgente de protocolos mais seguros. Recomenda-se um acompanhamento pós-natal ainda mais rigoroso com a finalidade de avaliar os potenciais riscos e complicações, pois mesmo que algumas complicações possam ser notadas, as consequências a longo prazo ainda são incertas.

## REFERÊNCIAS

1. Governo do Brasil, Ministério da Saúde. **Gravidez**. Brasília (DF): Ministério da Saúde; [atualizado em 2023; citado em 2024 out 12]. Disponível em: [www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/g/gravidez](http://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/g/gravidez)
2. Governo do Brasil, Ministério da Saúde. **MANUAL DE GESTAÇÃO DE ALTO RISCO**. Manual Técnico de Gestação de Alto Risco. Brasília, DF. 2022. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_gestacao\\_alto\\_risco.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_gestacao_alto_risco.pdf). Acesso em: 25 abril. 2024.
3. Carvalho CM; Cândido EB; Furtado RS; Almeida JV; Filho, ALS. **Aspectos clínicos do câncer durante o período gestacional: desafios diagnósticos e terapêuticos**. *Femina* [internet]. 2022;50(10):582-8. Disponível em: [pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1414413](http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1414413)
4. Instituto Nacional de Câncer. **Leucemia**. INCA. Brasília (DF): Ministério da Saúde; [atualizado em 2023; citado em 2024 may 12]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/leucemia>
5. Bispo JAB; Pinheiro PS; Kobetz EK; **Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma**. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020 Jun 1;10(6):a034819. doi: 10.1101/cshperspect.a034819. PMID: 31727680; PMCID: PMC7263093.
6. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Avaliação epidemiológica das leucemias linfoblásticas em pacientes pediátricos**. *Rio de Janeiro*. Ministério da Saúde, 2010 [citado em 2024 Out 26]. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Avaliacao\\_epidemiologica\\_das\\_leucemias\\_linfoblasticas\\_em\\_pa.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Avaliacao_epidemiologica_das_leucemias_linfoblasticas_em_pa.pdf)
7. Isoda T, Ford AM, Tomizawa D, van Delft FW, De Castro DG, Mitsuiki N *et al*. **Immunologically silent cancer clone transmission from mother to offspring**. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Oct 20;106(42):17882-5. doi: 10.1073/pnas.0904658106. Epub 2009 Oct 12. PMID: 19822752; PMCID: PMC2764945.
8. Instituto Nacional de Câncer. **Leucemia**. INCA. Brasília (DF): Ministério da Saúde; [atualizado em 2023; citado em 2024 may 12]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/leucemia>
9. Cruz K, Beatriz S, Gerardo R, Felipe ML, Cristian L, Julieta L *et al*. **EPIDEMIOLOGIA DA LEUCEMIA NEONATAL NA BOLÍVIA**. *Rev. Méd. La Paz* [Internet]. 2024 [citado 25 de maio de 2024] ; 30( 1 ): 20-26. Disponível em: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-89582024000100020&lng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582024000100020&lng=es). Epub 30-Jun-2024
10. Junior HH; Visconti MA. **GESTAÇÃO, PARTO E LACTAÇÃO**. *São Paulo*. Universidade de São Paulo, 2021 [citado em 2024 Ago. 26]. Disponível em: [https://midia.atp.usp.br/plc/plc0024/impressos/plc0024\\_05.pdf](https://midia.atp.usp.br/plc/plc0024/impressos/plc0024_05.pdf)

11. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. **MANUAL DE ASSISTÊNCIA PRÉ-NATAL**. *FEBRASGO*. Brasília. Ministério da Saúde, 2012 [citado em 2024 set. 13]. Disponível em: [https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2019/07/304\\_Manual\\_Pre\\_natal\\_25SET.pdf](https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2019/07/304_Manual_Pre_natal_25SET.pdf)
12. Giannakaki AG, Giannakaki MN, Oikonomou E, Nikolettos K, Bothou A, Kotanidou S, Andreou S, *et al.* **Leukemia in pregnancy: Diagnosis and therapeutic approach (Review)**. *Mol Clin Oncol*. 2024 Aug 21;21(5):79. doi: 10.3892/mco.2024.2777. PMID: 39246846; PMCID: PMC11375773.
13. Burton GJ, Fowden AL. **The placenta: a multifaceted, transient organ**. *Phil. Trans. R. Soc. B* 370:20140066. <http://doi.org/10.1098/rstb.2014.0066>
14. Yu VW, Scadden DT. **Hematopoietic Stem Cell and Its Bone Marrow Niche**. *Curr Top Dev Biol*. 2016;118:21-44. doi: 10.1016/bs.ctdb.2016.01.009. Epub 2016 Mar 21. PMID: 27137653; PMCID: PMC6854531.
15. Cenariu D.; Iluta S.; Zimta A-A; Petrushev B.; Qian L.; Dirzu N. *et al.* **Extramedullary Hematopoiesis of the Liver and Spleen**. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 5831. <https://doi.org/10.3390/jcm10245831>
16. Lewis K, Yoshimoto M, Takebe T. **Fetal liver hematopoiesis: from development to delivery**. *Stem Cell Res Ther* 12, 139 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02189-w>
17. Kandarakov O, Belyavsky A, Semenova E. **Bone Marrow Niches of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells**. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 4462. <https://doi.org/10.3390/ijms23084462>
18. Méndez-Ferrer S, Bonnet D, Steensma DP *et al.* **Bone marrow niches in haematological malignancies**. *Nat Rev Cancer* 20, 285–298 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0245-2>
19. Shimony S, Stahl M, Stone RM. **Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management**. *Am J Hematol*. 2023 Mar;98(3):502-526. doi: 10.1002/ajh.26822. Epub 2023 Jan 13. PMID: 36594187.
20. Josefine T, Rojas-Sutterlin S, Bataclan C, Blum S, Naveiras O. **Bone marrow adiposity and the hematopoietic niche: A historical perspective of reciprocity, heterogeneity, and lineage commitment**. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 35, Issue 4, 2021, 101564, ISSN 1521-690X, <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101564>.
21. Lima MC, Silva DB, Freund APF, Dacoregio JS, Costa TEJB, Costa I *et al.* **Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate**. *Jornal de*

*Pediatrics*. V: 92, Issue 3, 2016, P:283-289, ISSN 0021-7557.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.08.008>.

22. Franziska W, Yana P. **Pathophysiology of Acute Myeloid Leukemia**. *Acta Haematol*. 2023;146(2):140-7. doi: 10.1159/000536152.
23. Stubbins RJ, Francis A, Kuchenbauer F, Sanford D. **Management of Acute Myeloid Leukemia: A Review for General Practitioners in Oncology**. *Curr Oncol*. 2022 Aug 30;29(9):6245-6259. doi: 10.3390/curroncol29090491. PMID: 36135060; PMCID: PMC9498246.
24. Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. **Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia**. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Feb;62(1):47-60. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.004. PMID: 25435111; PMCID: PMC4250840.
25. Stephen P, Hunger, Mullighan CG, **Acute Lymphoblastic Leukemia in Children**. *New England Journal of Medicine*. Med 2015;373:1541-1552. V 373. N 16. Oct 15, 2015 Pages: 1541-1552. DOI: 10.1056/NEJMra1400972
26. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. **Acute lymphoblastic leukaemia**. *Lancet*. 2013 Jun 1;381(9881):1943-55. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62187-4. Epub 2013 Mar 22. PMID: 23523389; PMCID: PMC3816716.
27. Terwilliger T, Abdul-Hay M. **Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update**. *Blood Cancer J*. 2017 Jun 30;7(6):e577. doi: 10.1038/bcj.2017.53. PMID: 28665419; PMCID: PMC5520400.
28. Matias N. **Leucemia Linfoblástica Aguda: Fisiopatologia, Diagnóstico e Abordagens Terapêuticas**. Lisboa: Universidade de Lisboa, 2020. Disponível em: [https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/43361/1/MICF\\_Nidia\\_Matias.pdf](https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/43361/1/MICF_Nidia_Matias.pdf)
29. Laguna-Olmos M, Esteban-Figuerola A, Ruiz-Peña AC, Díaz-Rabasa B, García CF, Arrieta-Bretón S *et al*. **Leucemia mieloide aguda e pré-eclâmpsia coexistente. Algumas dificuldades de diagnóstico. Um relato de caso**. *Rev. chil. obstet. Ginecologista*. [Internet]. 2020 abr; 85( 2 ): 155-161. Disponível em: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262020000200155&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262020000200155&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262020000200155>
30. Urdaneta Machado José, Benítez Betty, Baabel Zambrano Nasser, Valbuena Gustavo. **Leucemia mieloide aguda durante el embarazo: Reporte de un caso**. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2013 Mar [citado 2024 out 17]; 73( 1 ): 65-71. [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0048-77322013000100009&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322013000100009&lng=es).
31. Northgraves M, Allsup D, Cohen J, Huang C, Turgoose J, Ali S. **A prospective registry-based cohort study of the diagnosis and management of acute leukaemia in pregnancy: Study protocol**. *PLoS One*. 2022 Feb 7;17(2):e0263195. doi:

10.1371/journal.pone.0263195. PMID: 35130292; PMCID: PMC8820608.

32. Kobayashi S, Biyajima K, Matsuzawa S, Sakai K, Kawakami F, Kawakami T *et al.* **Acute leukemias in pregnant women: Results of a retrospective study at a local tertiary-care hospital in Japan.** *EJHaem.* 2023 Apr 5;4(2):393-400. doi: 10.1002/jha2.682. PMID: 37206296; PMCID: PMC10188455.
33. Lavi N, Horowitz NA, Brenner B. **An update on the management of hematologic malignancies in pregnancy.** *Womens Health (Lond).* 2014 May;10(3):255-66. doi: 10.2217/whe.14.17. PMID: 24956292.
34. Saleh AJ, Alhejazi A, Ahmed SO, Al Mohareb F, AlSharif F, AlZahrani H *et al.* **Leukemia during pregnancy: long term follow up of 32 cases from a single institution.** *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2014 Jun;7(2):63-8. doi: 10.1016/j.hemonc.2014.03.001. Epub 2014 May 9. PMID: 24816335.
35. Alves NCC, Feitosa KMA, Mendes MES, Caminha MFC. **Complicações na gestação em mulheres com idade maior ou igual a 35 anos.** *Rev Gaúcha Enferm.* 2017;38(4). Available from: <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2017.04.2017-0042>
36. Nomura RMY, Igai AMK, Facioli NC, Aguiar IN, Zugaib M. **Resultados maternos e perinatais em gestantes portadoras de leucemia.** *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011Aug;33(8):174–81. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032011000800002>
37. Zhu D, Tang D, Chai X, Zhang G, Wang Y. **Acute leukemia in pregnancy: a single institutional experience with 21 cases at 10 years and a review of the literature.** *Ann Med.* 2021 Dec;53(1):567-575. doi: 10.1080/07853890.2021.1908586. PMID: 33821734; PMCID: PMC8032338.
38. Rizack T, Mega A, Legare R, Castillo J. **Management of hematological malignancies during pregnancy.** *Am J Hematol.* 2009 Dec;84(12):830-41. doi: 10.1002/ajh.21547. PMID: 19844988.
39. Willems SPE, Stenstra M, Jongen-Lavrencic M, Westerhuis MEMH, Beverloo HB, Vreugdenhil G. **Non-Invasive Prenatal Testing Leading to Detection of Asymptomatic Acute Myeloid Leukemia in a 30-Year-Old Patient: A Case Report.** *J Hematol.* 2021 Oct;10(5):228-231. doi: 10.14740/jh908. Epub 2021 Oct 31. PMID: 34804313; PMCID: PMC8577591.
40. Milojkovic D, Apperley JF. **How I treat leukemia during pregnancy.** *Blood.* 2014 Feb 13;123(7):974-84. doi: 10.1182/blood-2013-08-283580. Epub 2013 Nov 22. PMID: 24269956.
41. Shliakhtsitsava K, Romero SAD, Dewald SR, Su HI. **Pregnancy and child health outcomes in pediatric and young adult leukemia and lymphoma survivors: a systematic review.** *Leuk Lymphoma.* 2018 Feb;59(2):381-397. doi:

10.1080/10428194.2017.1352097. Epub 2017 Jul 21. PMID: 28728448; PMCID: PMC5902177.

42. Hartnett KP, Ward KC, Kramer MR, Lash TL, Mertens AC, Spencer JB *et al.* **The risk of preterm birth and growth restriction in pregnancy after cancer.** *Int J Cancer.* 2017 Dec 1;141(11):2187-2196. doi: 10.1002/ijc.30914. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28836277; PMCID: PMC5766343.
43. Capozza MA, Romano A, Mastrangelo S, Attinà G, Maurizi P, Costa S *et al.* **Neonatal outcomes and follow-up of children born to women with pregnancy-associated cancer: a prospective observational study.** *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024 Jan 3;24(1):24. doi: 10.1186/s12884-023-06182-4. PMID: 38172776; PMCID: PMC10763329.
44. Fann RJ, D'Silv EC, Tanusha K, Wong TK, Lee BS, Sathar J *et al.* **Acute leukemia and lymphoma in pregnancy, a retrospective study from a tertiary center in Malaysia.** *Med J Malaysia.* 2023 Jul;78(4):429-436. PMID: 37518908.
45. López GJ, Serrano DC, Arenas GB, Gómez AA, Rodríguez MA, Gómez GMT. **Diagnóstico de leucemia mieloide aguda en gestante.** *Prog Obstet Ginecol.* 2019;62(2):159-62. doi: 10.20960/j.pog.00186.
46. Ali S, Jones GL, Culligan DJ, Marsden PJ, Russell N, Embleton ND *et al.* **Guidelines for the diagnosis and management of acute myeloid leukaemia in pregnancy.** *Br J Haematol.* 2015 Aug;170(4):487-95. doi: 10.1111/bjh.13554. Epub 2015 Jun 17. PMID: 26081614.
47. Aguirre Alatorre L, Coronel Brizio PG, Abarca De Santos D, Zoloeta Domínguez PA. **Leucemia y embarazo. Reporte de un caso.** *Clín Investig Ginecol Obstet.* 2017;44(2):82-5.DOI: 10.1016/j.gine.2016.02.002
48. Anand ST, Chrischilles EA, Baer RJ, Charlton ME, Breheny PJ, Terry WW *et al.* **The risk of preterm birth among women with a history of leukemia or lymphoma.** *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):6115-6123. doi: 10.1080/14767058.2021.1907332. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33832388; PMCID: PMC8497644.
49. Lo-Coco F, Fouad TM, Ramadan SM. **Acute leukemia in women.** *Womens Health (Lond).* 2010 Mar;6(2):239-49. doi: 10.2217/whe.10.4. PMID: 20187729.