**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública**

**Cesariana, condições pré-natal e pós-natal e leucemia
linfoblástica aguda na infância**

Maria Elizangela Ramos Junqueira

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública para obtenção do título de doutor em Ciências.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Victor Wünsch Filho

SÃO PAULO

2019

Cesariana, condições pré-natal e pós-natal e leucemia linfoblástica aguda na infância

Maria Elizangela Ramos Junqueira

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública para obtenção do título de doutor em Ciências.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Victor Wünsch Filho

Versão Revisada

SÃO PAULO

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a)
Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

Junqueira, Maria Elizangela Ramos
Cesariana, condições pré-natal e pós-natal e leucemia
linfoblástica aguda na infância / Maria Elizangela Ramos
Junqueira; orientador Dr. Victor Wunsch-Filho. -- São
Paulo, 2019.
124 p.

Tese (Doutorado) -- Faculdade de Saúde Pública da
Universidade de São Paulo, 2019.

1. Leucemia linfoblástica aguda. 2. Cesariana. 3.
Condições pré-natal e pós-natal. 4. Estudo caso-controle. 5.
Fatores de risco. I. Wunsch-Filho, Dr. Victor , orient. II.
Título.

As minhas avós Maria Regina (*in memoriam*) e Maria Alice, órfãs na infância, que suportaram e superaram a ausência dos cuidados maternos, do arquetípico feminino, a dilapidação de suas heranças, a usurpação dos seus direitos de seguirem profissões nas ciências da saúde e humanas, respectivamente. No entanto, nada foi capaz de lhes roubarem a alegria de viver, a beleza física, a fé em Deus, a esperança de dias melhores, e, principalmente, a autonomia – dentro do que foi possível e permitido a cada uma delas – de realizar feitos.

AGRADECIMENTOS

A Deus supremo criador e senhor da minha vida. O Deus do impossível, que abre mares, livra os seus servos das garras do leão, faz cegos enxergarem e coxos andarem, que envia anjos para nos guardar: obrigada pelos milagres diários concedidos nessa jornada. Obrigada por renovar minhas forças. Agradeço a realização desse sonho tão almejado.

Aos meus pais, Maria de Lourdes S. R. Junqueira e Edvaldo Mota Junqueira, por, desde o princípio, apresentar a educação como um caminho na vida, por acreditarem em mim de forma incondicional. Agradeço pelos valores e cuidados. Ao meu irmão, Márcio R. Junqueira (Junqueirinha), pelo companheirismo, pelas risadas e pelo incentivo para fazer o doutorado.

A minha família, particularmente a tia Júlia Ramos por ter sido uma grande parceira e apoiadora, seu auxílio foi imensurável em diversos aspectos. Teria sido impossível concluir esse doutorado sem você. A Tânia e Bia pelo carinho nesse período. Ao tio João pela atenção dispensada. A minha querida turminha: Mateuzinho, Andressa, Maria Victoria, Artur, Carol, Maria Clara, Maria Alice e Beatriz. Vocês são a alegria da minha vida.

Ao meu orientador, o Prof. Dr. Victor Wünsch Filho, por ter aceitado a minha orientação em meio ao desafio em vista da minha origem de outra área, das obrigações da diretoria da Faculdade de Saúde Pública e a coordenação da área de saúde da FAPESP. Agradeço a generosidade ao compartilhar seus conhecimentos científicos, as oportunidades que me concedeu nesse período, pelos direcionamentos e por sua paciência com a minha personalidade questionadora, inquieta e exótica. Agradeço de forma especial por ter sido meu amparo nos momentos de doença e desafios pessoais. Obrigada por chegar até aqui comigo, mesmo com o meu andar claudicante. Levarei comigo sua postura ética, profissional e competência. Um gigante, um mito! Minha sincera gratidão!

A tia Carmelita Ramos da Mota (*in Memoriam*), você partiu sem ver concretizado nosso sonho Obrigada por tudo, é imensa a saudade.

A Dra. Carolina Lobo que contribuiu com início e conclusão desse trabalho.

A Vanessa Ribeiro, pelas acupunturas no jardim e pela companhia no HU em um momento que todo mundo estava “muito ocupado”.

À Franciane Figueiredo, gratidão pela companhia em tarefas nada vulgares, das disciplinas de estatística avançada, a vizinhança, ao se expor ao risco de adoecer comigo, em um tour pelos hospitais de São Paulo e as orações.

À Tassiane Cristina Moraes, sua presença nessa trajetória foi a expressão máxima do provérbio “Se você quiser ir rápido vá sozinha, se você quiser ir longe vá acompanhada”, obrigada pela parceria nas diversas empreitadas, desde colega no doutorado a amizade formada, sua companhia foi fundamental para chegar até aqui.

Às amigadas construídas no doutorado: Cleiton Fióri, Sandra Nagaki, Alejandra Roman, Hellen Geremias, Carla Nascimento, Mariana Dolci, Vanessa Fukuhara, Adriana Fukuhara, Mara Jordana, Luciene Duarte, Gisele Fernandes, Fabiana Henriqueta, Cintia Yamashita, Núria Sanchez, Mamhi Fujimori: gratidão por tudo.

À Dra. Cristieli Oliveira e seu noivo o Dr. Thiago Araújo, uma dupla brilhante, que de forma inesperada chegaram trazendo apoio, conforto e auxílio para mim, durante a qualificação, na busca de uma residência segura, na mudança e no fortalecimento da minha fé sempre afirmando que tudo daria certo.

Aos amigos que ganhei na representação estudantil, Antonio Carlos Souza, Carolina Rogel, Sofia Oliver nem tudo é como a gente imagina, mas vocês superaram a minha imaginação.

Ao grupo de pesquisa de Epidemiologia do Câncer do meu orientador, pelo aprendizado: Rejane Figueiredo, Natália, Rossana Lopez, Anderson, Suely Aparecida,

À turma da salinha que dividiram muitos momentos comigo: Agda oliveira, Danielle Costa, Ilana Oliveira, Camila Lorenz, Fabiana Souza e aos colegas Fernando Rocha, Edige Felipe, Ana Paula Francisco, Suzana Rodrigues, Rodrigo Macedo, Lais, Cristiano Miranda, Ligia Bechara Saft.

Ao pessoal da Ceinfo do município de São Paulo, Marina de Freitas, Eliana Bonilha, Eneida Vicco, Mirna Okamura e do Ministério da Saúde Dácio Rabelo e Antony Stevens, por viabilizar parte do trabalho.

Aos docentes da FSP Pública, que se dispuseram a me auxiliar e colocaram seus saberes à disposição, especialmente Tatiana Toporcov, Simone Diniz, Eliseu Waldman, José Maria, Cleide Lavieri, Rosário Latore, Maria Anice, Cassia Buchela, Ana Paula Sayuri, Francisco Chiavollato e Sandra Vivolo.

Aos funcionários da FSP, que contribuíram com esse trabalho, especialmente Dalvinha, Pascoal, Vânia, Renilda, Antônia, José Estorniolo, Adailton.

Aos professores da UFBA, especialmente a Vilma Santana, pela generosidade em permitir minha presença nas atividades dos seminários do seu grupo de pesquisa, e Fernando Carvalho, com discussões que foram fundamentais para minha aprovação no doutorado da USP.

À Universidade do Estado da Bahia por minha liberação para esse doutorado e pela concessão da bolsa PAC. Aos colegas da Secretaria de Saúde de Salvador pela torcida e orações para que pudesse concluir o trabalho e a Dra. Nelzair Vianna pelo apoio no período inicial do programa.

À Karina Queiroz e Antônio Raimundo, os amigos verdadeiros revelam-se na adversidade, minha eterna gratidão por estarem comigo de forma incondicional em todas as etapas desse doutorado, na saúde e na doença, nas alegrias e tristezas, na distância e proximidades. Deus abençoe vocês pelo senso de justiça, lealdade e por ter serem exemplos de profissionais de saúde e ser humano. Gratidão!!!

Aos estudantes, bolsistas, estagiários que me acompanharam e à população de Salvador pelas aprendizagens como professora e profissional de saúde pública.

À amiga Marcia Raimunda de Jesus e Cristina Villar: a vida é melhor quando temos amigas como vocês.

Aos ilustres baianos que chegaram em São Paulo para trabalhar na docência e pesquisa e que aplanaram os caminhos para tantos outros como eu. Minha admiração e respeito a Oscar Freire de Carvalho (*in Memoriam*) e Guilherme Rodrigues da Silva (*in Memoriam*).

Aos professores Euclides Ayres de Castilho, Simone Grilo Diniz e Maria Socorro Pombo de Oliveira: gratidão pelas excelentes contribuições a esse trabalho, pela maneira elegante, sofisticada e gentil de conduzirem as qualificações e a pré-banca. Vocês são referências de pesquisadores para mim.

Aos milhões de pessoas que vivem e trabalham nesse país, em busca de melhores condições de saúde, educação e justiça para todos, meu profundo respeito.

A todas as pessoas que por diversas questões não foram citadas, mas que contribuíram para essa tese. Muito obrigada!

"Se já construístes castelos no ar,
não te envergonhe deles;
estão onde deviam estar.
Agora constrói os alicerces".

(Henry David Thoreau)

PRÓLOGO

A partir dos seis anos de idade, durante alguns anos da minha vida, um sonho a noite sempre se repetia e ao amanhecer sempre recordava com detalhes minuciosos tudo que passava-se. No sonho comumente, eu estava no interior de um casarão antigo, ou seria um prédio do século passado, subia suas escadas, estruturas de mármore, caminhava por seus corredores, olhava por suas janelas, um prédio bonito, bem cuidado, móveis de época. A frequência desse sonho foi tão duradoura e lúcida, que a casa se tornou familiar, apesar de nunca ter pisado fisicamente naquele local, ou ao menos saber se o mesmo existia de fato.

Onde seria aquela linda casa que insistia em fazer parte de minhas noites?

E por qual razão faziam parte do meu imaginário e sonhos?

Pensei por algum tempo que poderia ser algum local que minha mãe me levou ainda muito pequena e que pudesse ter sido registrado pela minha memória, já que em Feira de Santana, minha cidade natal, na época existiam muitos casarões antigos, mas segundo minha mãe isso não ocorreu...

Desistir de buscar respostas para meus sonhos...E fui buscar soluções para a vida.

Em 2014, ao prestar a seleção para o doutorado em Saúde Pública da Universidade de São Paulo, optei por realizar a prova de inglês da Fuvest na sede da Faculdade de Saúde Pública, na avenida Dr. Arnaldo, 715, Pinheiros, São Paulo, a data da prova era um domingo, dia 21 de setembro e também meu aniversário.

Ao entrar no saguão do prédio, fui tomada por uma grande emoção e meus olhos se encheram de lágrimas, eu reconhecia aquele lugar, estivera nele durante muitas vezes, conhecia seus corredores, azulejos, mármore, portas e escadas...

A Faculdade de Saúde Pública (FSP) a partir daquele dia deixou de ser um sonho na minha vida, para ser realidade. Para sempre minha história associou-se à essa renomada casa, o registro da minha passagem se concretiza nessa tese. Nada melhor do que trabalhar e estar em casa!

RESUMO

JUNQUEIRA MER. Cesariana, condições pré-natal e pós-natal e leucemia linfoblástica aguda na infância. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a neoplasia pediátrica com maior incidência no mundo. Sua etiologia é resultante de múltiplas interações entre herança genética e exposição a agentes ambientais potencialmente carcinogênicos nos períodos pré-natal, nascimento e pós-natal. O parto cesáreo tem sido apontado como fator de risco para LLA em crianças. No Brasil, país com altas taxas de cesariana, são poucos os estudos que avaliaram a associação de cesariana com LLA na infância. **Objetivos:** Investigar a associação de cesariana e condições pré-natal e pós-natal com LLA em crianças nascidas no estado de São Paulo. **Métodos:** Estudo caso-controle de base populacional. Os casos de LLA, crianças nascidas no estado de São Paulo a partir de 1999, foram recrutados em oito hospitais de 2003 a 2009. Os controles foram emparelhados com os casos por sexo, idade e cidade de nascimento. As informações utilizadas nesse estudo foram obtidas em entrevistas com as mães ou responsáveis pelas crianças por meio de questionário estruturado. Informações adicionais foram adquiridas no banco de Declarações de Nascidos Vivos (DNV), que integra o Sistema de Informações de Nascidos Vivos (SINASC) da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo e do Ministério da Saúde. Após o *linkage* probabilístico dos bancos de dados, a amostra final comporta 133 casos e 459 controles, relação de 3,4 controles por caso. Análises de regressão logística não condicional e condicional foram conduzidas para estimar a associação entre cesariana, condições pré-natal e pós-natal e LLA, com estimativa dos *odds ratios* (OR) e respectivos intervalos de 95% de confiança (IC 95%). Três modelos de regressão logística foram elaborados: 1) ajuste por idade e sexo da criança, idade e escolaridade da mãe; 2) ajuste pelas variáveis anteriores, mais raça e número de consultas; 3) ajuste por todas as variáveis anteriores e a inclusão de idade gestacional e peso ao nascer. **Resultados:** A análise de regressão logística não condicional, com base no Modelo 2, revelou discreto risco de LLA na exposição à cesariana (OR=1,10; IC95% 0,71-1,70), proteção na condição de mãe com 12 ou mais anos de escolaridade (OR=0,46; IC95% 0,24-0,89) e idade da criança de 6 a 8 anos no diagnóstico (OR=0,30; IC95% 0,13-0,67). Resultados similares foram observados na análise de regressão logística condicional no Modelo 2: cesariana (OR=1,18; IC95% 0,69-2,00), mães com 12 ou mais anos de escolaridade (OR=0,56; IC95% 0,25-1,24). **Conclusões:** Há uma tênue associação entre cesariana e LLA na infância, sem significância estatística. Alta escolaridade da mãe e crianças na faixa etária entre 6 e 8 anos foram fatores de proteção para LLA. Crianças com síndrome de Down apresentaram seis vezes o risco de LLA. Os resultados obtidos por análise regressão logística condicional foram similares aos da regressão logística não condicional.

Descritores: Leucemia linfoblástica aguda; Cesariana; Condições pré-natal e pós-natal; Estudo caso-controle; São Paulo.

ABSTRACT

JUNQUEIRA MER. Cesarean section, prenatal and post-natal conditions and acute lymphoblastic leukemia in childhood. [thesis]. São Paulo: School Public Health of the University of São Paulo; 2019. Portuguese.

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common pediatric neoplasia worldwide. Its etiology results from multiple interactions between genetic inheritance and exposure to potentially carcinogenic environmental agents during the prenatal, birth, and postnatal periods. Cesarean section has been identified as a risk factor for ALL in children. In Brazil, a country with high Cesarean section rates, few studies have evaluated the association of Cesarean section with ALL in childhood. **Objectives:** To investigate the association of Cesarean section, prenatal and postnatal conditions with ALL in children born in the state of São Paulo. **Methods:** Population-based case-control study. The cases of ALL, children born in the state of São Paulo from 1999, were recruited in eight hospitals from 2003 to 2009. Controls were matched with cases by sex, age and city of birth. The information used in this study were obtained through interviews with mothers or guardians of the children, using a structured questionnaire. Additional information were get from the Live Births Database, stored in the Live Birth Information System at the São Paulo Municipal Health Department and at the Brazilian Ministry of Health. After the databases probabilistic linkage, the final sample entails 133 cases and 459 controls, 3.4 controls per case ratio. Non-conditional and conditional logistic regression analyzes were conducted to estimate the association between cesarean section, pre- and postnatal conditions, and ALL with estimation of odds ratios (OR) and respective 95% confidence intervals (95% CI). Three models of logistic regression were elaborated: 1) adjustment by age and sex of the child, age and schooling of the mother; 2) adjustment for the previous variables, more race and number of queries; 3) adjustment for all previous variables and the inclusion of gestational age and birth weight. **Results:** The non-conditional logistic regression analysis, based on Model 2, revealed a slight risk of ALL on cesarean section exposure (OR = 1.10, 95% CI 0.71-1.70), protection on the condition of mothers with 12 or more years of schooling (OR = 0.46, 95% CI 0.24-0.89), and age of child from 6 to 8 years at diagnosis (OR = 0.30, 95% CI, 0.13-0, 67). In the conditional logistic regression analysis in Model 2, similar results were observed: cesarean (OR = 1.18, 95% CI 0.69-2.00), mothers with 12 or more years of schooling (OR = 0.56, 95% CI, 0.25-1.24). **Conclusions:** There is a weak association between cesarean section and ALL in childhood, with no statistical significance. Mother with high education level and children in the age range between 6 and 8 years were protective factors for ALL. Children with Down syndrome had a six-fold risk of ALL. The results obtained by conditional logistic regression analysis were similar to those of non-conditional logistic regression.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia; Cesarean section; Prenatal and postnatal conditions; Case-control study; São Paulo.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	CESARIANA E DOENÇAS CRÔNICAS NÃO-TRANSMISSÍVEIS ..	20
1.2	EPIDEMIA DE CESÁREAS E AS RELAÇÕES DE GÊNERO	24
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	27
2.1	INCIDÊNCIA E TENDÊNCIA TEMPORAL DA LEUCEMIA INFANTIL.....	33
2.2	CLASSIFICAÇÃO DAS LLA	37
2.3	CESARIANA E LLA	40
2.4	CONDIÇÕES PRÉ-NATAL E LLA	42
2.5	CONDIÇÕES PÓS-NATAL E LLA	43
3	JUSTIFICATIVA	44
4	OBJETIVO DO ESTUDO	45
5	MATERIAL E MÉTODOS	46
5.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE CASOS E CONTROLES	46
5.2	DEFINIÇÃO E SELEÇÃO DE CASOS	46
5.3	DEFINIÇÃO E SELEÇÃO DE CONTROLES	47
5.4	COLETA DE DADOS	48
5.5	ORGANIZAÇÃO E CONSISTÊNCIA DOS BANCOS DE DADOS ...	50
5.6	TAMANHO DA AMOSTRA	52
5.7	CASUÍSTICA DO ESTUDO	53
5.8	VARIÁVEIS DE ESTUDO	56
5.9	PLANO DE ANÁLISE	57
5.10	ASPECTOS ÉTICOS NA CONDUÇÃO DA PESQUISA	58
6	RESULTADOS	59
6.1	ANÁLISES DESCRITIVA E UNIVARIADA	59
6.2	ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA NÃO CONDICIONAL	62

6.3	ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA CONDICIONAL	64
7	DISCUSSÃO.....	66
7.1	CESARIANA	66
7.2	IDADE DA CRIANÇA.....	68
7.3	IDADE DA MÃE.....	69
7.4	RAÇA DA CRIANÇA	70
7.5	ESCOLARIDADE DA MÃE.....	71
7.6	SEXO DA CRIANÇA.....	73
7.7	IDADE GESTACIONAL.....	73
7.8	PESO AO NASCER.....	74
7.9	SÍNDROME DE DOWN	74
7.10	REGRESSÃO LOGÍSTICA NÃO CONDICIONAL E CONDICIONAL	75
7.11	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	77
8	CONCLUSÕES.....	79
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	80
	ANEXOS	95
	ANEXO 1: FORMULÁRIO DE INFORMAÇÕES EXTRAÍDOS DO BANCO DE DADOS DNV DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO PAULO E MINISTÉRIO DA SAÚDE	95
	ANEXO II: QUESTIONÁRIO DE CADASTRO.....	96
	ANEXO III: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	111
	ANEXO IV: DICIONÁRIO DO SINASC.....	113
	ANEXO V: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA.....	117
	CURRICULO LATTES.....	123
	CURRICULOS LATTES 1	
	CURRICULOS LATTES 2	

SIGLAS UTILIZADAS

APC - Annual Percentual Chance

BCP-ALL - B cell precursor subtype of childhood ALL

CDC - Centers for Disease Control and Prevention

CEINFO - Coordenação de Epidemiologia e Informação

CEP - Código de Endereçamento Postal

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CGIAE - Coordenação Geral de Informações e Análises Epidemiológicas

CSV - Comma-Separated Values

DNV - Declarações de Nascidos Vivos

EGIL - European Group for the Immunological Classification of Leukemias

FAB - French-American-British

FSP - Faculdade de Saúde Pública

GPEC - Grupo de Pesquisas Epidemiológicas em Câncer

IARC - International Agency for Research on Cancer

ID_GERAL - Identificação Geral

IGF-1- Insulin-like growth factor-I

IDPC- Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

IOP - Instituto de Oncologia Pediátrica

ITACI - Instituto de Tratamento do Câncer Infantil

LLA - Leucemia Linfoblástica Aguda

MS - Ministério da Saúde

MLL -Mixed-Lineage Leukemia

OR - Odds Ratios

SEADE - Sistema Estadual de Análise de Dados de São Paulo

SINASC - Sistema de Informações de Nascidos Vivos

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

USA - United States of America

USP - Universidade de São Paulo

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Número de controles emparelhados por caso	56
Tabela 6.1 - Número e proporção de casos e controles de acordo a pessoa entrevistada, Estado de São Paulo, 2006-2009.....	59
Tabela 6.2 - Características sociodemográficas de casos e controles, Estado de São Paulo, 1999-2008	60
Tabela 6.3 - Características pré-natal de casos e controles, Estado de São Paulo, 1999-2008.....	61
Tabela 6.4 - Características pós-natal de casos e controles, Estado de São Paulo, 1999-2008	61
Tabela 6.5 - Características ao nascimento de casos e controles, Estado de São Paulo, 1999-2008	62
Tabela 6.6 - Odds ratios ajustados de acordo com os Modelos 1, 2 e 3 para LLA. Análise de regressão logística não condicional. Estado de São Paulo, 1999-2008.....	63
Tabela 6.7 - Odds ratios ajustados de acordo com os Modelos 1, 2 e 3 para LLA. Análise de regressão logística condicional. Estado de São Paulo, 1999-2008.....	65

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.2 - Estratégias e objetivos para mudanças no panorama de cesáreas no Brasil	26
Quadro 2.1 - Estudos realizados sobre cesariana, condições pré-natal e pós-natal e LLA, 1988-2019	28
Quadro 2.2: Classificação de leucemias agudas de acordo OMS (2016).....	39
Quadro 5.1 - Principais diferenças nas bases de dados do SINASC na Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo e no Ministério da Saúde.....	49
Quadro 5.2 - Criança 01, a mãe solteira no nascimento e casada no diagnóstico e criança 02, a mãe casada no nascimento e divorciada no diagnóstico	51
Quadro 5.3 - Divergências na denominação da variável escolaridade da mãe no SINASC	51
Quadro 5.4 - Casos e controles identificados nas bases do SINASC na Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo e no Ministério da Saúde.....	54

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 - Modelo hipotético de interação entre fatores de riscos associados aos processos de leucemogênese	20
Figura 1.2 – Mapa das estimativas das taxas de cesarianas no mundo	21
Figura 1.3 - Cesariana e risco de doenças relacionadas ao sistema imunológico	23
Figura 2.1 - Incidência de leucemia no mundo	35
Figura 2.2 - Classificação morfológicas das leucemias linfoblásticas pelo FAB.	38
Fluxograma 5.1 - Casos e controles não emparelhados	55

1 INTRODUÇÃO

As leucemias são os tipos de câncer mais comuns em crianças e com maior impacto na incidência global de neoplasias na infância. A incidência da leucemia em crianças e adolescentes no mundo varia de acordo com diferentes faixas etárias. Em crianças de 0 a 4 anos, a leucemia contribui com 36,1% de todos os casos de câncer. Entretanto, entre jovens de 15 a 19 anos, a proporção cai para 15,4% (STELIAROVA-FOUCHER et. al., 2017).

Na infância, a leucemia linfoblástica aguda é o subtipo principal em todos cânceres os 184 países de cinco continentes estudados, para ambos os sexos (MIRANDA-FILHO et. al., 2018). As leucemias são definidas como neoplasias de proliferação clonal de células imaturas do sistema hematopoiético e são caracterizadas por diferenciação anormal (HODGSON et al., 2007), as quais podem ser divididas em agudas ou crônicas. As agudas são agrupadas em mieloblásticas e linfoblásticas. A leucemia mielóide aguda (LMA) e a leucemia linfoblástica aguda (LLA) são originadas de células progenitoras hematopoiéticas primitivas, similares às células imaturas. Porém, as leucemias crônicas possuem fenótipo e aspecto biológico de células mais maduras (BUCCHERI e LORENZI, 2006).

A LLA é o subtipo mais comumente encontrado, abrangendo 80% das leucemias pediátricas (HODGSON et al., 2007) e é resultado da proliferação anormal de linfoblastos (células precursoras de linfócitos B e T) que perderam a capacidade de maturação (HOFFMAN et al., 2000). O clone que sofre as alterações pode ser de uma célula pluripotente não diferenciada para linhagem B ou T ou blastos linfóides B (85%) ou T (15%) mais diferenciados (OLIVEIRA e NETO, 2004). No Brasil, a LLA também é a neoplasia pediátrica de maior ocorrência (CAMARGO et al., 2010) e, a depender da região do país, abrange de 61% a 87,5% de todos os tipos de leucemia (REIS et al., 2011).

O desenvolvimento de leucemia pode ser explicado pelo modelo denominado "*two hit*", o qual considera que a doença tem início no útero, porém um evento pós-natal é necessário para que o processo seja concretizado. Esse modelo foi originalmente proposto para retinoblastoma por Knudson (1971) e, posteriormente, foi observado o mesmo fenômeno em outros tipos de câncer, como tumor de Wilms e neuroblastoma (KNUDSON e STRONG, 1972a; KNUDSON e STRONG, 1972b). De acordo com Knudson (1996), a maioria dos tumores podem ser explicados de maneira satisfatória por esse modelo, na medida em que existe uma relação prevista entre as formas hereditárias e não hereditárias do mesmo tumor em que o gene foi clonado (KNUDSON, 1996). A hipótese de *Knudson* consiste em afirmar, a partir das

evidências reunidas nos seus estudos, que o câncer é o resultado de mutações genéticas e essas mutações são acumuladas em uma célula que induz a carcinogênese. A construção desse modelo hipotético foi útil para a compreensão do processo de carcinogênese, com destaque para a origem desse mecanismo em tecido embrionário, e ela aponta a relevância da proliferação de células-tronco na carcinogênese, contribuindo para esclarecer e explicar as especificidades dos tecidos-alvo nos cânceres hereditários (KNUDSON, 1996).

O modelo “*two hit*” desenvolvido por Knudson é composto, portanto, de dois momentos: o primeiro momento, no útero, possui caráter genético e ocorre durante a hematopoiese fetal, em que um clone pré-leucêmico é produzido, decorrente de condições pré-natal. O segundo momento relaciona-se às condições pós-natal (GREAVES, 1999). A partir disso, outras hipóteses baseadas no modelo de “*two hit*” de Knudson foram levantadas, como as hipóteses propostas por Greaves (1997, 1999, 2018) para o desenvolvimento de leucemia, as quais têm como fundamentação a incidência predominante da doença entre crianças na faixa etária entre 2 a 5 anos, sendo considerada exclusivamente um transtorno da linhagem B para o subtipo comum ou precursor de células B (BCP- ALL).

Alguns fatores associados à leucemia já estão bem estabelecidos, como a radiação ionizante, a neurofibromatose, a anemia e as síndromes genéticas congênitas (Down, Bloom e Fanconi), porém, o conjunto destes fatores corresponde apenas a 10% dos casos (WIEMELS, 2012). Além desses, outros fatores de risco, como exposição no pré-natal a pesticidas, químicos industriais e campos magnéticos de baixa frequência também têm sido associados à gênese da leucemia (PODVIN et al., 2006).

Embora as pesquisas indiquem fatores associados à doença, sua etiologia ainda permanece controversa (MAIA, 2014). Possivelmente, o surgimento de LLA em crianças seja o resultado de um processo de múltiplas interações entre fatores, como herança genética, exposição a diferentes agentes durante o período pré-natal, nascimento e pós-natal (BELSON, 2007; MUNYAKA et al., 2014) (**Figura 1.1**).

Figura 1.1 - Modelo hipotético de interação entre fatores de riscos associados aos processos de leucemogênese

Fonte: SARACCI e WILD, 2015

1.1 CESARIANA E DOENÇAS CRÔNICAS NÃO-TRANSMISSÍVEIS

Recentemente, o parto via procedimento cirúrgico (cesariana) tem sido associado ao desenvolvimento de câncer, particularmente, tumores de células germinativas dos testículos, neuroblastoma e leucemia (COOK et al., 2008; MCLAUGHLIN et al., 2009; SEVELSTED et al., 2015).

Globalmente, verifica-se grande aumento de nascimentos por cesariana no mundo (BETRÁN et al., 2016). O Brasil apresenta as mais altas taxas de cesarianas no mundo (**Figura 1.2**). MELLER e SCHÄFER (2011) observaram 42,9% de cesarianas nos nascimentos no Brasil em 2006. Estimativas com base nos dados do DATASUS assinalam aumento progressivo de cesarianas, atingindo 54,6% dos partos de nascidos vivos no período de 2010 a 2013. Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), taxas superiores a 15% de cesáreas do total de partos não se justificam em nenhuma região do mundo (WHO, 1985).

Durante um longo período a mortalidade materna esteve associada a eventos da gestação, nascimento e complicações do puerpério. A cesariana foi a tecnologia que se configurou como bem-sucedida estratégia para redução da mortalidade materna (MAGNE et al., 2017). Assim, paradoxalmente, a cesariana que utilizada nas indicações adequadas foi

decisiva para a redução das taxas maternas, atualmente tem sido utilizada de forma descontrolada.

Estudos têm apontado para os riscos de saúde para mãe, particularmente aquelas de gravidez de baixo risco que foram submetidas à cesariana, sendo referenciadas como maiores complicações infecções, coágulos sanguíneos, ataques cardíacos, ruptura uterina, placentação anormal, gravidez ectópica, nascimentos prematuros e mortes, quando comparadas com mulheres com gravidez de baixo risco submetidas a parto normal (LIU et al., 2007; SANDALL et al., 2018).

Destaca-se ainda entre as mulheres que sofreram cesariana a maior dificuldade para amamentação (O'SHEA et al., 2010), aumentando nas crianças o risco, a curto e longo prazo, do desenvolvimento de doenças crônicas (SEVELSTED et al., 2015; KRISTENSEN et al., 2016; MAGNE et al. 2017). Portanto, as diferenças entre o parto natural e a cesariana não se restringem apenas ao tipo de intervenção, mas ao fato de que a cesariana implica maior risco para a saúde futura dos recém-nascidos, principalmente no que se refere ao desenvolvimento de doenças crônicas (HYDE et al., 2012).

Figura 1.2 - Mapa das estimativas das taxas de cesarianas no mundo

Fonte: BETRÁN et al. (2016)

A cesariana é considerada como fator de risco para diferentes doenças crônicas relacionadas ao sistema imunológico (**Figura 1.3**) como asma, desordens sistêmicas do tecido conjuntivo, artrite juvenil, doenças inflamatórias intestinais, e alguns tipos de câncer como leucemia infantil, sugerindo que eventos críticos no período do nascimento podem acarretar uma trajetória de doenças posteriores (SEVELSTED et al., 2015).

Particularmente na América do Sul é onde se observam as maiores taxas de cesariana (42, 9%). De 1990 a 2014 a região teve um incremento de 19,4% no número de cesarianas (BETRÁN et al., 2016). Tais valores caracterizam a denominada epidemia de cesáreas.

Paralelamente, o incremento no número de cesáreas foi acompanhado pela ocorrência do crescimento no número de doenças metabólicas e doenças crônicas imunes (MAGNE et al., 2017). No Chile e México, especialmente diabetes tipo 1 na faixa etária abaixo dos 19 anos, com exceção das populações indígenas; no Brasil, Uruguai, Paraguai e Peru asma e doenças alérgicas, com destaque para as alergias alimentares; em toda a América Latina observou-se incremento nas prevalências de sobrepeso e de obesidade (MAGNE et al., 2017). Evidentemente, o crescimento das taxas de cesarianas não está isoladamente correlacionada ao incremento dessas doenças, porém é um fator contribuinte (MAGNE et al., 2017).

Figura 1.3 - Cesariana e risco de doenças relacionadas ao sistema imunológico

Fonte: SEVELSTED et al. 2015; MCLAUGHLIN et al. 2009; COOK et al. 2008; CARDWELL et al. 2008; YUAN et al. 2016.

A indicação de cesáreas está relacionada aos cuidados pré-natal e às iniquidades no acesso das mulheres a intervenções adequadas nesse período (BARROS et al., 2019). De acordo os objetivos do milênio, os cuidados pré-natais visam reduzir a morbidade e mortalidade materna e infantil. No Brasil, Barros et al., (2019) relataram iniquidades no acesso pré-natal, ao acompanhar uma coorte com quatro cortes 1982, 1993, 2004 e 2015. Observaram que um período de gestação mais curto estava associado a menor número de visitas pré-natais, e destacam também o incremento de 40% no número de cesarianas entre 1982 para 2015.

Relataram ainda diferenças no número de visitas pré-natal entre mulheres brancas e negras/pardas, sendo alto durante todo o período para a mães de cor branca.

Apesar dos esforços empreendidos, ainda existem limitações a serem investigadas sobre o efeito do tipo de parto na etiologia da LLA. Na maioria dos estudos a distinção por subgrupos de cesariana, eletiva e de emergência, está ausente. Também, são insuficientes as informações sobre os procedimentos do trabalho de parto, ou quando presentes, não é esclarecido se houve indução por substâncias químicas. Tal situação pode ser atribuída à ausência do levantamento dessas informações no delineamento desses estudos. Assim, embora esforços tenham sido feitos para investigar o papel da cesariana na LLA na infância, a associação não está bem estabelecida. Os estudos publicados até o momento são controversos, apresentam resultados tênues e com baixo poder de detecção tanto de associações positivas quanto negativas.

É possível que parte das discrepâncias observadas nos resultados dos estudos sejam devidas a diferenças no delineamento e distintas formas de análise, com ausência de variáveis importantes para a etiologia da doença. Além do tipo de cesariana, informações sobre as condições pré-natal e pós-natal são relevantes na investigação da etiologia da doença. Essas abordagens demonstram a importância de novos estudos sobre o tema, com seleção de crianças em áreas de alta prevalência de cesariana, como São Paulo, com intuito de mensurar a contribuição das características relacionadas ao tipo de parto, condições pré-natal durante a gravidez da mãe, condições pós-natal na gênese da LLA.

1.2 EPIDEMIA DE CESÁREAS E AS RELAÇÕES DE GÊNERO

Segundo Diniz (1996), vigora atualmente um modelo médico focado na condição patológica/defeituosa do corpo feminino e, nessa perspectiva, a visão é de que o parto é um fenômeno potencialmente arriscado, sendo necessário o uso de tecnologia agressiva e invasiva.

Ao questionar a relação do aumento de cesáreas ao longo das décadas implicando no risco de desenvolvimento de doenças crônicas e as questões de gênero, faz-se relevante apresentar elementos das reflexões de autores como Tornquist (2004), que afirma que há relação entre parto e poder. A implicação dessa relação de poder e gênero sobre o processo de gestação e nascimento tem como produto a adoção de práticas ausentes de evidências científica ou até mesmo contrárias à literatura de saúde disponível sobre o tema. Tais condutas no âmbito da saúde têm provocado sérios danos às mulheres e seus filhos e tornou-se um problema de saúde pública e de direitos humanos, pois expõe sujeitos a práticas lesivas à saúde e ao bem-estar.

Em um sistema constituído por mitos e relações de poder (DINIZ e CHACHAM, 2006), violência obstétrica (TOBASÍA-HEGEET et al., 2019) falta de adesão a protocolos baseados em evidências na assistência ao parto (DINIZ, 2009). Questões econômicas também fazem parte do cenário da gestação e parto atualmente e situam o grau das dificuldades para redução das taxas de cesáreas (YAZLLE et al, 2001).

Diversos fatores têm sido associados ao crescente incremento das taxas de cesáreas, que perpassam desde questões culturais e econômicas das mulheres a questões éticas, técnicas e de formação e de retorno financeiro dos profissionais que atendem os partos. Destacam-se entre esses fatores a perda de habilidades médicas para assistir com confiança e competência a um parto vaginal; a comodidade do parto diurno planejado, em comparação com partos vaginais não planejados de duração variável; incentivos financeiros tanto para o médico quanto para o hospital; o medo da dor e a questão da privacidade (VISSIER et al., 2018). Ademais, vale ressaltar o mito de que o parto normal provoca o alargamento da vagina após a passagem do bebê e a preocupação da mulher com a capacidade de ficar sexualmente atraente para o homem (MÜLLER et al., 2015).

Segundo Occhi et al., (2018), estratégias diversas têm sido desenvolvidas para transformar o cenário de epidemia de cesáreas no Brasil, como mostra o Quadro 1.

No caso específico do Brasil, é importante destacar que há a implantação de estratégias e medidas que visam em conjunto reduzir as taxas de cesáreas, como publicações do Ministério da Saúde:

1. “Parto e nascimento domiciliar assistidos por parteiras tradicionais”, com o intuito de sensibilizar gestores e profissionais de saúde sobre a relevância de políticas públicas de inclusão no SUS para práticas tradicionais como o trabalho de parteiras tradicionais, na medida que valoriza e qualifica o trabalho, ampliando as atividades de atenção primária em saúde (BRASIL, 2012);
2. “Práticas integradas de atenção ao parto e benéficas para a nutrição e a saúde de mães e crianças” com o objetivo de orientar sobre práticas simples baseadas em evidências de atenção ao parto (Brasil, 2013);
3. A resolução normativa nº 368, de 6 de janeiro de 2015, que dispõe sobre o acesso a informações para mulheres sobre os percentuais de cirurgias cesáreas e partos normais por plano, estabelecimento de saúde e médico e sobre o uso do partograma, cartão da gestão e carta de informação à gestante no âmbito suplementar, visando a partir do perfil de profissionais e instituições elaborado pelos atendimentos contribuir com a melhor escolha da gestante (BRASIL, 2015).

4. Propostas de projetos com implementação de ciências priorizando as melhores evidências científicas relacionadas aos eventos do parto e nascimento.

Quadro 1.2 - Estratégias e objetivos para mudanças no panorama de cesáreas no Brasil

Ano	Estratégia	Objetivo
2011	A implantação em hospitais do Sistema Único de Saúde (SUS) da Rede Cegonha.	Assegurar acesso a cuidados de qualidade para partos e nascimentos e a redução da morbidade e a mortalidade materna e neonatal; o fornecimento de atenção com base em evidências para a redução de procedimentos desnecessários e não indicados.
2016	A lei do Conselho Federal de Medicina, que estabelece que a cesárea sem indicação médica só poderia ser feita a partir da 39ª semana de gestação.	Reduzir o número de partos pré-termo e cesarianas.
2016	Publicação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para partos cesáreos e guiar as decisões clínicas baseadas em evidências.	Documento para guiar as decisões clínicas baseadas em evidências.
2017	Publicação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Partos Naturais.	Documento para guiar as decisões clínicas baseadas em evidências.
2017	Parto adequado, elaborado conjuntamente por Agência Nacional de Regulação de planos, os planos de saúde particulares, o Hospital Albert Einstein e o Instituto de Melhoria da Saúde, com o apoio do MS.	Reduzir as taxas de cesarianas nas unidades de saúde privadas brasileiras (já apresentam resultados com redução de 10 mil cesáreas desnecessárias).
2017	Projeto de melhoria e inovação em assistência e no ensino de obstetrícia e neonatologia.	Fortalecer melhores práticas obstétricas e neonatais em hospitais universitários para elevar a qualidade dos atendimentos durante parto e pós-partos.
2018	Projeto “Parto cuidadoso”.	Implementação de instrumentos para os gestores das unidades de saúde nos diferentes níveis de governança da rede assistencial, visando o monitoramento e avaliação de indicadores de qualidade do parto, incluindo as taxas de cesarianas.

Fonte: OCCHI et al. (2018)

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Ainda é limitado o número de estudos sobre a potencial contribuição do processo do nascimento sobre a saúde a longo prazo (HYDE et al., 2012). Também, não está estabelecida de forma irrefutável a associação entre tipo de parto e câncer. Para elucidar os fatores de riscos envolvidos na LLA em crianças, algumas pesquisas foram conduzidas buscando compreender o papel do tipo de parto, condições pré-natal e pós-natal na gênese da doença, realizados, sobretudo, nos países desenvolvidos (**Quadro 2.1**).

CNATTINGIUS et al. (1995a), em estudo caso-controle realizado na Suécia, com 98 casos de LMA em crianças nascidas no período de 1973 a 1989, examinaram os fatores de risco para leucemia durante o pré-natal e para o período neonatal. Com cinco controles pareados para cada caso, os autores detectaram fatores de risco tanto relacionados à mãe quanto à criança: idade materna menor que 20 anos de idade (*odds ratio* [OR] = 2,5); presença de hipertensão (OR=2,4); cesariana (OR=2,5); tabagismo durante a gestação (OR=2,4); paridade (OR=3,6); presença de icterícia fisiológica (OR=2,5); tratamento com fototerapia (OR=7,5) e com incubadora (OR=3,5). Porém, quando as análises foram ajustadas para presença de síndrome de Down, os fatores de risco relativos à criança perderam a significância estatística.

Em 2006, estudo caso-controle desenvolvido nos Estados Unidos (PODVIN et al., 2006), com indivíduos menores de 20 anos de idade diagnosticados com leucemia os pesquisadores avaliaram fatores de risco associados às características da criança ao nascimento e da mãe. Foram observados riscos para peso ao nascer superior a 4000g (OR=1,4); presença de icterícia fisiológica (OR=1,5); e síndrome de Down (OR=31,3). Para fatores ligados à mãe da criança foram observados riscos para idade da mãe maior que 35anos (OR=1,5); histórico de mortes fetais anteriores (OR=1,5); e duas ou mais gestações anteriores (OR=1,5)

No Brasil, estudo caso-controle multicêntrico conduzido por POMBO-DE-OLIVEIRA e KOIFMAN (2006) com crianças na faixa etária de 0 a 21 meses de idade, os pesquisadores concluíram que a utilização de hormônios durante a gravidez pela mãe estava associada ao risco de leucemia (OR=8,76), bem como o uso de dipirona (OR=1,45), metronidazol (OR=1,72) e quinolonas (OR=2,25).

Quadro 2.1 - Estudos realizados sobre cesariana, condições pré-natal e pós-natal e LLA, 1988-2019

Referência (Autor)	Ano	Tipo de estudo	Local	População	Referências
Hatley et al.	1988	Caso-controle	Inglaterra	1665 crianças	Hartley AL, Birch JM, McKinney PA, Blair V, Teare MD, Carrette J, Mann JR, Stiller CA, Draper GJ, Johnston HE, Cartwright RA, Waterhouse JAH. The Inter-Regional Epidemiological Study of Childhood Cancer (IRESCC): past medical history in children with cancer. <i>Journal of Epidemiology and Community Health</i> 1988; 42: 235-242.
Kaye et al.	1991	Caso-controle	Estados Unidos	1673 crianças	Kaye SA, Robison LL, Smithson WA, et al. Maternal reproductive history and birth characteristics in childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Cancer</i> . 1991;68(6): 1351-1355.
Zack et al.	1991	Caso-controle	Suécia	2466 crianças	Zack M, Adami HO, Ericson A. Maternal and Perinatal Risk Factors for Childhood Leukemia. <i>Cancer Res</i> . 1991;51(14):3696-3701.
Cnattingius et al.	1995	Caso-controle	Suécia	588 crianças	Cnattingius S, Zack M, Ekblom A, Gunnarskog J, Linet M, Adami HO. Prenatal and neonatal risk factors for childhood myeloid leukemia. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> 1995; 4(5):441-445.
Cnattingius et al.	1995	Caso-controle	Suécia	3678 crianças	Cnattingius S, Zack MM, Ekblom A, Gunnarskog J, Kreuger A, Linet M, Adami HO. Prenatal and neonatal risk factors for childhood lymphatic leukemia. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 1995;87(12):908-914.
Roman et al.	1997	Caso-controle	Inglaterra	531 crianças	Roman E, Ansell P, Bull D. Leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children and young adults: are prenatal and neonatal factors important determinants of disease? <i>Br J Cancer</i> . 1997;76(3):406-415.
McKinney et al.	1999	Caso-controle	Escócia	432 crianças	McKinney PA, Juszcak E, Findlay E, Smith K, Thomson CS. Pre- and perinatal risk factors for childhood leukaemia and other malignancies: a Scottish case control study. <i>British Journal of Cancer</i> 1999;80(11):1844-1851.
Schüz et al.	1999	Caso-controle	Alemanha	4946 crianças	Schüz J, Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. <i>Int J Epidemiol</i> . 1999; 28(4):631-639.
Reynolds et al.	2002	Caso-controle	Estados Unidos	5184 crianças	Reynolds P, Behren JV, Elkin EP. Birth Characteristics and Leukemia in Young Children. <i>American Journal of Epidemiology</i> 2002; 155(7):603-613.

Continua...

Quadro 2.1 (Continuação) - Estudos realizados sobre cesariana, condições pré-natal e pós-natal e LLA, 1988-2019

Referência (Autor)	Ano	Tipo de estudo	Local	População	Referências
Naumburg et al.	2002	Caso-controle	Suécia	1156 crianças	Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S, et al. Supplementary oxygen and risk of childhood lymphatic leukaemia. <i>Acta Paediatr.</i> 2002;91(12):1328-1333.
Podvin et al.	2006	Caso-controle	Estados Unidos	6545 crianças	Podvin D, Kuehn C, Mueller BA, Williams M. Maternal and birth characteristics in relation to childhood leukaemia. <i>Paediatr Perinat Epidemiol</i> 2006; 20(4):312-322.
Schüz et al.	2007	Caso-controle	Alemanha	3924 crianças	Schüz J, Wehkopf T, Kaatsch P. Medication use during pregnancy and the risk of childhood cancer in the off spring. <i>Eur J Pediatr</i> 2007; 166: 433-441.
Macarthur et al.	2008	Caso-controle	Canadá	798 crianças	Macarthur AC, McBride ML, Spinelli JJ, Tamaro S, Gallagher RP, Theriault GP. Risk of Childhood leukemia associated with vaccination, infection, and medication use in childhood. <i>Am J Epidemiol</i> 2008;167(5):598-606.
Johnson et al.	2008	Caso-coorte	Estados Unidos	9445 crianças	Johnson KJ, Soler JT, Puumala SE, Ross JA, Spector LG. Parental and infant characteristics and childhood leukemia in Minnesota. <i>BMC Pediatr</i> 2008; 8(7):1-10.
Feller et al.	2010	Caso-controle	Suíça	3775 crianças	Feller M, Adam M, Zwahlen M, Brazzola P, Niggli F, Kuehni C; Swiss Pediatric Oncology Group (SPOG); Swiss National Cohort (SNC). Family Characteristics as Risk Factors for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Population-Based Case-Control Study. <i>PLoS One.</i> 2010 Oct 4;5(10): 1-7.
Castro-Jiménez & Orozco-Vargas	2011	Caso-controle	Colômbia	170 crianças	Castro-Jiménez MA, Orozco-Vargas LC. Parental exposure to carcinogens and risk for childhood acute lymphoblastic leukemia, Colombia, 2000-2005. <i>Prev Chronic Dis</i> 2011;8(5):1-14.
Ferreira et al.	2012	Caso-controle	Brasil	1360 crianças	Ferreira JD, Couto AC, Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S. Pregnancy, maternal tobacco smoking, and early age leukemia in Brazil. <i>Front Oncol</i> 2012;2(151):1-9.
Francis et al.	2014	Caso-controle	Estados Unidos	1802 crianças	Francis SS, Selvin S, Metayer C, Wallace AD, Crouse V, Morre TB, Wiemels JL, Buffler PA. Mode of delivery and risk of childhood leukemia. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> 2014; 23(5):876-881.

Continua...

Quadro 2.1 (Continuação) - Estudos realizados sobre cesariana, condições pré-natal e pós-natal e LLA, 1988-2019

Referência (Autor)	Ano	Tipo de estudo	Local	População	Referências
Monen et al.	2014	Coorte	Suécia, Dinamarca e Finlândia	882907 crianças	Momen NC, Olsen J, Gissler M, Cnattingius S, Li J. Delivery by caesarean section and childhood cancer: a nationwide follow-up study in three countries. BJOG 2014; 121:1343-1350.
Bhattacharya et al.	2014	Caso-controle	Escócia	880 crianças	Bhattacharya S, Beasley M, Pang D, Macfarlane GJ. Maternal and perinatal risk factors for childhood cancer: record linkage study. BMJ Open 2014; 4: e003656. doi:10.1136/bmjopen-2013-00365
Ajrouche et al.	2015	Caso-controle	França	1840 crianças	Ajrouche R, Rudant J, Orsi L, et al. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and indicators of early immune stimulation: the Estelle study (SFCE). Br J Cancer. 2015; 112(6):1017-1026.
Sevelsted et al.	2015	Coorte	Suécia	1900000 crianças	Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. Pediatrics 2015;135(1): 92-98.
Crump et al.	2015	Coorte	Suécia	3569333 crianças	Crump C, Sundquist J, Sieh W, Winkleby MA, Sundquist K. Perinatal and familial risk factors for acute lymphoblastic leukemia in a Swedish National cohort. Cancer 2015;121(7):1040-1047.
Paltiel et al.	2015	Coorte (Pooled)	Austrália, Dinamarca, Estados Unidos, Israel, Noruega e Reino Unido	112781 crianças	Paltiel O, Tikellis G, Linet M, Golding J, Lemeshow S, Phillips G, Lamb K, Stoltenberg C, Håberg SE, Strøm M, Granstrøm C, Northstone K, Klebanoff M, Ponsonby AL, Milne E, Pedersen M, Kogevinas M, Ha E, Dwyer T and behalf of the International Childhood Cancer Cohort Consortium. Birthweight and Childhood Cancer: Preliminary Findings from the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C). Paediatr Perinat Epidemiol 2015; 29(4):335–345.
Thomopoulos et al.	2016	Caso-controle	Grécia	2198 crianças	Thomopoulos TP, Skalkidou A, Dessypris N, Chrousos G, Karalexi MA, Karavasiliis TG, et al. Prelabor cesarean delivery and early-onset acute childhood leukemia risk. Eur J Cancer Prev 2016; 25(2):155-161.
Ezzat et al.	2016	Caso-controle	Egito	650 crianças	Ezzat S, Rashed WM, Salem S, Dorak MT, El-Daly M, Abdel-Hamid M, Sidhom I, El-Hadad A, Loffredo C. Environmental, maternal, and reproductive risk factors for childhood acute lymphoblastic leukemia in Egypt: a case-control study. BMC Cancer. 2016; 16:662. DOI 10.1186/s12885-016-2689-z.

Continua...

Quadro 2.1 (Conclusão) - Estudos realizados sobre cesariana, condições pré-natal e pós-natal e LLA, 1988-2019

Referência (Autor)	Ano	Tipo de estudo	Local	População	Referências
Kristensen et al.	2016	Coorte	Dinamarca	750569 crianças	Kristensen K, Henriksen L. Cesarean section and disease associated with immune function. J Allergy Clin Immunol 2016; 137(2): 587-590.
Marcotte et al.	2016	Caso-controle (Pooled)	Canadá, Costa Rica, Egito, França, Alemanha, Grécia, Itália, Nova Zelândia e Estados Unidos	33298 crianças	Marcotte EL, Thomopoulos TP, Infante-Rivard C, Clavel J, Petridou ET, Schüz J, Ezzat S, Dockerty JD, Metayer C, Magnani C, Scheurer ME, Mueller BA, Mora AM, Wesseling C, Skalkidou A, Rashed WM, Francis SS, Ajrouche R, Erdmann F, Orsi L, Spector LG. Caesarean delivery and risk of childhood leukaemia: a pooled analysis from the Childhood Leukemia International Consortium (CLIC). Lancet Haematol. 2016;3(4):176-185.
Wang et al.	2017	Caso-controle	Estado Unidos	24008 crianças	Wang R, Wiemels JL, Metayer C, Morimoto L, Francis SS, Kadan-Lottick N, DeWan AT, Zhang Y, Ma X. Cesarean Section and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Population-Based, Record-Linkage Study in California. Am J Epidemiol 2017;185(2):96–105.
Reis et al.	2017	Caso-coorte	Brasil	1360 crianças	Reis RS, Silva NP, Santos MO, Oliveira JFP, Thuler LCS, Camargo B, Pombo de Oliveira MS. Mother and children characteristics at birth and early age leukemia: a case-cohort population based -study. J Pediatr 2017; 93(6):610-618.
Marcotte et al.	2018	Caso-controle	Estados Unidos e Canadá	767 crianças	Marcotte EL, Richardson M, Roesler M, Spector LG. Cesarean delivery and risk of infant leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2018; 27(4):473-478
Greenbaum et al.	2018	Coorte	Israel	132 054 crianças	Greenbaum S, Sheiner E, Wainstock T, Segal I, Ben-Harush M, Sergienko R, Walfisch A. Cesarean Delivery and Childhood Malignancies: A Single-Center, Population-Based Cohort Study. J Pediatr 2018;197: 292-296.
Wang et al.	2019	Caso-controle	China	690 crianças	Wang Y, Gao P, Liang G, Zhang N, Wang C, Wang Y, Nie L, Lv X, Li W, Guo Q, Jiang X, Lu J. Maternal prenatal exposure to environmental factors and risk of childhood acute lymphocytic leukemia: A hospital-based case-control study in China. Cancer Epidemiology 2019; 58: 146–152

Em estudo caso-controle conduzido no Canadá (MACARTHUR et al., 2008), com crianças de 0 a 15 anos de idade e diagnosticadas com leucemia no período de 1990 a 1994, os autores avaliaram situações de condição pós-natal com potencial para influenciar o desenvolvimento de leucemia. Foram investigados vários fatores, como vacinação, infecções, uso de medicamentos e amamentação, entre outros. Como fator de risco foi identificado a ingestão de vitaminas (OR=1,66) e, como fator de proteção, o uso de medicação imunossupressora pela criança (OR=0,37).

Em estudo de coorte de nascimentos de 1976 a 2004 nos Estados Unidos, (JOHNSON et al., 2008), os autores observaram incremento de risco de LLA para o sexo masculino (*hazard ratio* [HR] = 1,31), raça branca (HR=2,33), escore de Apgar com nota ≤ 7 no primeiro minuto de vida (HR=1,30) e cesariana (HR=1,03). Para LMA, a variável cesariana apresentou proteção (HR=0,75).

Em revisão de literatura sobre os fatores de risco da leucemia infantil (WIEMELS, 2012) foram identificados como principais fatores de proteção a maior exposição a infecções em crianças que frequentaram creches e ordem de nascimento tardia. Por outro lado, os fatores mais proeminentes de risco foram a baixa exposição a infecções, crianças com defeitos congênitos, níveis mais baixos da interleucina 10 (IL-10) e citocina no momento do nascimento.

No Brasil, em estudo caso-controle de base hospitalar com crianças menores de 12 anos (FERREIRA et al., 2012) foram observados riscos de leucemia para antecedentes de exposição química materna durante a gestação (OR=1,36) e consumo de serviços de saúde durante a gestação (OR=1,27).

A associação entre cesariana e o risco de desenvolver leucemia foi examinada em estudo conduzido nos Estados Unidos (FRANCIS et al., 2014). Crianças nascidas por cesariana apresentaram risco de LLA (OR=1,22) e, ao analisar o grupo de crianças com idade entre 2 e 5,9 anos, a associação foi mais intensa (OR=1,44). Nesse grupo de menor idade examinou-se ainda a associação de cesariana e LLA em crianças hispânicas (OR=2,34) e não hispânicas (OR=1,14). Não houve associação entre cesariana e LMA (OR=0,96).

Na Dinamarca, estudo de coorte de nascimentos de 1977 a 2012 os autores identificaram tênue associação (1,17) entre cesariana e leucemia (SEVELSTED et al., 2015).

Em um outro estudo de coorte de abrangência nacional na Suécia, com nascidos de 1973 a 2008, com exclusão dos portadores de síndrome de Down, os autores investigaram a associação entre LLA e fatores de risco familiar e perinatal em crianças e adultos jovens. Foram encontradas associações com crescimento fetal elevado (*incidence rate ratio* [IRR] = 1,07), sexo masculino (IRR=1,20) e histórico familiar de primeiro grau de LLA (IRR=7,41). Não foram identificadas,

no entanto, associações para variáveis como gravidez múltipla, ordem de nascimento, idade dos pais, nível de escolaridade dos pais (CRUMP et al., 2015).

No consórcio constituído por coortes reunindo informações de nascimentos de 1959 a 2007 na Austrália, Dinamarca, Estados Unidos, Israel, Noruega e Reino Unido, os pesquisadores investigaram a associação entre alto peso ao nascer e câncer infantil, particularmente leucemia. Os resultados revelaram que crianças com peso igual ou maior que 4,0 kg no nascimento tiveram uma HR=1,25 de desenvolver LLA (PALTIEL et al., 2015).

Em um outro consórcio formado pelo agrupamento de 13 estudos de casos controles no mundo, foi investigada a associação entre cesariana e LLA. Os resultados mostraram associação positiva com LLA e todos os tipos de cesariana (OR=1,06), com risco mais alto para cesariana eletiva e LLA (OR=1,23). Não houve associação entre cesariana e LMA (MARCOTTE et al., 2016).

Um estudo de caso-controle de base populacional realizado nos Estados Unidos (WANG et. al., 2017) não detectou associação de LLA com cesarianas, porém, para cesariana eletiva, a associação foi positiva (OR=1,17).

Um novo estudo de caso-controle realizado nos Estados Unidos e Canadá (MARCOTTE et al., 2018) utilizou como fonte de informações dados obtidos em hospitais e entrevistas para investigar o risco associado entre LLA e cesariana. A condição de cesariana foi examinada com trabalho de parto ou de emergência. Os resultados revelaram risco de (OR =1,52) para a associação entre cesariana geral (ausente estratificação) e LLA, ao estratificar por tipo de cesariana, na categoria ausente trabalho de parto detectou (OR=1,41) e para emergência (OR=1,99). Os resultados com o uso dos dados de registros médicos revelaram risco de (OR=1,89) para a associação entre cesariana geral (ausente estratificação e LLA), para cesariana ausente trabalho de parto detectou (OR=2,04) e para emergência (OR=1,80).

A associação da exposição materna durante o período pré-natal a fatores ambientais com LLA na infância foi examinada por meio de estudo de caso controle de base hospitalar na China (WANG et al., 2019). Foram encontrados riscos acima de 2,0 para LLA na condição de parto cesáreo.

2.1 INCIDÊNCIA E TENDÊNCIA TEMPORAL DA LEUCEMIA INFANTIL

LLA é o câncer infantil mais comum no mundo, com exceção da África Sub-Saariana, onde a incidência de LLA é substancialmente menor do que em outros países (WARD et al., 2019). Em 2012, foi estimado mais de 350 000 novos casos de leucemias no mundo (**Figura 2.1**).

A incidência de LLA foi expressiva em homens de países com alto índice de desenvolvimento humano (IDH) na América Central e do Sul e em outras regiões de IDH bastante elevado da Oceania e Europa (MIRANDA-FILHO et al., 2018). A LLA possui dois picos de incidência em relação à idade, o primeiro entre 0 e 4 anos de idade e o segundo em torno dos 75 anos de idade (MIRANDA-FILHO et al., 2018).

Globalmente, as taxas de incidências possuem grandes variações para as leucemias linfoides, consequência das diferenças de exposições ambientais, ocupacionais e dos estilos de vidas das populações (LINET et al., 2016).

Em relação às taxas de incidência mundial para LLA, na faixa etária de 0-19 anos, no período de 2003-2007, temos: a maior taxa de incidência para os hispânicos brancos nos Estados Unidos com 50,2/1 milhão de pessoas anos e a menor taxa de incidência em Uganda com 6,9/1 milhão de pessoas (LINET et al., 2016).

Considerando as taxas de incidência de LLA por região de localização, globalmente, as áreas foram divididas em América Central e do Sul, Europa Ocidental, Norte da Europa, Europa Oriental, Ásia Ocidental e Oceania. Os registros de maiores incidências de LLA nos seguintes países: a) América Central e do Sul, o Equador com 48,3/1 milhão de pessoas anos; b) Europa Ocidental, a Itália 40/1 milhão de pessoas anos; c) Norte da Europa, a Finlândia 42,8/1 milhão de pessoas anos; d) Europa Oriental, a Bulgária 39,2/1 milhão de pessoas anos; e) Ásia ocidental, a Turquia com 37,6/1 milhão de pessoas anos; para a Ásia ocidental Singapura 41,1/ milhão de pessoas anos. Na África, o Egito com 24/1 milhão de pessoas anos. Na Oceania com a Austrália 39,9 pessoas/ano (LINET et al., 2016).

A tendência de incidência da leucemia linfóide aumentou consistentemente entre 1993-1997 entre os hispânicos brancos dos EUA e na Austrália, Brasil, Equador, França, Eslováquia e Israel (LINET et al., 2016).

No Brasil, no período de 2003-2007, a taxa de incidência foi 29,9/ 1 milhão de pessoas na faixa etária entre 0-19 (LINET et al., 2016).

Os picos de incidência máxima para leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras crianças de idades entre 2 e 3 anos, com a melhora do status socioeconômico em muitos países do mundo (LINET et al., 2016).

Figura 2.1 - Incidência de leucemia no mundo

Figure 1: National leukaemia incidence rates, based on quintiles of age-standardised (world) incidence rates, both sexes combined (A) and national ranking of leukaemia in terms of new cases compared with other common cancers, both sexes combined (B)

Fonte: MIRANDA-FILHO et al. 2018

Em estudo na Costa Rica liderado por ERDMANN et al. (2018), os autores detectaram para o período compreendido entre 2000 a 2014, 2396 casos em crianças entre 0-14 anos, com a taxa de câncer de 140/1 milhão de pessoas anos – as leucemias representaram 40,5% do total. A incidência foi de 46,9/1 milhão de pessoas anos para as leucemias linfóides.

Um estudo conduzido por NAKATA et al. (2018) para as taxas de incidência de câncer infantil no Japão e Inglaterra observou, entre 1993 a 2010, 5192 novos casos no Japão e 21295 novos casos na Inglaterra. Especificamente para LLA, o Japão apresentou (IRR = 0,8; 0,7-0,8),

Um estudo realizado por MARCOS-GRAGERA et al. (2017) na Espanha detectou que as leucemias linfoblásticas representavam 72% de todos os casos das leucemias, com uma incidência de 31,1/1 milhão por pessoas anos, em que 34,5/1 milhão pessoas anos são meninos e 27,6/1 milhão de pessoas ano são meninas. Há uma alta incidência na faixa etária entre 1 a 4 anos de idade: 64,7/1 milhão pessoa ano.

Na Nova Zelândia, um levantamento realizado por BALLANTINE et al. (2017) detectou que 60,1% dos novos casos foram de LLA, os meninos representaram a incidência de 50,3/1 milhão pessoas anos enquanto as meninas representaram 31,4/1 milhão pessoas anos.

Na Áustria, 5.424 casos de câncer ocorreram em crianças e adolescentes diagnosticados entre 1994 a 2011. Destes, 31% dos casos novos foram leucemias, as quais também foram responsáveis por 25% das mortes na infância causadas por câncer no país (KARIM-KOS et. al., 2016). Em El Salvador, cerca de 180 crianças são diagnosticadas com câncer por ano. Para LLA na infância, o país tem uma média de sobrevida sem a doença de $56,3 \pm 4,5\%$ (ROSSELL et al., 2015).

Na China, o estudo realizado por ZHENG et al. (2015) identificou as leucemias com a incidência de 35,6/1 milhão pessoas anos, sendo o principal tipo de câncer entre as crianças.

Nos Estados Unidos, estimativas de WARD et al. 2014, apontaram 2670 novos casos de LLA em crianças, constituindo cerca de 26% do total de câncer diagnosticado desde o nascimento até os 14 anos.

Um estudo realizado no México por PÉREZ-SALDIVAR et al. (2011) detectou uma incidência alta para LLA 77,7 /1 milhão por pessoas anos na faixa etária de 1 a 4 anos de idade.

Um estudo conduzido por MEJÍA-ARANGURÉ et al. (2005) no período de 1996-2000, para os países do México e El Salvador, detectou a incidência para LLA em crianças de 0 a 14 anos no México foi de 44,9/1 milhão pessoas anos e para El Salvador em crianças de 0 a 11 anos, foi de 34,2/1 milhão de pessoas anos. No período do estudo, 375 crianças foram diagnosticadas com leucemias em El Salvador; destes, 80,5% foram LLA. No México, 238 crianças foram detectadas com leucemias, sendo 79,6% do total com LLA.

Em um estudo conduzido para estimar as taxas de câncer infantil em países de baixa renda (HOWARD et al., 2008), a incidência média de leucemia em crianças com menos de 15 anos de idade foi de 16,4/1 milhão de pessoas ano. A maior taxa de incidência para leucemia infantil entre países de baixa renda foi registrada no Paquistão, com 40,5/1 milhão de pessoas ano.

O INCA estimou em 2018, no Brasil, a ocorrência de 10.800 casos novos de leucemia para ambos os sexos: 5.940 no sexo masculino e 4.860 no feminino (INCA, 2018). A incidência

de LLA no Brasil, de 1997 a 2004, em crianças de 0 a 14 anos, com base em 16 registros de câncer populacional, foi 53,3/1 milhão pessoas ano. O pico de incidência para os ambos sexos foi aos 3 anos de idade. A menor incidência foi registrada em Aracaju com 24,8/1 milhão pessoa ano e a maior em Manaus, com 76,8/1 milhão pessoa ano (REIS et al., 2011).

No município de São Paulo, no período de 1997 a 2013, entre menores de 14 anos de idade, foram detectados 2.028 novos casos de leucemia (SILVA, 2019). A taxa de incidência foi de 49,8/1 milhão pessoas ano, a leucemia linfoblástica aguda foi o principal subtipo e a frequência foi maior entre meninos na faixa etária de 0 a 4 anos. Segundo Silva (2019), no período desse estudo, a taxa de incidência de leucemia na infância em São Paulo foi decrescente (APC= -2,7%).

2.2 CLASSIFICAÇÃO DAS LLA

A classificação do tipo de leucemia é realizada durante o diagnóstico, para o qual o médico solicita amostras de células do sangue periférico e da medula óssea para obter a confirmação da doença. Então, são realizadas as análises de morfologia das células, imunofenotipagem, padrões citogenéticos e de rearranjos dos genes (REIS 2015).

Segundo Ladines-Castro et al. (2016), o consenso que daria origem à classificação Franco-Americano-Britânica (FAB) ocorreu em 1976 e baseou-se no diâmetro celular, forma de nuclear, número e aparência dos nucléolos e no aspecto do citoplasma subdividindo-se em três grupos L1, L2 e L3 (**Figura 2.2**). Aliado a essas características deve ser utilizada a confirmação por imunofenotipagem (PUI e EVANS, 1998). O teste de imunofenotipagem determina o fenótipo celular, indicando a linhagem, estágio de diferenciação e maturação (OLIVEIRA et al., 2004). A análise do fenótipo celular é relevante para a subclassificação da linhagem como precursora de células B ou T (PILERI et al. 1999).

Figura 2.2 - Classificação morfológicas das leucemias linfoblásticas pelo FAB

FAB classification of lymphoblastic leukaemia
L1	Lymphoblastic leukaemia with homogeneous structure													
	<p><i>Frequency:</i></p> <p>Between 25% and 30% of cases in adults, and 85% of cases in children.</p> <p><i>Morphology:</i></p> <p>Blasts are homogeneous, nucleus is regular, chromatin is homogeneous, small or no nucleoli, scanty cytoplasm, and mild to moderate basophilia.</p>	<p><i>Immunophenotype</i></p> <table><tr><td>B:</td><td>T:</td></tr><tr><td>• CD19</td><td>• CD3</td></tr><tr><td>• CD22</td><td>• CD7</td></tr><tr><td>• CD79a</td><td>• CD5</td></tr><tr><td>• CD10</td><td>• CD2</td></tr><tr><td>• CD20</td><td>• CD4</td></tr><tr><td colspan="2">• Cytoplasmic or superficial immunoglobulin</td></tr></table>	B:	T:	• CD19	• CD3	• CD22	• CD7	• CD79a	• CD5	• CD10	• CD2	• CD20	• CD4	• Cytoplasmic or superficial immunoglobulin
B:	T:														
• CD19	• CD3														
• CD22	• CD7														
• CD79a	• CD5														
• CD10	• CD2														
• CD20	• CD4														
• Cytoplasmic or superficial immunoglobulin
L2	Lymphoblastic leukaemia with varied structure													
	<p><i>Frequency:</i></p> <p>Accounts for 70% of cases in adults, and 14% in children.</p> <p><i>Morphology:</i></p> <p>Nucleus is irregular, heterogeneous chromatin structure, large nucleoli.</p>	<p><i>Immunophenotype</i></p> <table><tr><td>B:</td><td>T:</td></tr><tr><td>• CD19</td><td>• CD3</td></tr><tr><td>• CD22</td><td>• CD7</td></tr><tr><td>• CD79a</td><td>• CD5</td></tr><tr><td>• CD10</td><td>• CD2</td></tr><tr><td>• CD20</td><td>• CD4</td></tr><tr><td colspan="2">• Cytoplasmic or superficial immunoglobulin</td></tr></table>	B:	T:	• CD19	• CD3	• CD22	• CD7	• CD79a	• CD5	• CD10	• CD2	• CD20	• CD4	• Cytoplasmic or superficial immunoglobulin
B:	T:														
• CD19	• CD3														
• CD22	• CD7														
• CD79a	• CD5														
• CD10	• CD2														
• CD20	• CD4														
• Cytoplasmic or superficial immunoglobulin
L3	Burkitt's leukaemia													
	<p><i>Frequency:</i></p> <p>Rare subtype, accounting for less than 1% to 2% of cases.</p> <p><i>Morphology:</i></p> <p>Large blasts, prominent nucleoli, stippled homogeneous chromatin structure, abundant cytoplasm, abundant cytoplasmic vacuolation (bubble type) covering the nucleus.</p>	<p><i>Immunophenotype</i></p> <table><tr><td>B:</td><td>T:</td></tr><tr><td>• CD19</td><td>• CD3</td></tr><tr><td>• CD22</td><td>• CD7</td></tr><tr><td>• CD79a</td><td>• CD5</td></tr><tr><td>• CD10</td><td>• CD2</td></tr><tr><td>• CD20</td><td>• CD4</td></tr><tr><td colspan="2">• Cytoplasmic or superficial immunoglobulin</td></tr></table>	B:	T:	• CD19	• CD3	• CD22	• CD7	• CD79a	• CD5	• CD10	• CD2	• CD20	• CD4	• Cytoplasmic or superficial immunoglobulin
B:	T:														
• CD19	• CD3														
• CD22	• CD7														
• CD79a	• CD5														
• CD10	• CD2														
• CD20	• CD4														
• Cytoplasmic or superficial immunoglobulin															

Fonte: LADINES-CASTRO et al. (2016)

Em relação à origem, as LLAs do tipo B são definidas pela expressão de no mínimo dois antígenos: CD19 ou CD 22 e CD79a cit (BENE et al. 1995). O estágio de diferenciação celular também pode implicar em outra subdivisão: pró B, B comum, pré B e B madura de acordo a classificação da OMS ou em B-I, B-II, BIII, B-IV segundo o European Group for the Immunological Classification of Leukemias (EGIL) (BENE 2005). Aproximadamente 85% dos casos de LLA em crianças são do tipo precursor de células B, sendo 75% dos casos crianças menores de seis anos (SWERDLOW et al. 2008)

As LLAs do tipo T são definidas pela expressão citoplasmática ou de membrana CD3 (BENE et al. 1995). A classificação é proposta de acordo a diferenciação tímica normal e as

células são subdivididas em: pró-T (T-I), pré-T (T-II), T cortical (T-III) e T madura (T-IV) segundo o EGIL (BENE et al. 1995).

Uma revisão da classificação foi realizada nos últimos anos. Segundo Arber et al. (2016), esse trabalho reflete um consenso sobre a classificação da doença, na posição de hematologistas, hematopatologistas, oncologistas e geneticistas. A incorporação de informações baseadas em clínica, prognósticos, morfologia, imunofenotípicos e genéticos posteriores à última revisão, o resumo para as leucemias agudas é apresentada **no Quadro 2.2**, abaixo.

Quadro 2.2: Classificação de leucemias agudas de acordo OMS (2016)

	Leucemias agudas de linhagens ambíguas	Leucemias linfoblásticas B	Leucemias linfoblásticas T
1	Leucemia indiferenciada aguda	Leucemia linfoblástica B NOS	Entidade provisória: Leucemia linfoblástica precursora de células T precoces
2	Leucemia aguda com fenótipo misto (MPAL) com t(9; 22) (q34.1; q11.2); BCR-ABL1	Leucemia linfoblástica B com anormalidades genéticas recorrentes	Entidade provisória: leucemia linfoblástica de células natural killer (NK)
3	MPAL com t (v; 11q23,3); KMT2A rearranjado	Leucemia linfoblástica B com t (9; 22) (q34.1; q11.2); BCR-ABL1	
4	MPAL, B/ NOS	Leucemia linfoblástica B / linfoma com t (v; 11q23.3); rearranjo de KMT2A	
5	MPAL, T/ NOS	Leucemia linfoblástica B com t (12; 21) (p13.2; q22.1); ETV6-RUNX1	
6		Leucemia linfoblástica B com hiperdiploidia	
7		Leucemia linfoblástica B com hipodiploidia	
8		Leucemia linfoblástica B / linfoma com t (5; 14) (q31.1; q32.3) IL3-IGH	
9		Leucemia linfoblástica B com t (1; 19) (q23; p13.3); TCF3-PBX1	
10		Entidade provisória: leucemia linfoblástica B, tipo BCR-ABL1	
11		Entidade provisória: leucemia linfoblástica B com IAMP2	

Fonte: ARBER et al. (2016)

2.3 CESARIANA E LLA

Mecanismos relacionados ao nascimento por parto natural podem programar o desenvolvimento de condições imunológicas, bioquímicas e metabólicas do recém-nascido com repercussões na infância e também na vida adulta (HYDE et al., 2012). O parto natural inicia trajetórias fisiológicas cruciais e a ausência destes estímulos na condição de cesariana podem ter implicações na saúde futura (HYDE et al., 2012). Por hipótese, doenças relacionadas ao sistema imunológico são programadas no início da vida, resultado de interações complexas entre genes e ambiente (SEVELSTED et al., 2015). Essa programação é influenciada por uma série de fatores, como, por exemplo, o aumento dos níveis hormonais na mãe e na criança devido à "resposta ao estresse" do parto natural (HYDE et al., 2012).

Hyde et al. (2012) realizou uma ampla revisão sobre as implicações do nascimento por cesariana, que apresenta diversos dados e observações sobre estudos que relatam as diferenças identificadas nos neonatos de acordo o tipo de nascimento e as repercussões na vida e saúde dos bebês. De acordo com a pesquisa, o parto vaginal produz uma resposta de estresse na mãe e no bebê, evidenciadas pelos níveis plasmáticos de hormônios, como as catecolaminas e o cortisol, significativamente aumentados no recém-nascido (HYDE et al., 2012). A concentração de cortisol aumenta na circulação fetal vários dias antes do início do trabalho de parto, provavelmente devido ao aumento da produção das glândulas supra-renais em maturação. Durante a passagem do bebê pelo canal vaginal, ocorre aumento acentuado nos níveis de cortisol, indicativo de uma resposta positiva ao estresse fetal (HYDE et al., 2012).

O aumento das catecolaminas plasmáticas fetais em resposta à compressão e à oclusão do cordão umbilical durante a passagem pelo canal vaginal aumenta a concentração de adrenalina no feto em dez vezes, dado os impactos fisiológicos desses hormônios o aumento na concentração, que possui efeitos a curto e longo prazos (HYDE et al., 2012).

Porém, após cesariana sem trabalho de parto, as concentrações de adrenalina no plasma podem ser até quatro vezes menor e os níveis de noradrenalina seis níveis mais baixos em neonatos em comparação com o parto vaginal (HYDE et al., 2012).

As catecolaminas durante o parto vaginal desempenham papel importante na modulação da resposta imune do recém-nascido. As células imunes têm receptores para vários hormônios do estresse, incluindo o cortisol e as catecolaminas, indicando que esses hormônios são importantes para desempenhar e parte importante da mudança da função do sistema imunológico.

De acordo com GITAU et al. (2001), a indução hormonal devido ao estresse no feto é inferior em crianças nascidas por cesariana, o que pode afetar a maturação imunológica.

Biomarcadores analisados no sangue de crianças nascidas por cesariana apresentaram componentes em concentrações distintas de crianças nascidas de parto natural, como menor número de leucócitos, neutrófilos, monócitos e células NK (*natural killer*) no sangue do cordão umbilical (THILAGANATHAN et al., 1994; NIKISCHIN et al., 1997).

Recém-nascidos por cesariana possuem níveis de citocinas e interleucinas reduzidos no momento do nascimento, mas apresentaram, mais tarde, desenvolvimento de alergias e predisposições atópicas (SELVELSTED et al., 2015). A associação entre alergia e desenvolvimento posterior de leucemia infantil induz à hipótese de etiologia compartilhada por ambas as doenças no início da vida (MACARTHUR, 2008). A IL-10 é um regulador chave na modulação da duração, intensidade da resposta imune e níveis baixos deste marcador biológico no nascimento parecem associados ao desenvolvimento de leucemia na infância (CHANG et al., 2011).

A hipótese proposta por Hyde et al. (2012) é de que a resposta ao estresse no nascimento é um mecanismo fundamental, pois estimula a diferenciação de vários tipos de células e modula o organismo do bebê, preparando-o para a vida extra-uterina e para a saúde e bem-estar a longo prazo. Na ausência do ambiente hormonal criado pelo trabalho de parto e/ou pelo processo mecânico do parto vaginal, a maturação dessas células é alterada, levando a um aumento da suscetibilidade a um considerável número de doenças no futuro, incluindo asma, diabetes tipo 1 e talvez e maior propensão à adiposidade e à doença hepática gordurosa

O nascimento por cesariana difere daquele por parto natural, além dos efeitos fisiológicos sobre o recém-nascido descritos, outros diversos fatores podem ser mencionados, como o uso de anestésicos e antibióticos, e o próprio ambiente hospitalar (SEVELSTED et al., 2015). A rotina de uso profilático de antibióticos nas grávidas a serem submetidas a procedimento cirúrgico, visando reduzir infecções pós-parto induz alterações no microbioma do recém-nascido (SEVELSTED et al., 2015). O impacto dos antibióticos no período pré-natal está associado com a colonização tardia do corpo do recém-nascido por alguns microrganismos e o potencial desenvolvimento de doenças (MUNYAKA et al., 2014). Por outro lado, o canal vaginal expõe a criança a um microbioma rico e complexo, bastante distinto do experimentado por crianças nascidas via cesariana. (ADLERBERTH et al., 2006; DOMINGUEZ-BELLO et al., 2010). A diversidade na composição do microbioma tem sido associada com algumas doenças como asma, alergia, inflamação e diabetes mellitus tipo 2 (SEVELSTED et al., 2015).

Microbioma é uma condição onipresente no corpo humano, constituída por populações distintas de microorganismos abrangendo fungos, vírus e bactérias, sendo este último grupo dominante. Estas populações de microorganismos são localizadas na cavidade bucal, estômago superior e inferior, intestino, trato urinário e órgãos genitais. À medida que pesquisas são realizadas e resultados divulgados, torna-se mais robusta a hipótese de que o microbioma desempenha importante papel na dinâmica de saúde dos indivíduos (PAUL et al., 2015). Em recente revisão de literatura, foram compiladas investigações sobre a influência da dieta e do microbioma intestinal sobre a modulação epigenética no câncer e outras doenças (PAUL et al., 2015). Alterações no microbioma intestinal foram associadas a morbididades, como: síndrome do intestino irritável, síndrome da fadiga crônica, Doença de Crohn, diabetes mellitus tipo 1, autismo, artrite reumatoide, Alzheimer, obesidade, ateroscleore, além de alguns tipos de câncer, como gástrico, coloretal, fígado, pulmão, mama, ovário e endométrio.

2.4 CONDIÇÕES PRÉ-NATAL E LLA

São condições pré-natal: as exposições que o pai da criança esteve submetido antes da concepção; exposições que a mãe sofreu antes e durante a gestação; bem como aquelas experimentadas pelo feto durante a gestação. As condições pré-natal exercem papel relevante na causalidade da leucemia aguda infantil. Por exemplo, exposições a agentes cancerígenos pela mãe e pelo feto durante a gravidez são situações críticas para o desenvolvimento de leucemia aguda na infância (GREAVES, 1997).

A gênese da leucemia infantil pode ser explicada pelo fato de que a exposição a uma ou diversas condições pré-natal implica alterações do gene MLL no feto, comumente observadas em pacientes com leucemia, podendo ocorrer deleções ou duplicações (GREAVES, 1997). De acordo com esta concepção, as exposições que ocorrem ainda no útero a fatores de risco para a leucemogênese atuam por meio da inibição da função de um grupo de enzimas denominado topoisomerasas, imprescindíveis nas atividades celulares que abrangem a replicação, transcrição e recombinação do DNA (GREAVES, 1997).

Evidências sugerem que determinadas condições pré-natal, como o consumo de álcool e o hábito de fumar maconha pela mãe, exposição ao benzeno ou gasolina durante a gestação, perda fetal anterior e exposição parental a pesticidas podem contribuir para a leucemogênese (GREAVES, 1997).

2.5 CONDIÇÕES PÓS-NATAL E LLA

As condições pós-natais que são todas as exposições que ocorrem após do parto. Estudos assinalam que excesso de higiene seria um dos fatores responsáveis pelo aumento da prevalência de doenças relacionadas à alergia nos países ocidentais. Suspeita-se também que um processo análogo ocorreria na leucemia infantil, pois estudos detectaram associação entre alergia e desenvolvimento posterior de leucemia (ADLERBERTH et al., 2006). Essas observações alinham-se com a proposta de GREAVES (2002), de que exposições ambientais precocemente na infância podem contribuir para a ocorrência de leucemia infantil.

3 JUSTIFICATIVA

No Brasil, questões relacionadas ao estilo de vida da mulher e seu contexto social, incluindo o acompanhamento médico disponível durante a gravidez, são fatores associados às práticas obstétricas que determinam o tipo de parto (MARTINS-COSTA et al., 2002).

A indicação precisa e adequada de cesariana deveria restringir-se aos casos em que os riscos deste procedimento cirúrgico fossem menos relevantes que os benefícios. Além dos potenciais efeitos sobre a saúde do recém-nascido, mulheres submetidas à cesariana apresentam maior morbidade e mortalidade quando comparadas àquelas cujos partos foram pela via vaginal (MARTINS-COSTA et al., 2002).

São poucas as pesquisas que avaliaram a associação entre cesariana e LLA no Brasil, bem como aquelas que investigaram fatores pré-natal e pós-natal associados com LLA.

De acordo com a revisão realizada, a contribuição dos fatores relacionados à cesariana, fatores pré-natal e pós-natal na etiologia da LLA não está completamente estabelecida. Portanto, avançar o conhecimento nesta temática foi a justificativa principal para realização deste estudo.

A leucemia é a principal manifestação neoplásica na infância, com impacto significativo não apenas para a criança e suas famílias, mas também para a sociedade, decorrente do alto custo do tratamento e de suas repercussões a longo prazo para a saúde, portanto, conhecer possíveis fatores de risco da doenças é fundamental.

4 OBJETIVO DO ESTUDO

Investigar se o nascimento por cesariana, bem como condições pré-natal e pós-natal representam riscos para o desenvolvimento de leucemia linfoblástica aguda (LLA).

5 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo é um subprojeto da pesquisa “Campos magnéticos de 60hz e leucemia linfocítica aguda em crianças do estado de São Paulo” (WÜNSCH-FILHO et al., 2011).

O delineamento estudo caso-controle de base populacional foi realizado com crianças com idade igual ou menores que 10 anos, nascidas no Estado de São Paulo, diagnosticadas com leucemia linfoblástica aguda (LLA) entre janeiro de 2003 e fevereiro de 2009 em oito hospitais do Estado de São Paulo. Na capital, os hospitais incluídos foram: Hospital Infantil Darcy Vargas, Hospital Santa Marcelina, Instituto de Oncologia Pediátrica (IOP) da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI) do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Santa Casa de São Paulo. No interior do estado, participaram do estudo o Hospital Amaral Carvalho de Jaú, o Hospital de Câncer de Barretos e o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Os controles foram recrutados em cidades do Estado de São Paulo, onde as crianças-caso haviam nascido.

5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE CASOS E CONTROLES

Foram incluídos casos e controles nascidos a partir de 01 de julho de 1999 e que residiam no Estado de São Paulo à época da entrevista há pelo menos um ano. Foram excluídos casos e controles com história pregressa de leucemia ou outros tumores malignos.

5.2 DEFINIÇÃO E SELEÇÃO DE CASOS

Os casos selecionados foram os de crianças diagnosticadas com LLA tipos B e T. Adotou-se como base para a definição de caso o diagnóstico médico, considerando-se quadro clínico, resultado de hemograma, imunofenotipagem.

A seleção dos casos ocorreu nos cinco centros clínicos da cidade de São Paulo e nos três hospitais de cidades do interior do Estado de São Paulo, citados anteriormente.

5.3 DEFINIÇÃO E SELEÇÃO DE CONTROLES

Os controles selecionados foram crianças do mesmo sexo, faixa etária e nascidas nas cidades de nascimento dos casos. A seleção de controles foi feita por meio do banco de dados das Declarações de Nascidos Vivos (DNV), gerenciado pela Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados de São Paulo (Fundação SEADE). Uma lista com vinte potenciais controles por caso com os seus respectivos domicílios foi elaborada a partir da base dos DNV. Dessa lista, foram selecionados quatro controles por sorteio para os pesquisadores de campo conduzirem as entrevistas. Entretanto, quando o endereço não constava na DNV ou o Código de Endereçamento Postal (CEP) não foi localizado, o potencial controle foi excluído. Quando quatro controles eram entrevistados para determinado caso, a procura por controles era encerrada. Nas circunstâncias em que a busca dos quatro controles selecionados tivesse sido esgotada e controles necessários não tivessem sido localizados, ou a mãe, pai, ou responsável não tivessem aceitado a participação do estudo, o entrevistador de campo solicitava ao coordenador do trabalho de campo outros controles do banco de reserva da lista de 20 controles. Os entrevistadores de campo receberam orientação para buscar os endereços na ordenação estabelecida pelo coordenador do trabalho de campo.

Os controles foram emparelhados por sexo, data de nascimento da criança e cidade de nascimento da criança. Em relação à data de nascimento, considerou-se um intervalo de um ano para mais ou para menos em relação à idade do caso para a escolha de controles cujos casos-índices possuíam quatro anos ou mais no momento da entrevista. Para os casos-índices com menos de quatro anos, elegeu-se intervalo de 25% da idade, segundo critérios utilizados em estudo realizado no Japão (KABUTO et al., 2006). A seleção foi realizada também segundo a cidade de nascimento e, na indisponibilidade de controles na mesma cidade de nascimento do caso, foram selecionados controles em cidades adjacentes.

Foram incluídos casos e controles nascidos a partir de 01 de julho de 1999 e que residiam no Estado de São Paulo à época da entrevista há pelo menos um ano. Foram excluídos casos e controles com história pregressa de leucemia ou outros tumores malignos.

5.4 COLETA DE DADOS

O levantamento de informações para esta pesquisa foi realizado por meio de entrevistas com questionário estruturado (ANEXO I). As entrevistas foram realizadas preferencialmente com as mães ou, na ausência desta, com o pai ou outro responsável, no período entre fevereiro de 2006 a março de 2009. As entrevistas com os responsáveis pelas crianças-casos foram conduzidas no hospital por um membro da equipe clínica, as entrevistas com os responsáveis pelas crianças-controles foram realizadas pelos entrevistadores de campo durante a visita domiciliar. Nas entrevistas dos controles, foram utilizados questionários idênticos aos utilizados nos casos. Os entrevistadores de campo receberam orientação para buscar os endereços na ordenação estabelecida pelo coordenador do trabalho de campo.

Foram realizadas, reuniões com os responsáveis pela pesquisa nos hospitais e com os entrevistadores de campo para esclarecimentos e padronização das orientações em relação ao preenchimento do questionário e à condução das entrevistas.

Especificamente para este estudo, foram necessários dados adicionais, os quais não haviam sido obtidos nas entrevistas. São dados disponíveis nas DNV cujo banco é parte do Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos (SINASC) do Ministério da Saúde. Para tanto, foram contatadas as instituições oficiais governamentais responsáveis pela guarda do banco de DNV: Secretaria da Saúde do Município de São Paulo e Ministério da Saúde. Um questionário específico foi elaborado para coletar essas informações (ANEXO II). As informações levantadas foram: tipo de parto, peso da criança ao nascer, número de consultas de pré-natal, duração da gestação, tipo de gravidez, estado civil da mãe, escolaridade da mãe. Vale ressaltar que os dados das DNV em âmbito nacional estão disponíveis a partir de 1999 e, para o município de São Paulo, desde 2001.

As bases do SINASC gerenciadas pela Coordenação de Epidemiologia e Informação (CEInfo), da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo, apresentavam as informações por ano e cada ano constituía uma base diferente elaborada na extensão “*comma-separated values*” (.csv), que são arquivos de dados separados por vírgulas e que podem ser utilizados em planilhas ou banco de dados. O acesso às bases foi realizado presencialmente na CEInfo e a coleta foi realizada individualmente para cada criança. Posteriormente, essas bases foram transformadas para o padrão do programa *Microsoft Excel*® 1997, possibilitando a busca de casos e controles na planilha. Nesse procedimento, cada criança recebeu um identificador

numérico exclusivo, designada variável de identificação geral (ID_geral), a qual foi utilizada para o pareamento das informações.

Em relação às bases do SINASC gerenciadas pela Coordenação Geral de Informações e Análises Epidemiológicas (CGIAE), do Ministério da Saúde, as informações para esse estudo foram apresentadas e disponibilizadas, em um banco geral organizadas no programa *Microsoft Excel*® 1997. A obtenção de informação nas bases do Ministério da Saúde foi realizada via online, e a coleta realizada individualmente para cada criança. Como o sigilo sobre os sujeitos do banco é preconizado para resguardar a confidencialidade dos dados em transferências *online*, fez-se necessário o uso de programas de criptografia de alto desempenho. Adotou-se o programa de criptografia *VeraCrypt*, *software* de livre acesso para criptografia de *programas da Microsoft Windows*® em arquivos e discos de computador.

O *linkage* probabilístico foi realizado por meio do programa *Link Plus* (CDC, Atlanta, Geórgia, USA), um *software* para pareamento de dados desenvolvido pela divisão de câncer do *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos da América. Nesse processo de *linkage* foram utilizadas as informações sobre a data de nascimento da criança, nome da mãe e cidade de ocorrência do nascimento. Por fim, cada criança recebeu um identificador numérico exclusivo. No **Quadro 5.1** estão descritas as principais diferenças dos bancos de dados.

Quadro 5.1 - Principais diferenças nas bases de dados do SINASC na Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo e no Ministério da Saúde

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO PAULO	MINISTÉRIO DA SAÚDE
Dados de 2001 a 2007	Dados de 1999 a 2007
Melhor qualidade dos dados, porém não conectados em rede	Qualidade dos dados inferior, porém, conectados em rede
Ausência do nome da criança	Ausência do nome da criança
Problemas identificação do nome da mãe	Problemas identificação do nome da mãe
Presença de variáveis para o estudo	Ausência de variáveis para o estudo

5.5 ORGANIZAÇÃO E CONSISTÊNCIA DOS BANCOS DE DADOS

O banco de dados com as informações obtidas nas entrevistas com os responsáveis pelos casos foi construído considerando a autonomia de cada centro clínico, em referência à entrada e alteração de dados. Para tanto, a plataforma de domínio público *PostGree SQL Server* foi utilizada para armazenar, manter e gerenciar as informações coletadas.

Os dados obtidos por entrevistas das crianças-casos foram incluídos no sistema de informação por um membro do grupo clínico de cada hospital e enviados *online* via *Internet* para o servidor do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo e gerenciadas pelo Grupo de Pesquisas Epidemiológicas em Câncer (GPEC). Os pesquisadores tinham acesso ao sistema personalizado por meio de um *login* e senha de segurança e, em cada hospital, os pesquisadores tinham acesso aos dados de seus próprios pacientes. As informações dos casos foram organizadas em banco de dados *Access 2000*[®]. A consistência dos dados era avaliada pelo GPEC, de forma metódica e contínua, especialmente a verificação de campos não preenchidos ou com preenchimento incorreto, conforme critérios pré-definidos pelos grupos clínicos. Foi mantido contato permanente com os grupos clínicos para esclarecimento de dúvidas.

Os dados das entrevistas das crianças-controles foram inseridos no banco de dados eletrônico em *Access 2000*, por um membro do GPEC. As informações adicionais que foram levantadas via DNV na Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo estavam disponíveis de 2001 até 2007. Entretanto, os nomes das crianças não estavam listados na declaração, o que é essencial, pois permite maior grau de certeza de que a criança identificada na base é efetivamente aquela procurada. Tal fato implicou em maiores dificuldades para efetuar a busca nas DNV. Assim, foram definidos três critérios para aceitar as informações para cada sujeito do banco: data e local de nascimento da criança, e nome da mãe. No caso das crianças nascidas no município de São Paulo, verificou-se ainda o endereço de residência, o sexo e a idade da mãe no período do parto. No Brasil, o nome da mulher pode sofrer alterações devido ao estado civil, por isso, a partir de 2011, informações sobre o nome da criança e o nome do pai passaram a ser incluídas nas declarações de nascidos vivos, bem como outras informações relevantes para a identificação dos nascidos o número de cartão SUS da mãe e a idade dos pais.

Na coleta das informações nas bases do SINASC, algumas situações ambíguas foram observadas nos dados. Por exemplo, para uma mesma criança foram encontradas diferenças de nomes da mãe ao serem comparados distintos períodos. No nascimento da criança constavam como solteiras, mas, no diagnóstico, constavam como casadas (**Quadro 5.2**). Também foram observadas

situações nas quais na época do nascimento, o estado civil da mãe da criança identificada constava como casada e, no diagnóstico, como divorciada ou separada (**Quadro 5.2**). Ademais, erros de digitação também foram detectados. Portanto, foi necessário um trabalho de seleção bastante criterioso e realizado por meio de estratégias de busca pré-determinadas.

Quadro 5.2 - Criança 01, a mãe solteira no nascimento e casada no diagnóstico e criança 02, a mãe casada no nascimento e divorciada no diagnóstico

BANCO SINASC			BANCO DO ESTUDO	
Id	Nome da mãe	Nome da criança	Nome da mãe	Nome da criança
01	Maria Silva*	Ausente	Maria Van Den Berg*	Philipe Van Den Berg*
02	Maria Pereira Santos Silva	Ausente	Maria Pereira Santos*	Giovana Santos Silva*

* Nomes fictícios.

Inicialmente, foi utilizado filtro do ano em que a criança nasceu e, posteriormente, inseriu-se o comando “localizar segundo o nome da mãe”. Com essa lista de potenciais nomes de mulheres, foram aplicados os critérios para aceitar no estudo cada sujeito do banco, de acordo a avaliação da consistência.

Após a busca e a análise de consistência, as bases dos anos de 2001 a 2007 foram agrupadas. Para a Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, existia um dicionário de dados do SINASC (ANEXO IV), no entanto, foi preciso padronizar as variáveis das bases, pois uma mesma variável possuía diferentes denominações (**Quadro 5.3**). Assim, inicialmente, os nomes foram uniformizados e, a seguir, foi elaborado um glossário para normatização dos nomes.

Quadro 5.3 - Divergências na denominação da variável escolaridade da mãe no SINASC

Nome da Variável	Informação – Escolaridade	Descrição de como a Informação está Registrada
ESMAE	Informação por ano	Escolaridade, em anos de estudo concluídos: 1 – Nenhuma; 2 – 1 a 3 anos; 3 – 4 a 7 anos; 4 – 8 a 11 anos; 5 – 12 e mais; 9 – Ignorado.
ESMAE2010	Informação por ciclo	Escolaridade 2010. Valores: 0 – Sem escolaridade; 1 – Fundamental I (1ª a 4ª série); 2 – Fundamental II (5ª a 8ª série); 3 – Médio (antigo 2º Grau); 4 – Superior incompleto; 5 – Superior completo; 9 – Ignorado.
SERIESMAE	Informação incompleta	Série escolar da mãe. Valores de 1 a 8.

Além disso, as bases do SINASC possuíam diferenças de extensões e programas quando foram elaboradas, com informações diferentes de um ano para o outro, fator que impediu que elas fossem integradas de imediato.

As informações disponíveis no banco de dados do Ministério da Saúde eram 1999, período anterior ao registrado na Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo. Entretanto, foi necessário examinar a consistência dos dados, uma vez que foram os primeiros anos do SINASC e algumas informações estavam ausentes (estado civil da mãe, número de gestações e número de partos), além de alguns outros dados estarem divergentes.

As bases do SINASC, tanto da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo como do Ministério da Saúde, estavam na extensão “.csv” e foram convertidas para Microsoft Excel® 1997. O banco de dados adotado como referência foi aquele com as informações das entrevistas. Casos e controles presentes nesse banco também precisavam estar presentes em, ao menos, um dos bancos de dados do SINASC utilizados (Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo ou Ministério da Saúde). Observaram-se três situações: a) Dados das DNV de casos e controles consistentes apenas no banco de dados da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo; b) Dados das DNV de casos e controles consistentes no banco de dados do Ministério da Saúde; c) Dados das DNV de casos e controles consistentes nos dois bancos de dados.

A construção do banco de dados com informações sobre as variáveis de interesse do estudo foi feita em duas etapas. A primeira consistiu em unir o banco de dados da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo com o do Ministério da Saúde por meio do programa *Excel* 2003. A segunda etapa consistiu em agrupar esse novo banco gerado ao banco com informações obtidas por entrevistas. Essas fusões de bancos de dados foram realizadas por meio da variável identificação geral (ID_geral). O software estatístico utilizado para a fusão dos bancos foi o *R Studio*, programado de modo específico para se adequar às necessidades deste estudo. Por fim, o banco de dados foi migrado para o programa *Stata 14*, utilizando-se os procedimentos padrões de análise de dados.

5.6 TAMANHO DA AMOSTRA

Para o cálculo do tamanho amostral do estudo, estimou-se que 55% do total de partos no Estado de São Paulo entre 2004 e 2008 foram cesarianas, período de diagnóstico dos casos de LLA desta pesquisa (prevalência estimada com base nos dados da Fundação SEADE), adotou-se um erro alfa de 0,05, poder do estudo de 0,80 e uma relação de três controles para

cada caso e um odds ratio (OR) estimado de 1,7 (SCHLESSELMAN e STOLLEY, 1982). A estimativa do cálculo do tamanho da amostra para a análise de regressão logística não condicional foi realizada via o site do Laboratório de Epidemiologia e Estatística (IDPC, 2016) obtendo-se amostra estimada de 125 casos e 375 controles. Para a análise de regressão logística condicional, nos mesmos parâmetros a amostra estimada foi de 124 casos e 372 controles.

5.7 CASUÍSTICA DO ESTUDO

Inicialmente, foram selecionados 253 casos e 2625 controles. Os pais de 12 crianças-casos (4,7%) se recusaram a participar do estudo. Em relação aos controles, 1124 mudaram de residência, 623 estavam ausentes na ocasião das visitas e 198 endereços não foram encontrados. Das 680 crianças-controles localizadas, os pais de 82 crianças (12%) se recusaram a participar desse estudo. Portanto, nessa fase do estudo foram entrevistadas 839 crianças, 241 casos e 598 controles.

Em relação à base original, 115 crianças (casos e controles) não foram localizadas na base do SINASC. Adicionalmente, 132 crianças não preencheram os critérios de consistência estabelecidos.

A base de dados elaborada para a Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo compreendia 461 crianças, abrangendo 122 casos e 339 controles, nascidas a partir de 1999 no município de São Paulo. Nessa base de dados, foram localizadas 342 crianças do estudo, 70 casos e 272 controles provenientes do município de São Paulo (**Quadro 5.4**).

A base de dados elaborada para o Ministério da Saúde compreendia 839 crianças do estudo, 241 casos e 598 controles, nascidas no Estado de São Paulo (incluindo o município de São Paulo). Após o *linkage* e análise de consistência, 528 crianças foram localizadas para o estudo, 115 casos e 413 controles (**Quadro 5.4**).

No **Quadro 5.4** são apresentados os números das crianças, casos e controles, identificadas nas bases de dados do SINASC da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo e do Ministério da Saúde. Nesta fase, foram aceitas para o estudo 592 crianças, 133 casos e 459 controles.

O número de casos e controles inicialmente recrutados para o estudo e a casuística final após e exclusões e perdas, é mostrado no **Fluxograma 5.1**.

Quadro 5.4 - Casos e controles identificados nas bases do SINASC na Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo e no Ministério da Saúde

Crianças localizadas nas bases do SINASC	Casos	Controles	Total
Apenas na Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo	18	46	64
Apenas no Ministério da Saúde	63	187	250
Em Ambas	52	226	278
Total	133	459	592

Fluxograma 5.1 - Casos e controles não emparelhados

O projeto original de onde derivou a base de dados desta pesquisa foi um estudo caso-controle emparelhado. Assim considerando o banco de dados original, observou-se que para 30 casos não haviam sido encontrados controles e, portanto, não foi possível estabelecer os conjuntos de emparelhamento (**Tabela 5.1**).

Tabela 5.1 - Número de controles emparelhados por caso

Relação caso:controles*	Conjuntos de emparelhamento
1:1	04
1:2	13
1:3	20
1:4	62
1:5	04
Total	103

*30 casos da base original do estudo não tiveram controles emparelhados.

Outras 101 crianças que constavam como controles pareados a casos na base do estudo referência, perderam o emparelhamento original devido a não localização do caso nas bases do SINASC.

5.8 VARIÁVEIS DE ESTUDO

A variável dependente do estudo é a leucemia linfoblástica aguda (LLA). A variável independente principal do estudo é a ocorrência de cesariana, categorizada em sim ou não. Adicionalmente, outras covariáveis foram estudadas: sexo da criança; idade da criança no diagnóstico; presença de síndrome de Down, categorizada em sim ou não; escolaridade da mãe, categorizada em < 12 e ≥ 12 anos; raça, categorizada em branco e não branco (foi utilizado os dados de entrevista, ou seja, autodeclaração); duração da gestação em semanas, < 37 semanas e ≥ 37 semanas; peso ao nascer, categorizada em < 2500 g, entre 2500 e 2999g, 3000 e 3499, 3500 e 3999g, ≥ 4000 g e mais, (20 crianças foram excluídas dessa análise pois são gêmeas e não foi possível identificar o referido peso da criança caso ou controle incluído no estudo) ; número de consultas de pré-natal, categorizada em < 6 e ≥ 6 ; idade da mãe no nascimento da criança, categorizada em entre 14 a 19 anos, 20 a 34 anos, 35 e mais anos.

5.9 PLANO DE ANÁLISE

A análise descritiva das variáveis foi realizada mediante a distribuição de frequências absoluta e relativa para as variáveis categóricas; média e desvio-padrão para as variáveis contínuas, segundo o grupo de casos e controles.

Para avaliar as diferenças das variáveis qualitativas independentes nos grupos de casos e controles utilizou-se o teste de qui-quadrado e para as variáveis quantitativas que foram transformadas por categorização fez-se o uso do mesmo teste. Considerou-se que, para a hipótese nula do teste, os dois grupos (casos e controles) deveriam ser iguais ou, como hipótese alternativa, os dois grupos (casos e controles) ser diferentes. A hipótese nula foi rejeitada sempre que o valor crítico do teste fosse menor que 0,05 ($p < 0,05$).

As análises estatísticas foram realizadas usando o pacote estatístico *Stata 14.0* (*Stata Corporation*, College Station, Texas). Foram realizadas dois tipos de análises de regressão logística, condicional e não condicional.

Tradicionalmente, a regressão logística condicional tem sido utilizada na análise de estudos caso-controle pareados (BRESLOW e DAY, 1978; COSTANZA, 1995). Entretanto, o uso da regressão logística não condicional na análise de dados de estudos caso-controle pareados tem sido proposta recentemente (PEARCE, 2016; KUO et al., 2018). De acordo com esses autores, a análise de regressão logística não condicional pode controlar os fatores pareados sem perder validade e com aumento de precisão (PEARCE, 2016; KUO et al., 2018).

Para verificar a associação das variáveis independentes com LLA foi realizada análise univariada para dados pareados e não pareados. Para a análise de múltiplos fatores (ajustada), foram incluídas nos dois tipos de modelos regressão logística condicional e não condicional as variáveis com valor de $p < 0,20$ no modelo bivariado ou que eram importantes do ponto de vista clínico-epidemiológico. Para o critério de ordem das variáveis para entrar no modelo múltiplo foi definido a partir do p-valor do teste qui-quadrado, segundo o maior valor de p. Para a modelagem, foi utilizada a abordagem passo a passo “*stepwise*” com seleção “*forward*”.

O modelo múltiplo foi composto por variáveis que tinham categorias com p-valor $< 0,05$, como variáveis estatisticamente significativas associadas aos desfechos. As variáveis que não foram significativas, mas que ajustaram a *Odds Ratio* (OR) de outras variáveis independentes por pelo menos 10%, foram mantidas como variáveis de controle. A medida de associação utilizada foi o OR, calculando-se os respectivos intervalos de 95% de confiança (BRESLOW e DAY, 1980).

Para a observação da variação dos riscos para cada uma das análises de regressão logística múltipla não condicional e condicional foram elaborados três modelos:

Modelo 1: Idade da criança, escolaridade da mãe, sexo, idade da mãe.

Modelo 2: Idade da criança, escolaridade da mãe, sexo, idade da mãe, raça, número de consultas.

Modelo 3: Idade da criança, escolaridade da mãe, sexo, idade da mãe, raça, número de consultas, peso ao nascer, duração da gestação.

5.10 ASPECTOS ÉTICOS NA CONDUÇÃO DA PESQUISA

Esse estudo utilizou a base de dados oriunda das pesquisas sobre leucemias na infância conduzidas pelo Grupo de Pesquisa em Epidemiologia do Câncer (GPEC) da FSP/USP com o apoio de pesquisadores de centros clínicos no estado de São Paulo (PELISSARI, 2009a; PELISSARI et al, 2009b; KHEIFETS et al., 2010; WÜNSCH-FILHO et al., 2011; MAIA et al., 2012; MAIA e WÜNSCH-FILHO, 2013; MAIA, 2014; KARALEXI et al., 2017, AMOON et al., 2018, ORSI et al., 2018). Tais pesquisas foram anteriormente aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Faculdade de Saúde Pública (FSP) da Universidade de São Paulo (USP), na sua 1ª/06 Sessão Ordinária, realizada em 08/02/2006, incluindo a aprovação dos comitês de ética dos hospitais de origem dos casos.

Para a utilização dos bancos de dados das pesquisas referidas acima (ANEXO I), bem como para as informações das DNV da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo e Ministério da Saúde (ANEXO II), o trabalho foi analisado e aprovado pelo CEP da FSP da USP, na sua 7ª sessão ordinária, realizada em 21/10/2016. O estudo também foi aprovado pelo CEP da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. A pesquisa encontra-se registrada sob o número CAEE 57283016.7.0000.5421 e respectivo parecer número 1.811.326.

O termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelos pais e responsáveis das crianças participantes das pesquisas em etapas anteriores encontra-se incluído no Anexo III.

6 RESULTADOS

6.1 ANÁLISES DESCRITIVA E UNIVARIADA

A casuística final do estudo comporta 133 casos e 459 controles. A idade média das crianças foi de 3,8 anos de idade (desvio padrão 1,6; idade mínima 1 dia e idade máxima 8 anos). A idade média da mãe no nascimento da criança foi de 26,8 anos de idade (desvio-padrão 6,5; idade mínima 14 anos e idade máxima 45 anos). O peso ao nascer médio foi de 3.150,9 gramas (desvio-padrão 492,7; peso mínimo 920g e peso máximo 4.830g) (**Tabela 6.1**).

As entrevistas para (94,74%) dos casos foi realizada com mãe, (2,26%) com o pai e (3,01%) por outros membros da família. Em relação aos controles (79,08%) das entrevistas foram realizadas com a mãe, (6,54%) com o pai, e (14,38%) foram realizadas por outras pessoas (**Tabela 6.1**).

Tabela 6.1 - Número e proporção de casos e controles de acordo a pessoa entrevistada, Estado de São Paulo, 2006-2009

	Casos		Controles		Valor de p*
	n	%	N	%	
Pessoa entrevistada					< 0.001
Mãe	126	94,74	363	79,08	
Pai	3	2,26	30	6,54	
Outra	4	3,01	66	14,38	

*Teste de Qui-quadrado para comparação dos grupos casos e controles.

A maioria dos casos (63,91%) teve registro de local do nascimento na capital do estado de São Paulo, dado similar (61,00%) ao observado entre os controles (**Tabela 6.2**).

Em relação aos hospitais participantes do estudo, nos quais ocorreram o diagnóstico e tratamento das crianças-caso, (78,20%) estavam localizados na capital (**Tabela 6.2**).

Entre os casos, observou-se maior proporção de casos do sexo masculino, entretanto, nos controles foi observado o inverso, maior proporção do sexo feminino (**Tabela 6.2**).

Crianças da raça branca representaram a maioria tanto entre os casos como entre os controles (**Tabela 6.2**).

Mais de 90% dos casos (no diagnóstico) e mais de 80% dos controles (na entrevista) tinham até 5 anos de idade (**Tabela 6.2**).

A maioria das mães dos casos referiu até 11 anos de estudos concluídos (86,50%). Também entre as mães dos controles essa categoria de anos de estudos concluídos foi predominante (76,90%) (**Tabela 6.2**). A faixa etária de 20 a 30 anos foi predominante entre as mães no momento do nascimento de crianças casos e controles (**Tabela 6.2**).

Tabela 6.2 - Características sociodemográficas de casos e controles, Estado de São Paulo, 1999-2008

Variável	Casos		Controles		Valor de p*
	N	%	n	%	
Local de Nascimento					0,544
São Paulo	85	63,91	280	61,00	
Interior	48	36,09	179	39,00	
Hospital					
Hospital Instituto de Oncologia Pediátrica	24	18,05	-		
Hospital das Clínicas de São Paulo	23	17,29	-		
Hospital Infantil Darcy Vargas	20	15,04	-		
Hospital Santa Marcelina	20	15,04	-		
Santa Casa de Misericórdia de São Paulo	17	12,78	-		
Hospital Amaral Carvalho	13	9,77	-		
Hospital do Câncer de Barretos	9	6,77	-		
Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto	7	5,26	-		
Sexo					0,185
Feminino	60	45,11	237	51,63	
Masculino	73	54,89	222	48,37	
Raça					0,247
Branços	81	60,90	305	66,45	
Não brancos	52	39,10	154	33,55	
Idade da criança					0,001
0-2	42	31,58	97	21,13	
3-5	82	61,65	280	61,00	
6-8	9	6,77	82	17,87	
Escolaridade da mãe					0,008
Anos de estudos concluídos até 11 anos	115	86,50	353	76,90	
Anos de estudos concluídos 12 anos ou mais	14	10,50	95	20,70	
Ignorado	4	3,00	11	2,40	
Idade da mãe no nascimento da criança					0,574
< 20 anos	21	15,80	58	12,60	
Entre 20 e 34 anos	91	68,40	305	66,40	
≥35 anos	15	11,30	62	13,50	
Ignorado	6	4,5	34	7,5	

*Teste de Qui-quadrado para comparação dos grupos casos e controles.

As mães das crianças casos que realizaram seis ou mais consultas no pré-natal representaram a maioria (69,92%). Proporção similar do número de consultas pré-natal foi

observada entre os controles (**Tabela 6.3**). A proporção de síndrome de Down foi mais alta entre os casos (**Tabela 6.3**).

Tabela 6.3 - Características pré-natal de casos e controles, Estado de São Paulo, 1999-2008

Variável	Casos		Controles		Valor de p*
	n	%	N	%	
Número de consulta					0,867
≤ 6 consultas	39	29,33	129	28,10	
>6 consultas	93	69,92	319	69,50	
Ignorado	1	0,75	11	2,40	
Semana de gestação					0,400
<37 semanas gestação	7	5,26	34	7,41	
≥37semanas gestação	124	93,23	421	91,72	
Ignorado	2	1,50	4	0,87	
Presença de síndrome de Down					0,005
Não	121	90,98	448	97,60	
Sim	5	3,76	3	0,65	
Ignorado	7	5,26	8	1,74	

*Teste de Qui-quadrado para comparação dos grupos casos e controles.

A categoria com maior proporção de crianças para peso ao nascer foi entre 3000 e 3499 g, tanto para casos como controles, a menor proporção foi a categoria maior ou igual a 4000 gramas (**Tabela 6.4**).

Tabela 6.4 - Características pós-natal de casos e controles, Estado de São Paulo, 1999-2008

Variável	Casos		Controles		Valor de p*
	n	%	N	%	
Peso ao nascer					0,394
<2500 g	4	3,01	33	7,19	
Entre 2500 e 2999	35	26,32	109	23,75	
Entre 3000 e 3499	54	40,60	204	44,44	
Entre 3500 e 3999	28	21,05	82	17,86	
≥ 4000	4	3,01	15	3,27	
Ignorado	8	6,02	16	3,49	

*Teste de Qui-quadrado para comparação dos grupos casos e controles.

A proporção de casos que nasceram por cesariana foi de 54,89%. Proporção similar foi observada entre os controles (**Tabela 6.5**).

Tabela 6.5 - Características ao nascimento de casos e controles, Estado de São Paulo, 1999-2008

Variável	Casos		Controles		Valor de p*
	n	%	N	%	
Tipo de parto					0,856
Não cesariana	60	45,11	203	44,23	
Cesariana	73	54,89	256	55,77	

6.2 ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA NÃO CONDICIONAL

Foram selecionadas para a análise múltipla logística as variáveis que apresentaram $p < 0,20$ pelo qui-quadrado e por critérios clínico-epidemiológico. Foram inseridas no modelo múltiplo na seguinte ordem: **Modelo 1:** Idade da criança, escolaridade da mãe, sexo, idade da mãe. **Modelo 2:** Além das variáveis do Modelo 1, as variáveis raça e número de consultas. **Modelo 3:** Todas variáveis anteriores, mais peso ao nascer e duração da gestação.

A variável tipo de parto foi a primeira a ser incluída nos modelos, pois é a variável independente principal do estudo. As outras variáveis tiveram como critério de entrada no modelo de regressão múltipla a ordem do menor valor de p e importância epidemiológica de acordo a literatura.

Na análise de regressão logística múltipla não condicional, após ajuste, o tipo de parto na categoria cesariana apresentou-se como fator de risco discreto nos três modelos, sem significância estatística (**Tabela 6.6**).

A escolaridade da mãe na categoria 12 anos ou mais de estudos foi fator de proteção para LLA na infância (**Tabela 6.6**).

A variável idade da criança no diagnóstico na categoria entre 6 a 8 anos foi fator de proteção em todos os modelos comparada à categoria <3 anos. Também a categoria entre 3 e 5 anos revelou proteção, embora sem significância estatística (**Tabela 6.6**).

Sexo masculino foi fator de risco nos três modelos propostos nesse estudo, porém sem significância estatística (**Tabela 6.6**).

Em relação à idade da mãe, tanto as categorias entre 20 e 34 anos quanto 35 anos ou mais, apresentaram proteção para LLA (**Tabela 6.6**).

A categoria não brancos foi fator de risco para LLA nos modelos 2 e 3 (**Tabela 6.6**).

Quanto ao número de consultas realizadas no pré-natal, a categoria seis ou mais consultas foi fator de proteção nos modelos 2 e 3 (**Tabela 6.6**).

Idade gestacional foi fator de proteção na categoria 37 e mais semanas no modelo 3 (**Tabela 6.6**).

Peso ao nascer da criança apresentou o maior risco na categoria entre 3.500 e 3.999, mas as demais categorias revelaram-se como fatores de risco para LLA na infância no modelo 3 sem significância estatística (**Tabela 6.6**).

Tabela 6.6 - Odds ratios ajustados de acordo com os Modelos 1, 2 e 3 para LLA. Análise de regressão logística não condicional. Estado de São Paulo, 1999-2008

Variável	Modelo 1 OR AJ*(IC 95%) ^π	Modelo 2 OR AJ*(IC 95%) ^π	Modelo 3 OR AJ*(IC95%) ^π
Tipo de parto			
Não cesariana	Referência	Referência	Referência
Cesariana	1,07 (0,70-1,64)	1,10 (0,71-1,70)	1,03 (0,65-1,61)
Idade da criança diagnóstico			
0-2	Referência	Referência	Referência
3-5	0,68 (0,43-1,09)	0,71 (0,44-1,14)	0,70 (0,43-1,15)
6-8	0,28 (0,13-0,64)	0,30 (0,13-0,67)	0,32 (0,14-0,72)
Escolaridade da mãe			
Anos de estudos concluídos 11 anos ou menos	Referência	Referência	Referência
Anos de estudos concluídos 12 anos ou mais	0,45 (0,24-0,87)	0,46 (0,24-0,89)	0,45 (0,23-0,90)
Sexo			
Feminino	Referência	Referência	Referência
Masculino	1,42 (0,94-2,15)	1,40 (0,92-2,13)	1,20 (0,77-1,86)
Idade da mãe no nascimento da criança			
<20	Referência	Referência	Referência
Entre 20 e 34 anos	0,94 (0,53-1,67)	0,97 (0,54-1,74)	1,06 (0,57-1,98)
≥35 anos	0,75 (0,33-1,67)	0,78 (0,35-1,78)	0,95 (0,41- 2,21)
Raça			
Branco	Referência	Referência	Referência
Não branco	-	1,14 (0,73-1,78)	1,17 (0,74-1,86)
Número de consultas			
< 6 consultas	Referência	Referência	Referência
≥ 6 consultas	-	0,97 (0,60-1,57)	0,94 (0,32-2,97)
Peso ao nascer			
Menor que 2500	Referência	Referência	Referência
Entre 2500 e 2999 g	-	-	2,71 (0,81- 9,07)
Entre 3000 e 3499 g	-	-	2,26 (0,68-7,50)
Entre 3500 e 3999 g	-	-	3,23 (0,93-11,18)
4000 g e mais	-	-	2,83 (0,53-15,00)
Idade gestacional			
< 37 semanas	Referência	Referência	Referência
≥ 37 semanas	-	-	0,97 (0,36-2,77)

Modelo 1: Idade da criança, escolaridade da mãe, sexo, idade da mãe.

Modelo 2: Idade da criança, escolaridade da mãe, sexo, idade da mãe, raça, número de consultas.

Modelo 3: Idade da criança, escolaridade da mãe, sexo, idade da mãe, raça, número de consultas, peso ao nascer, idade gestacional.

*Odds ratio ajustado.

^π Intervalo de 95% de confiança.

6.3 ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA CONDICIONAL

Nesta análise foram incluídos apenas casos e controles que formavam conjuntos de emparelhamento (**Tabela 5.1**), de acordo com o desenho do estudo original. Foram selecionadas para a análise múltipla logística condicional as variáveis que apresentaram $p < 0,20$ pelo qui-quadrado e por critérios clínico-epidemiológico. Para as análises de regressão logística condicional foram utilizados os mesmos modelos construídos para a regressão logística não condicional.

A variável cesariana revelou ténue risco para LLA nos três modelos (**Tabela 6.7**). A idade da criança no diagnóstico foi fator de proteção em todos os modelos com significância estatística, para as categorias entre 3 a 5 anos e na entre 6 a 8 anos (**Tabela 6.7**), acompanhando os resultados da análise não condicional, a divergência consistiu apenas para a ausência aqui de significância estatística na categoria entre 3 e 5 anos (**Tabela 6.6**).

A escolaridade da mãe na categoria 12 anos ou mais de estudos revelou resultados similares a análise de regressão logística não condicional, foi fator de proteção para LLA, porém, aqui, sem significância estatística (**Tabela 6.7**).

Em relação à idade da mãe as categorias entre 20 e 34 anos e 35 anos ou mais, na análise condicional, foram fatores de risco para LLA (**Tabela 6.7**). Divergindo em todos os modelos da análise não condicional, onde essas categorias de idade da mãe revelaram proteção.

Entre crianças não brancas observou-se risco LLA (**Tabela 6.7**) nos modelos dois e três, porém, sem significância estatística, similar ao encontrado na análise não condicional.

O número de consultas no pré-natal, categoria seis ou mais consultas, foi fator de proteção nos modelos 2 e 3, entretanto, sem significância estatística (**Tabela 6.7**). Os resultados são similares aos da análise não condicional.

Peso da criança ao nascer no modelo 3, na categoria entre 3.500 e 3.999g, revelou duas vezes mais risco de LLA do que a categoria referência, porém, sem significância estatística (**Tabela 6.7**).

Idade gestacional, categoria 37 semanas e mais, revelou risco para LLA, mas sem significância estatística.

Tabela 6.7 - Odds ratios ajustados de acordo com os Modelos 1, 2 e 3 para LLA. Análise de regressão logística condicional. Estado de São Paulo, 1999-2008

Variável	Modelo 1 OR AJ*(IC 95%) ^π	Modelo 2 OR AJ*(IC 95%) ^π	Modelo 3 OR AJ*(IC95%) ^π
Tipo de parto			
Não cesariana	Referência	Referência	Referência
Cesariana	1,07 (0,63-1,80)	1,18 (0,69-2,00)	1,16 (0,67-2,02)
Idade da criança diagnóstico			
0-2	Referência	Referência	Referência
3-5	0,06 (0,01-0,27)	0,07 (0,01-0,35)	0,07 (0,01-0,34)
6-8	0,00 (0,00-0,06)	0,00 (0,00-0,07)	0,00 (0,00-0,05)
Escolaridade da mãe			
Anos de estudos concluídos 11 anos ou menos	Referência	Referência	Referência
Anos de estudos concluídos 12 anos ou mais	0,50 (0,23-1,08)	0,56 (0,25-1,24)	0,52 (0,22-1,21)
Sexo			
Feminino	Referência	Referência	Referência
Masculino	-	-	-
Idade da mãe no nascimento da criança			
<20	Referência	Referência	Referência
Entre 20 e 34 anos	1,33 (0,66-2,68)	1,55 (0,74-3,24)	1,76 (0,81- 3,81)
≥35 anos	1,10 (0,41-2,93)	1,26 (0,46-3,41)	1,45 (0,52-4,04)
Raça			
Brancos	Referência	Referência	Referência
Não branco	-	1,36 (0,75-2,44)	1,55 (0,84-2,88)
Número de consultas			
< 6 consultas	Referência	Referência	Referência
≥ 6 consultas	-	0,66 (0,35-1,24)	0,63 (0,32-1,21)
Peso ao nascer			
Menor que 2500	Referência	Referência	Referência
Entre 2500 e 2999g	-	-	2,10 (0,52-8,47)
Entre 3000 e 3499g	-	-	1,33 (0,34-5,12)
Entre 3500 e 3999g	-	-	2,67 (0,65-10,8)
4000 g e mais	-	-	1,11 (0,13-9,29)
Idade gestacional			
< 37 semanas	Referência	Referência	Referência
≥ 37 semanas	-	-	1,19 (0,28-4,99)

Modelo 1: Idade da criança, escolaridade da mãe, idade da mãe.

Modelo 2: Idade da criança, escolaridade da mãe, idade da mãe, raça, número de consultas.

Modelo 3: Idade da criança, escolaridade da mãe, idade da mãe, raça, número de consultas, idade gestacional e peso ao nascer.

*Odds ratio ajustado.

^π Intervalo de 95% de confiança.

7 DISCUSSÃO

Esse é o primeiro estudo a examinar a relação entre cesariana e desenvolvimento de LLA em crianças no Estado de São Paulo, região que apresenta as maiores taxas de cesariana do País. Também, até onde foi possível obter informações, este é o primeiro estudo a buscar estabelecer essa associação com dados primários. Foram avaliadas individualmente 2208 Declarações de Nascidos Vivos, com revisão de todas DN após um ano, assegurando a confiabilidade e qualidade das informações. Além disso, foi explorado no estudo o uso de análises de regressão logística distintas, condicional e não condicional, para estudos caso-controle com dados emparelhados.

7.1 CESARIANA

O primeiro registro de investigação sobre a relação entre cesariana e LLA ocorreu na década de 80 (HARTLEY et al., 1988) e não foi detectada associação. A seguir, em estudo caso-controle (KAYE et al., 1991) foi detectada associação positiva entre cesariana e LLA (OR=1,42; IC95% 0,98-2,05). Entretanto, naquele período, não existiam modelos explicativos, com plausibilidade biológica, para a associação. Estudos de coorte, com expressivas amostragens (MOMEN et al., 2014; SEVELSTED et al., 2015; KRISTENSEN et al., 2016; GREENBAUM et al., 2018), e a efetivação de *pooled analysis* de estudos caso-controle (MARCOTTE et al., 2016) permitiram visualizar resultados consistentes. Explicações à luz de novos conhecimentos científicos, com ênfase em microbioma, programação no início da vida, epigenética, a atuação de hormônios e o papel do trabalho de parto fundamentaram os possíveis processos envolvidos na relação entre cesariana e leucemia na infância.

Nesse estudo, em todos os modelos elaborados com ajuste de variáveis, associações positivas foram detectadas entre cesariana e LLA. Embora os riscos observados tenham sido tênues e não estatisticamente significantes, considerando-se a alta prevalência de cesariana no Estado de São Paulo esses resultados exigem atenção devido ao potencial alto risco atribuível.

Os resultados aqui observados alinham-se com os de outros estudos caso-controle e coortes (KAYE et al., 1991; MCKINNEY et al., 1999; JOHNSON et al., 2008; AJROUCHE et al., 2015; EZZAT et al., 2016; REIS et al., 2017; GREENBAUM et al., 2018). Alguns estudos identificaram associação positiva entre cesariana e leucemias em geral (PODVIN et al.,

2006; MOMEN et al., 2014; SEVELSTED et al., 2015), outros ao estratificar por tipo de cesariana, de emergência ou eletiva (NAUMBURG et al., 2002; FRANCIS et al., 2014; KRISTENSEN et al., 2016; THOMOPOULOS et al., 2016; MARCOTTE et al., 2016; WANG et al., 2017; MARCOTTE et al., 2018). Por outro lado, resultados de algumas pesquisas divergem dos aqui observados (HARTLEY et al., 1988; ZACK et al., 1991; CNATTINGIUS et al., 1995b; REYNOLDS et al., 2002; SCHÜZ et al., 2007; CASTRO-JIMÉNEZ et al., 2011).

Alguns modelos explicativos têm sido propostos para a possível causalidade entre cesariana e LLA. De acordo com diversos autores, a LLA em crianças possui uma origem pré-natal (GREAVES et al., 1997; GREAVES, 1999; WIELMELS et al., 1999; HJALGRIM et al., 2002; BURJANIVOVA et al., 2006; MARSHALL et al., 2014). Inicialmente, ocorrendo no útero os eventos responsáveis pela primeira etapa de desenvolvimento da doença e, em uma segunda etapa, exposições diversas poderiam iniciar processos responsáveis por concretizar o desenvolvimento da doença (GREAVES, 2002). O envolvimento de múltiplos fatores explicaria como a exposição à cesariana influenciaria o processo de surgimento de LLA, esses fatores estão relacionados à microbiota, uso de antibióticos e ao estresse hormonal (GREENBAUM et al., 2018).

A forma de nascer pode influenciar o sistema imunológico de recém-nascidos por: i) variação da colonização do trato intestinal; ii) níveis diferentes de estresse adaptativo no início do nascimento; iii) alteração da regulação epigenética na expressão gênica (CHO e NORMAN, 2013). Em relação à colonização, argumenta-se que o nascimento, via parto normal, é etapa crítica para que o recém-nato entre em contato com a microbiota vaginal (ROMERO e KORZENIEWSKI, 2013). Estudos experimentais têm sido efetivados para reunir evidências sobre a influência do tipo de nascimento na composição da microbiota humana.

Na Finlândia, estudo conduzido com crianças de sete anos, identificou diferenças na quantidade de bactérias no intestino de crianças nascidas de parto vaginal *versus* cesariana, apontando desenvolvimento anormal da microbiota do intestino após cesariana, mesmo no período posterior à infância (SALMINEN et al., 2004).

Em coorte de nascimento conduzida na Dinamarca com 107 crianças nascidas de diferentes formas foram analisadas amostras fecais dos bebês com uma semana, um mês e um ano. As mães também foram entrevistadas. O estudo revelou que os neonatos nascidos de cesariana tiveram os padrões de colonização intestinal alterados, com influência do tipo de cesárea, demonstrando desarranjos na microbiota (STOKHOLM et al., 2016).

A compreensão da microbiota como determinante fundamental e regulador das respostas imunes ampliou a perspectiva sobre o estado de doença em humanos. A manutenção

ou restauração do diálogo do sistema imune-microbiota podem promover e/ou restaurar a saúde da humana (BELKAID e HAND, 2014).

O parto vaginal induz alterações no sistema imunológico do recém-nascido, que melhoram sua capacidade de resposta imune. Os hormônios que atuam no estresse natural do trabalho de parto estariam envolvidos nos estímulos ao sistema imunológico das crianças nascidas por parto natural, potencializando a proteção a doenças em relação a crianças nascidas por cesariana (BROWN et al., 2003). Entre as evidências biológicas, cita-se o estudo com neonatos nascidos de cesarianas eletivas, consequentemente, sem exposição ao estresse hormonal no trabalho de parto. Foram analisados os hormônios de estresse, como cortisol e noradrenalina e os pró inflamatórios citocinas, interleucina IL-6 e (IL)-1 β , com expressiva redução dos níveis de concentração; e o fator de necrose tumoral (TNF)- α , que revelou aumento (ZANARDO et al., 2006).

7.2 IDADE DA CRIANÇA

A LLA é o tipo de câncer mais comum na infância, principalmente, em crianças até os cinco anos (WARD et al., 2014), reforçando a hipótese de uma origem pré-natal da doença (GREAVES, 1997; WIEMELS et al., 1999; MARSHALL et al., 2014). *Pooled analyse* de estudos caso-controle com crianças da Alemanha, Canadá, Costa Rica, Egito, Estados Unidos, França, Grécia, Itália e Nova Zelândia identificou que 68% dos casos de LLA tinham até cinco anos de idade (MARCOTTE et al., 2016). No Brasil, em estudo com dados de 16 registros de câncer de base populacional foi observada maior incidência de casos de LLA em crianças de dois a três anos de idade (REIS et al., 2011). Destacam-se ainda no país, outros estudos que assinalam maior incidência de LLA em idades precoces, o que fortalece a hipótese de origem pré-natal da doença (POMBO-DE-OLIVEIRA et al., 2006; EMERENCIANO et al., 2007; REIS 2015; POMBO-DE- OLIVEIRA et al., 2016).

No presente estudo, a maioria dos casos (93,2%) possuía até cinco anos de idade no diagnóstico, resultado em consonância com a literatura científica. O avanço da idade foi fator de proteção para LLA.

7.3 IDADE DA MÃE

A literatura é controversa em relação à idade da mãe no nascimento da criança, com resultados assinalando tanto risco quanto proteção para LLA. Em estudo caso-controle na Dinamarca o papel da idade da mãe foi investigado no desenvolvimento de LLA. No grupo de crianças nos primeiros anos de vida, foi observado risco com as mães entre 30-34 anos. No grupo composto por crianças mais velhas, riscos foram detectados quando as mães tinham 35 ou mais anos (WESTERGAARD et al., 1997). Na Suíça, estudo revelou maior risco para mães com 35 ou mais anos de idade (FELLER et al., 2010). Também em coorte realizada na Suécia, maior risco de LLA foi detectado em mães na faixa etária de 35 anos ou mais (CRUMP et al., 2015). Estudos sobre a associação da idade dos pais e o risco de câncer em crianças detectaram, em relação à idade da mãe, que o avanço da idade é proporcional ao aumento do risco da doença, com incremento para cada cinco anos na idade (SERGENTANIS et al., 2015; WANG et al., 2017).

Em *pooled analysis* de estudos caso-controle não foram encontradas associações entre a idade materna e leucemias em geral ou LLA; exceto para LMA, em que o avanço da idade materna foi associado a estimativas pontuais de aumento do risco, particularmente na categoria de idade materna ≥ 40 anos (MARCOTTE et al., 2017).

Estudo caso-controle de base hospitalar realizado na Grécia revelou para a idade da mãe acima de 35 anos associação negativa com LLA na infância (KYRIAKOPOULOU et al., 2018). Análise de 16 estudos caso-controle, cinco deles aninhados, observou resultados heterogêneos para a idade materna: em 11 estudos caso-controle, excluindo os aninhados, o incremento a cada cinco anos foi de proteção e nos cinco estudos caso-controle aninhados o risco foi discreto. Utilizando dados agrupados de 15 estudos do total de 16, os autores notaram que o avanço da idade da mãe (incremento de cinco anos) foi proteção para LLA na infância, ressalta-se que ajustes adicionais por outras variáveis não alteraram essencialmente os valores (PETRIDOU et al., 2018).

Embora para a maioria das crianças desse estudo as informações estivessem em concordância, ocorreram situações de divergências para a idade da mãe entre as informações das entrevistas versus SINASC. Nas informações oriundas do SINASC, quando o nascimento da criança ocorreu próximo da data de aniversário da mãe observaram-se registros com idades diferentes, ora com diminuição ora com aumento da idade materna. Nesses casos de divergência, optou-se por utilizar as informações das entrevistas. A idade da mãe ≥ 35 anos

constituiu-se em proteção na análise de regressão logística não condicional. Resultado semelhante observado por Spector et al. (2007). O OR bruto para LLA na faixa de idade da mãe de 35 anos ou mais foi de proteção, entretanto, na análise ajustada riscos foram observados para as faixas de idade da mãe de 20-34 anos e de 35 ou mais anos. Em outras pesquisas, os autores também observaram que ao utilizarem diversas abordagens de análise, a variável idade da mãe comportava-se ora como de risco, ora como de proteção para LLA na infância (PETRIDOU et al., 2018; PANAGOPOULOU et al., 2019).

Os mecanismos biológicos que podem afetar o risco de leucemia infantil com o avanço da idade da mãe estariam relacionados à expressão gênica aberrante ou alterações no genoma. É conhecido o papel que os rearranjos dos MLL exercem na leucemia infantil, e a idade da mãe pode ter relevância no papel dessas mutações. Por outro lado, há o reconhecimento de que mães com idade avançada têm maior probabilidade de buscar a reprodução assistida, apontada como risco de câncer para a descendência. No presente estudo, todas as mães entrevistadas negaram o uso de tecnologia assistida para engravidar (dados não apresentados) (MARCOTTE et al., 2017).

Nos Estados Unidos, o relato do incremento do aumento da idade entre as mulheres para o início da primeira gestação a partir de 1980 é também citado como uma das possíveis justificativas pelo aumento de LLA na infância (MARCOTTE et al., 2017). A maioria das mães do presente estudo possuía idade abaixo de 35 anos. Entretanto, os processos biológicos que justificariam a associação entre LLA e pais jovens não estariam completamente claros, e podem estar relacionados à alta carga de mutações germinativa de filhos de pais jovens (MARCOTTE et al., 2017), o que poderia explicar o risco observado nesse estudo.

7.4 RAÇA DA CRIANÇA

Raça é uma característica que tem sido discutida como relevante para LLA na infância. A complexidade das questões sobre raça como variável abrange no seu conceito aspectos como percepção, genética e etnia. A raça é dependente de condições sociais e políticas na sua elaboração ou compreensão (ANJOS, 2013).

A prática convencional de utilizar entrevistadores/profissionais para responder pela raça do entrevistado/paciente tem o potencial de introduzir vieses importantes (HILL, 2002). Desta forma, a informação sobre raça sempre deve ser obtida por autodeclaração (ANJOS, 2013).

Ressalta-se ainda que as categorias para raça nesse estudo foram brancos e não brancos, reunindo nesta última categoria negros e pardos/mulatos. Para os negros têm sido reportada proteção para LLA, enquanto que a categoria pardos/mulatos/morenos tem sido associada a risco. Porém, no presente estudo, crianças declaradas negras foram minoria (dados não apresentados). A divisão binária em brancos e não brancos é pertinente à realidade brasileira, demonstrado por estudos de saúde e desigualdades sociais, que demonstraram que no Brasil os que se declaram com cor “preta” e “parda” estão próximos socialmente, quando comparados aos que se declaram brancos (ANJOS, 2013).

Raça, em suas diversas categorias, é relacionada a diferentes riscos de desenvolvimento de leucemias, por isso tem sido objeto de revisões, especialmente no que tange à LLA e seu prognóstico (SLUSKY et al., 2012; LIM et al., 2014; MERSHA e ABEBE, 2015; QUIROZ et al., 2019).

Nesse estudo, a variável estava presente no questionário das entrevistas, obtida por autodeclaração, e nas fichas de DN. As informações das duas fontes indicaram discordâncias, optou-se nessas situações por utilizar apenas os dados das entrevistas. Os resultados mostram riscos de LLA entre crianças não brancas, embora não estatisticamente significativos. Esses resultados estão no mesmo sentido dos obtidos por outros autores, que indicam maior risco de LLA em crianças hispânicas ou miscigenadas (PODVIN et al., 2006; OKSUZYAN et al., 2015; MARCOTTE et al., 2016; GIDDINGS et al., 2016; BARRINGTON-TRIMIS et al., 2017).

7.5 ESCOLARIDADE DA MÃE

A escolaridade da mãe pode ser um indicador relevante do status de saúde da criança (ZILL, 1996). Tem sido atribuída uma associação direta entre anos de estudos completos da mãe e os saberes, informações e comportamentos deletérios à saúde, bem como a habilidade de otimizar o uso de serviços de saúde (RAASCHOU-NIELSEN et al., 2004).

Os resultados desse estudo revelaram alta escolaridade da mãe (12 ou mais anos de estudo) como proteção para LLA na infância e corroboram observações de outras investigações (MCKINNEY et al., 1999, MILNE et al., 2010; GHOLAMI et al., 2013; KUMAR et al., 2014; LAU et al. 2014, RUDANT et al., 2015; WANG et al., 2017; ORSI et al., 2018). Estudos no Rio de Janeiro (COUTO et al., 2013), na Costa Rica (HYLAND et al., 2018) e na Indonésia

(SITARESMI et al., 2013) não observaram diferenças importantes entre casos e controles no tocante à escolaridade da mãe.

Na Dinamarca, foi observado que crianças nascidas em municípios de baixa renda tiveram risco significativamente aumentado de leucemia, sendo maior entre aqueles que receberam o diagnóstico antes dos cinco anos de idade (RAASCHOU-NIELSEN et al., 2004). Segundo os autores, a classe social individual e o status socioeconômico da área residencial no momento do diagnóstico não estavam associados ao risco de leucemia infantil, sugerindo que os fatores socioeconômicos ligados às características da comunidade, e não ao estilo de vida individual, estariam potencialmente vinculados ao risco de leucemia na infância e que esses fatores atuam precocemente na vida. Nesse aspecto, afirma-se que a probabilidade de contato com a natureza é profundamente influenciada por características socioeconômicas, étnicas, de idade e culturais, as quais estão relacionadas à saúde (HARTING et al., 2014).

Em revisão que incluiu 18 estudos da Austrália, Canadá, China, Escócia, Estados Unidos, França, Grécia e Nova Zelândia, concluiu pela associação positiva da leucemia infantil com menores níveis de escolaridade da mãe (POOLE et al., 2006).

Uma das principais hipóteses para o desenvolvimento de leucemia em crianças está relacionada ao papel das infecções. Assim, a baixa exposição a microrganismos nas sociedades modernas propiciaria maior risco de leucemia na infância. Esse déficit de experiência microbiana natural resulta em uma rede imune não modulada ou distorcida em crianças (GREAVES, 1997, 2018). O aumento dos casos de LLA na infância em sociedades desenvolvidas tem sido considerado um paradoxo do progresso, e a relação com a infecção seria inversa. A incompatibilidade entre adaptações evolutivas e estilos de vida modernos, com baixos níveis de contato com microrganismos, pode estar subjacente à causalidade de vários tumores comuns em adultos no mundo desenvolvido (GREAVES, 1997).

Uma das possíveis explicações para os resultados encontrados para escolaridade da mãe associada à proteção para LLA em crianças nascidas no estado de São Paulo, estaria associada à cultura local de maior contato com a natureza, que seria otimizado pela condição socioeconômica dos pais.

Outra hipótese para esse resultado seria a possibilidade de estímulo ao sistema imunológico por aglomeração, como resultado da frequência das crianças a creches, que tem sido assinalado como fator de proteção para LLA (MAIA 2014, AJROUCHE et al., 2015; RUDANT et al., 2015; SCHÜZ e ERDMANN, 2016). No Brasil, decorrência das grandes desigualdades sociais, a maioria das crianças que frequenta creches tem mães com maior escolaridade e recursos financeiros. De acordo com o Censo de 2010, no período compreendido

entre 1999 e 2009, nas famílias mais pobres apenas 30,9% das crianças de 0-5 anos frequentavam creche ou pré-escola, em contraste, entre as crianças mais ricas a proporção atingiu 55,2% (IBGE, 2010).

7.6 SEXO DA CRIANÇA

A LLA é reportada como uma doença de maior incidência em meninos do que meninas. O risco associado ao sexo masculino na infância é documentado em diversos estudos (KAYE et al., 1991; WESTERGAARD et al., 1997; COOK et al., 2009; CRUMP et al., 2015).

Nesse estudo risco tênue de LLA foi observado para meninos em relação às meninas, portanto, resultados consistentes com a literatura científica. As relações sobre sexo e leucemia não estão bem esclarecidas, mas poderiam ser parcialmente explicadas pela atuação de hormônios sexuais (CRUMP et al., 2015).

7.7 IDADE GESTACIONAL

Mais de 90% dos casos e dos controles nesse estudo atingiram a gestação de 37 semanas ou mais, resultado similar ao observado na Austrália (MILNE et al., 2009). Neste estudo, na análise não condicional, a categoria ≥ 37 semanas revelou proteção, porém na análise condicional, a categoria ≥ 37 semanas indicou risco.

Alguns estudos apontaram incremento de risco com o avanço da duração da gestação (JONHSON et al., 2008; KENNEDY et al., 2015), corroborando com os achados dessa pesquisa para a análise condicional.

Riscos de LLA nas categorias pré-termo, menos de 36 semanas de gestação, e na categoria ≥ 42 semanas de gestação foram também relatados (HJALGRIM et al., 2004). Em estudo realizado na Alemanha, foi identificado que crianças que tiveram uma larga idade gestacional e com peso acima de quatro quilogramas tiveram 40% mais risco de desenvolver LLA (SCHÜZ e FORMAN, 2007). A idade gestacional pode ser um potencial confundidor para o peso ao nascer (MILNE et al., 2009). Assim, peso ao nascer ajustado por

idade gestacional é um melhor preditor de LLA do que o peso ao nascer isoladamente (SPREHE et al., 2010).

7.8 PESO AO NASCER

Vários estudos indicaram peso ao nascer como fator de risco para LLA na infância (WESTERGAARD et al., 1997; MCKINNEY et al., 1999; PODVIN et al., 2006; SPECTOR et al., 2007; SCHÜZ e FORMAN, 2007; KOIFMAN e POMBO-DE-OLIVEIRA, 2008). Em meta-análise incluindo 32 estudos constatou alto peso ao nascer como fator de risco para LLA, ocorrendo incremento a cada 1.000g (CAUGHEY e MICHELS, 2009).

No presente estudo, o incremento no peso dos recém-nascidos revelou risco para LLA, tanto na análise condicional como não condicional, entretanto, tais resultados devem ser assumidos com cautela, pois não foi observado aumento do efeito de acordo com a magnitude do peso ao nascer. Esses resultados corroboram os de outros estudos que detectaram risco para o aumento do peso ao nascer, entretanto sem linearidade (SHU et al., 2002; PALTIEL et al., 2004).

O peso ao nascer está correlacionado positivamente com os níveis circulantes de (IGF-1). O IGF é um fator de crescimento semelhante à insulina, sendo relevante na formação e regulação do sangue e tem sido considerado como estimulador de crescimento de células linfóides em cultura. Evidências indicam que o alto peso ao nascer está associado a um risco aumentado de leucemia infantil e, também, a níveis aumentados de IGF-1 circulante. O IGF-1 pode funcionar protegendo as células hematopoiéticas da apoptose, que é a morte celular programada, processo pelo qual linfócitos que sofreram danos no DNA seriam eliminados, reduzindo assim, os mecanismos fisiológicos de proteção à carcinogênese (ROSS et al., 1996).

7.9 SÍNDROME DE DOWN

Desde a década de 50 é reconhecido que crianças com síndrome de Down têm risco marcadamente aumentado de LLA (KRIVIT e GOOD, 1957; HASLE, 2001). A quantidade de estudos sobre essa associação é extensa e os resultados consistentes (BELSON et al., 20007; FORESTIER et al., 2008; TIGAY 2009; MEZEI et al., 2014). Esse fato tem implicado em abordagens de análises nos estudos epidemiológicos com inclusão e exclusão de crianças com

síndrome de Down, para verificar possíveis diferenças nos resultados (SCHUZ et al. 1999; REYNOLDS et al. 2002; MARCOTTE et al. 2018).

No presente estudo, tanto na regressão logística múltipla não condicional quanto na condicional foram examinados grupos com inclusão e com exclusão de crianças com síndrome de Down.

A análise com todas crianças, portanto incluindo síndrome de Down, detectou risco elevado para a associação entre síndrome de Down e LLA na análise não condicional (OR=6,17; IC95% 1,45-26,18) na condicional (OR=6,66; IC95% 1,15-38,60) para os dados brutos.

Importante destacar que os modelos finais propostos na análise deste estudo não incluíram crianças com síndrome de Down.

7.10 REGRESSÃO LOGÍSTICA NÃO CONDICIONAL E CONDICIONAL

Nesse estudo caso-controle foram conduzidas análises não condicional e condicional. Buscou-se explorar em um estudo real hipóteses levantadas como alternativa de análise nos estudos caso-controle e verificar se os resultados em ambas análises seriam similares. Os questionamentos de Pearce (2016) sobre a exigência de conduzir análise condicional em estudos caso-controle emparelhados, como um critério de confiabilidade dos resultados desse tipo de desenho de estudo, foi um estímulo para Kuo et al., (2018) posicionarem-se sobre quais as situações em que o emparelhamento por variáveis demográficas, para evitar vieses, poderiam ser dispensados.

Em ambas análises e em todos os modelos o risco de LLA associado a cesariana foi consistente. Diferenças de valores foram observadas, mas sem alterar essencialmente o status de fator de risco da cesariana para LLA, embora sem significância estatística. Também, as variáveis raça, escolaridade da mãe e número de consultas pré-natal tiveram resultados semelhantes na regressão logística condicional e não condicional.

Em relação às variáveis utilizadas no emparelhamento, a cidade de nascimento da criança não foi incluída na construção dos modelos ajustados. Sexo não foi incluída na análise de regressão logística condicional. Quanto à idade da criança no diagnóstico, devido à estratégia de utilizar para algumas crianças idades aproximadas quando na ausência de idade idêntica, os valores observados foram apresentados na tabela 6.6.

Divergências de resultados das análises de regressão logística condicional e não condicional foram encontradas para as variáveis: idade gestacional, na condicional ~~foi~~ emergiu como risco e na não condicional como proteção; e, peso ao nascer, na categoria igual ou maior a 4.000g, que na análise condicional teve perda de sujeitos na categoria e redução do risco.

A idade da mãe foi a variável com destaque para as diferenças no status de proteção ou risco nas análises condicional e não condicional. Foram encontradas diferenças na categoria 35 anos e mais, na análise condicional risco e na análise não condicional proteção, sem significância estatística em ambas. Na categoria entre 20 e 34 anos observou-se risco na análise condicional em todos os modelos, porém para análise não condicional nos modelos 1 e 2 observou-se proteção. Entretanto, deve-se considerar que essa variável tem sido bastante controversa nos estudos até aqui conduzidos. Assim, para idade da mãe os resultados devem ser considerados com cautela.

A perda elevada das informações do SINASC não permitiu encontrar os respectivos pares originalmente emparelhados e, por isso, o número de crianças nas amostras para cada análise foram distintos. Entretanto, observou-se que as diferentes abordagens, em geral, não alteraram o status de proteção ou risco para as variáveis ajustadas. Sendo um indício que, possivelmente, a hipótese proposta por Pearce, da similaridade de resultados via regressão logística condicional e não condicional, está correta (PEARCE, 2016).

A análise de regressão logística condicional tornou-se um padrão para ajustar dados de estudos caso-controle pareados. Porém, dados emparelhados com variáveis frouxas, como as demográficas, podem não ser uma fonte de preocupação, pois quando o emparelhamento não é exclusivo podem ser combinados casos e controles sem alterar essencialmente a associação (KUO et al., 2018). Portanto, pareamento por variáveis demográficas claramente caracterizam um emparelhamento frouxo e a regressão logística não condicional é uma abordagem adequada (KUO et al., 2018). No entanto, o modelo não condicional é menos robusto que o modelo condicional. Quando o desenho do estudo envolve outras características complexas ou a carga computacional é alta, o emparelhamento de dados por variáveis demográficas frouxas pode ser ignorado pela perda insignificante de estimativa do teste, caso as distribuições de casos e controles por variáveis correspondentes não sejam extremamente diferentes entre esses (KUO et al., 2018).

7.11 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Algumas limitações devem ser marcadas nesse estudo. A identificação dos casos foi realizada por meio dos hospitais que oferecem tratamento para LLA no estado de São Paulo, apesar dos oitos hospitais participantes desse estudo serem responsáveis por mais de 50% dos atendimentos para a doença não representam o total. Além disso, as instituições participantes desse estudo têm a maioria do atendimento por meio de financiamento do SUS, consequentemente, com maior potencial de assistir crianças de estratos socioeconômicos mais baixos. No Brasil, a cesariana parece estar associada a mulheres de estratos socioeconômicos mais altos, portanto, os dados aqui apresentados podem subestimar a associação entre cesariana e LLA.

Houve uma situação inesperada em relação à concordância e completude dos dados do SINASC referido por vários estudos como um bom sistema de informações e qualidade. Foram encontradas para a mesma DN informações não concordantes. Nesse sentido, observando-se as questões em relação à qualidade do sistema no município de São Paulo, a CEInfo, a partir de 2005, adotou estratégias para superar as deficiências identificadas, como a realização de seminários, cursos, reuniões, oficinas para preenchimento DN e a elaboração de manual para anomalias. Em dezembro de 2008, foi lançado o selo de qualidade do SINASC para premiar os hospitais com os melhores desempenhos nas informações e, em 2012, foi implantado o programa “Monitora SINASC”, que disponibiliza via web um aplicativo para monitorar de forma contínua os dados digitados da DN. Para tal, tanto a Coordenação do SINASC do município de São Paulo, como os supervisores de saúde e profissionais que atuam nos hospitais, têm a possibilidade de visualização e correção de inconsistências e campos em brancos da DN (SÃO PAULO, 2015).

Destaca-se, ainda, em relação à completude do banco de dados SINASC, a grande proporção de ignorados nas variáveis estado civil da mãe; presença de anomalias, com exceção da síndrome de Down; número de filhos; número de filhos vivos; e número de gestações. Essas variáveis não foram incluídas no estudo.

Outro problema enfrentado se deu nos casos e controles detectados, que, nos primeiros anos do banco original, foram perdidos, pois não foram encontradas as DN, impedindo, assim, o pareamento de número expressivo de crianças para a regressão de logística condicional. Duas hipóteses foram levantadas sobre essa questão: a possibilidade dessas DN não terem sido incluídas no sistema nos primeiros anos do SINASC, ou ainda, a situação referida por REIS et

al. (2017): cerca de 1/3 dos brasileiros não residem na cidade de nascimento. Assim, a amostra final impediu explorar maior diversidade de análises com diferentes categorias e suas combinações.

Ademais, não foram avaliados possíveis fatores que têm sido aventados como hipóteses explicativas para a associação entre cesariana e LLA, como, por exemplo, amamentação e uso de antibióticos pela mãe e pela criança, ocorrência de trabalho de parto, tipo de cesariana (emergência ou eletiva) e uso de indução anestésica.

8 CONCLUSÕES

- Observou-se tênue associação entre cesariana e LLA na infância, não estatisticamente significativa;
- Alta escolaridade da mãe e crianças na faixa etária entre 6 e 8 anos foram fatores de proteção para LLA;
- A síndrome de Down foi fator de risco elevado para LLA na infância;
- As análises de regressão logística não condicional e condicional apresentaram resultados similares.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adlerberth I, Lindberg E, Aberg N, Hesselmar B, Saalman R, Strannegard, IL, Wold AE. Reduced enterobacterial and increased staphylococcal colonization of the infantile bowel: an effect of hygienic lifestyle? *Pediatr Res*. 2006;59(1):96-101.

Ajrouché R, Rudant J, Orsi L, Petit A, Baruchel A, Lambilliotte A, Gambart M, Michel G, Bertrand Y, Ducassou S, Gandemer V, Paillard C, Saumet L, Blin N, Hémon D, Clavel J. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and indicators of early immune stimulation: the Estelle study (SFCE). *Br J Cancer*. 2015;112(6):1017-1026.

Amoon AT, Crespi CM, Ahlbom A, Bhatnagar M, Bray I, Bunch KJ, Clavel J, Feychting M, Hémon D, Johansen, C. Kreis, C, Malagoli C, Marquant F, Pedersen C, Raaschou-Nielsen O, Rööslé M, Spycher BD, Sudan M, Swanson J, Tittarelli A, Tuck DM, Tynes T, Vergara X, Vicenti M, Wünsch-Filho V, Kheifets L. Proximity to overhead power lines and childhood leukaemia: a international pooled analysis. *Br J Cancer*. 2018; 119(3):364-373

Anjos G. A questão “cor” ou raça nos censos nacionais. *Ind. Econ. FEE*. 2013; 41(1):103-118.

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20): 2391-2405

Barrington-Trimis JL, Cockburn M, Metayer C, Gauderman WJ, Wiemels J, McKean-Cowdin R. Trends in Childhood Leukemia Incidence Over Two Decades from 1992–2013. *Int J Cancer*. 2017;140(5):1000-1008.

Barros AJD, Victora CG, Horta BL, Wehrmeister FC, Bassani D, Silveira MF, Santos LP, Blumenberg C, Barros FC, Matijasevich A, Menezes AMB, Bertoldi AD, Gonçalves H, Santos IS, Murray J, Tovo-Rodrigues L, Assunção MCF, Domingues MR, Hallal PRC. Antenatal care and caesarean sections: trends and inequalities in four population-based birth cohorts in Pelotas, Brazil, 1982-2015. *Int J Epidemiol*. 2019; 48, (Suppl.1): 37-48.

Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014; 157(1):121-141.

Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factor for acute leukemia in children: A review. *Environ Health Perspect*. 2007;115(1):138-145.

Béné MC, Castoldi C, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, van't Veer MB. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995; 9(10):1783-1786.

Béné MC. Immunophenotyping of acute leukaemias. *Immunol Lett*. 2005; 98(1):9-21.

Betrán APYE J, Moller AB, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. The increasing trend in caesarean section rates: global, regional and national estimates: 1990-1994. *Plos One*. 2016; 11(2):1-12.

Bhattacharya S, Beasley M, Pang D, Macfarlane GJ. Maternal and perinatal risk factors for childhood cancer: record linkage study. *BMJ Open*. 2014; 4(1): e003656.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Parto e nascimento domiciliar assistidos por parteiras tradicionais: o Programa Trabalhando com Parteiras Tradicionais. e experiências exemplares. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Além da sobrevivência: práticas integradas de atenção ao parto, benéficas para a nutrição e a saúde de mães e crianças. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

Brasil. RESOLUÇÃO NORMATIVA - RN Nº 368, DE 6 DE JANEIRO DE 2015. Dispõe sobre o direito de acesso à informação das beneficiárias aos percentuais de cirurgias cesáreas e de partos normais, por operadora, por estabelecimento de saúde e por médico e sobre a utilização do partograma, do cartão da gestante e da carta de informação à gestante no âmbito da saúde suplementar. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

Breslow NE, Day NE, Halvorsen KT, Prentice RL, Sabai C. Estimation of multiple relative risk functions in matched case-control studies. *Am J Epidemiol*. 1978; 108(4):299–307.

Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research: the analysis of case-control studies. Lyon: IARC; 1980.

Brown MA, Rad PY, Halonen MJ. Method of birth alters interferon gamma and interleukin-12 production by cord blood mononuclear cells. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14(2):106-111.

Buccheri V, Lorenzi TF. Patologia dos leucócitos: doenças proliferativas linfadenopatias reacionais. In: Lorenzi TF. Atlas de hematologia: clínica hematológica ilustrada. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p.351-398.

Burjanivova T, Madzo J, Muzikova K, Meyer C, Schneider B, Votava F, Marschalek R, Sary J, Trka J, Zuna J. Prenatal origin of childhood AML occurs less frequently than in childhood ALL. *BMC Cancer*. 2006; 6:100.

De Camargo B, De Oliveira Santos M, Rebelo MS, de Souza Reis R, Ferman S, Noronha CP, Pombo-de-Oliveira MS. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. *Int J Cancer*. 2010;126(3):715-720.

Castro-Jiménez MA, Orozco-Vargas LC. Parental exposure to carcinogens and risk for childhood acute lymphoblastic leukemia, Colombia, 2000-2005. *Prev Chronic Dis*. 2011;8(5):1-14.

Caughey RW, Michels KB. Birth weight and childhood leukemia: a meta-analysis and review of the current evidence. *Int J Cancer*. 2009; 124(11): 2658-2670.

Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, Parslow RC, Pozzilli P, Brigis G, Stoyanov D, Urbonaite B, Sipetic S, Schober E, Ionescu-Tirgoviste, Devoti G, Beaufort CE, Buschard K, Patterson CC. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*. 2008; 51(5):726-735

Chang JS, Zhou M, Buffler PA, Chokkalingam AP, Metayer C, Wiemels JL. Profound deficit of IL 10 at birth in children who develop childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(8):1736-1740.

Cho CE, Norman M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring. *Am J of Obstet Gynecol*. 2013; 208(4):249-254.

Cnattingius S, Zack M, Ekblom A, Gunnarskog J, Linet M, Adami HO. Prenatal and neonatal risk factors for childhood myeloid leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995a; 4(5):441-445.

Cnattingius S, Zack MM, Ekblom A, Gunnarskog J, Kreuger A, Linet M, Adami HO. Prenatal and neonatal risk factors for childhood lymphatic leukemia. *J Natl Cancer Inst*. 1995b;87(12):908-914.

Cook MB, Graubard BI, Rubertone MV, Erickson RL, McGlynn KA. Perinatal factors and the risk of testicular germ cell tumors. *Int J Cancer*. 2008;122(11):2600-2606.

Cook MB, Dawsey SM, Freedman ND, Inskip PD, Wichner SM, Quraishi SM, Devesa SS, McGlynn, KA. Sex disparities in cancer incidence by time period and age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(4): 1174-1182.

Costanza MC. Matching. *Prev Med*. 1995;24(5):425-433.

Couto AC, Ferreira JD, Rosa AC, Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S; de Andrade Agareno JM, Serafim Araújo FN, Arancibia A, Santos M, Baseggio R, Mnayarji A, Del Belo R, Pereira V, Brandalise S, de Carvalho LM, de Carvalho EG, Lafayette TC, Costa I, Magalhães IQ, Cordoba JC, Coser VM, Marinho Lee ML, Melarangno R, Mendonça N, Curvello C, Pimenta F, Pianovsky MA, Salles TJ, Werneck F, Bariani C. Pregnancy, maternal exposure to hair dyes and hair straightening cosmetics, and early age leukemia. *Chem Biol Interact*. 2013;205(1):46-52.

Crump C, Sundquist J, Sieh W, WinklebyMA, Sundquist K. Perinatal and familial risk factors for acute lymphoblastic leukemia in a Swedish National cohort. *Cancer*. 2015;121(7):1040-1047.

Diniz CSG. Assistência ao parto e relações de gênero: elementos para uma reeileitura médico-social. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da USP; 1996.

Diniz SG, Chacham AS. "The cut above" and "the cut below": the abuse of caesareans and episiotomy in São Paulo, Brazil. *Reprod Health Matters*. 2004;12(23):100-110.

Diniz SG. Gênero, saúde materna e o paradoxo perinatal. *Rev. bras. crescimento desenvolv. hum.* 2009; 19(2):313-326.

Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(26):11971-11975.

Emerenciano M, Koifman S, Pombo-de-Oliveira MS. Acute leukemia in early childhood. *Braz J Med Biol Res*. 2007; 40(6):749-760

Erdmann F, Li T, Luta G, Giddings BM, Torres Alvarado G, Steliarova-Foucher E, Schüz J, Mora AM. Incidence of childhood cancer in Costa Rica, 2000-2014: An international perspective. *Cancer Epidemiol*. 2018;56:21-30.

Ezzat S, Rashed WM, Salem S, Dorak MT, El-Daly M, Abdel-Hamid M, Sidhom I, El-Hadad A, Loffredo C. Environmental, maternal, and reproductive risk factors for childhood acute lymphoblastic leukemia in Egypt: a case-control study. *BMC Cancer*. 2016; 16:662. DOI 10.1186/s12885-016-2689-z

Feller M, Adam M, Zwahlen M, Brazzola P, Niggli F, Kuehni C; Swiss Pediatric Oncology Group (SPOG); Swiss National Cohort (SNC). Family Characteristics as risk factors for childhood acute lymphoblastic leukemia: A Population-Based Case-Control Study. *PLoS One*. 2010;5(10): 1-7.

Ferreira JD, Couto AC, Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S; Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Pregnancy, maternal tobacco smoking, and early age leukemia in Brazil. *Front Oncol*. 2012; 2(151):1-9.

Forestier E, Izraeli S, Beverloo B, Haas O, Pession A, Michalova K, Stark B, Harrison CJ, Teigler-Schlegel A, Johansson B. Cytogenetic features of acute lymphoblastic and myeloid leukemias in pediatric patients with Down syndrome: an iBFM-SG study. *Blood*. 2008;111(3): 1575-1583.

Francis SS, Selvin S, Metayer C, Wallace AD, Crouse V, Morre TB, Wiemels JL, Buffler PA. Mode of delivery and risk of childhood leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23(5):876-881.

Gholami A, Salarilak S, Hejazi S, Khalkhali HR. Birth weight and risk of childhood acute leukaemia. *East Mediterr Health J*. 2013; 19(2):156-161.

Giddings BM, Whitehead TP, Metayer C, Miller MD. Childhood leukemia incidence in California: high and rising in the Hispanic population. *Cancer*. 2016; 122(18):2867-2875.

Gitau R, Menson E, Pickles V, Fisk NM, Glover V, Maclachlan N. Umbilical cortisol levels as an indicator of the fetal stress response to assisted vaginal delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;98(1):14-17.

Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet*. 1997; 349(9048):344-349.

Greaves MF. Molecular genetics, natural history and the demise of childhood leukaemia. *Eur J Cancer*. 1999; 35(14):1941-1953.

Greaves MF. Science, medicine, and the future childhood leukaemia. *BMJ*. 2002; 324(7332):283-287.

Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(8):471-484.

Greenbaum S, Sheiner E, Wainstock T, Segal I, Ben-Harush M, Sergienko R, Walfisch A. Cesarean delivery and childhood malignancies: a single-Center, population-based cohort study. *J Pediatr*. 2018;197:292-296.

Hartig T, Mitchell R, Vries S de, Frumkin H. Nature and Health. *Annu Rev Public Health*. 2014; 35:207-228.

Hartley AL, Birch JM, McKinney PA, Blair V, Teare MD, Carrette J, Mann JR, Stiller CA, Draper GJ, Johnston HE, Cartwright RA, Waterhouse JAH. The Inter-Regional Epidemiological Study of Childhood Cancer (IRESCC): past medical history in children with cancer. *J of Epidemiol and Community Health*. 1988; 42(3): 235-242.

Hasle H. Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *Lancet Oncol*. 2001;2(7):429-436.

Hill ME. Race of the interviewer and perception of skin color: evidence from the multi-city study of urban inequality. *American Sociological Review*. 2002; 67(1):99-108.

Hjalgrim LL, Madsen HO, Melbye M, Jørgensen P, Christiansen M, Andersen MT, Pallisgaard N, Hokland P, Clausen N, Ryder LP, Schmiegelow K, Hjalgrim H. Presence of clone specific markers at birth in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer*. 2002;87 (9): 994-999.

Hjalgrim LL, Rostgaard K, Hjalgrim H, Westergaard T, Thomassen H, Forestier E, Gustafsson G, Kristinsson J, Melbye M, Schmiegelow K. Birth weight and risk for childhood leukemia in Denmark, Sweden, Norway, and Iceland. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(20):1549-1556.

Hodgson S, Foulkes WD, Eng C, Maher, ER. A practical guide to human cancer genetics. 3ed. New York: Cambridge University Press; 2007.

Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen H. Hematology: basic principles and practice. 3 ed. New York: Church Livingstone; 2000.

Howard SC, Metzger ML, Wilimas JA, Quintana Y, Pui CH, Robison LL, Ribeiro RC. Childhood cancer epidemiology in low-income Countries. *Cancer*. 2008;112(3):461-472.

Hyde MJ, Mostyn A, Modi N, Kemp PR. The health implications of birth by Caesarean section. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2012; 87(1):229-243.

Hyland C, Gunier RB, Metayer C, Bates MN, Wesseling C, Mora AM. Maternal residential pesticide use and risk of childhood leukemia in Costa Rica. *Int J Cancer*. 2018; 143(6):1295-1304.

IBGE. Censo 2010. Rendimento familiar é determinante no acesso ao sistema educacional. Disponível em: https://censo2010.ibge.gov.br/noticias-censo?busca=1&id=1&id_noticia=1717&t=sis-2010-mulheres-mais-escolarizadas-sao-maes-tarde-tem-menos-filhos&view=noticia. Acesso em: 06.04.2018

IDPC. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia [internet]. São Paulo: Laboratório de Epidemiologia e Estatística (Lee). Estudo caso-controle. Disponível em: http://www.lee.dante.br/pesquisa/amostragem/di_cas_con.html. Acesso em 20.04.2016

INCA. Instituto Nacional de Câncer [internet]. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/leucemia>. Acesso em 20.01.2019

Johnson KJ, Soler JT, Puumala SE, Ross JA, Spector LG. Parental and infant characteristics and childhood leukemia in Minnesota. *BMC Pediatr*. 2008; 8(7):1-10.

Kabuto M, Nitta H, Yamamoto S, Yamaguchi N, Akiba S, Honda Y, Hagihara J, Isaka K, Saito T, Ojima T, Nakamura Y, Mizoue T, Ito S, Eboshida A, Yamazaki S, Sokejima S, Kurokawa Y, Kubo O. Childhood leukemia and magnetic fields in Japan: a case-control study of childhood leukemia and residential power-frequency magnetic fields in Japan. *Int J Cancer*. 2006;119(3):643-650.

Karalexi MA, Dessypris N, Thomopoulos TP, Ntouvelis E, Kantzanou M, Diamantaras AA, Moschovi M, Baka M, Hatzipantelis E, Kourti M, Polychronopoulou S, Stiakaki E, Mora AM, Wünsch-Filho V, Infante-Rivard C, Loutradis D, Petridou ET. Parental alcohol consumption and risk of leukemia in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26(5):433-441.

Karim-Kos HE, Hackl M, Mann G, Urban C, Woehrer A, Slavc I, Ladenstein R. Trends in incidence, survival and mortality of childhood and adolescent cancer in Austria, 1994–2011. *Cancer Epidemiol*. 2016; 42:72-81

Kaye SA, Robison LL, Smithson WA, Gunderson P, King FL, Neglia JP. Maternal reproductive history and birth characteristics in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1991;68(6):1351-1355.

Kennedy AE, Kamdar KY, Lupo PJ, Okcu MF, Scheurer ME, Dorak MT. Birth characteristics and childhood leukemia risk: correlations with genetic markers. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015; 37(5):301-307.

Kheifets L, Ahlbom A, Crespi CM, Draper G, Hagihara J, Lowenthal RM, Mezei G, Oksuzyan S, Schüz J, Swanson J, Tittarelli A, Vinceti M, Wünsch-Filho V. Pooled analysis of recent studies on magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer*. 2010;103(7):1128-1135.

Knudson AG Jr. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1971; 68(4): 820-823.

Knudson AG Jr, Strong LC. Mutation and cancer: a model for Wilms' tumor of the kidney. *J Natl Cancer Inst.* 1972a;48(2):313-324.

Knudson AG Jr, Strong LC. Mutation and Cancer: Neuroblastoma and Pheochromocytoma. *Am J Hum Genet.* 1972b; 24(5):514-532.

Knudson AG. Hereditary cancer: two hits revisited. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1996; 122(3): 135-140.

Koifman S, Pombo-de-Oliveira MS; Araújo PI, Aquino J, Andréa Yunes J, Del Belo R, Bigni R, Burlemaqui L, Cardoso TC, Dumond M, de Freitas FA, Guimarães Carvalho E, Coser VM, Moraes Guerra MC, Lee ML, Mendonça N, Magalhães IQ, Pimenta F, Ramos G, Salles TJ, Leite E, Mendonça CM, Nogueira F, Werneck F. High birth weight as an important risk factor for infant leukemia. *Br J Cancer.* 2008; 98(3):664-667

Kristensen K, Henriksen L. Cesarean section and disease associated with immune function. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(2): 587-590.

Kumar A, Vashist M, Rathee R. Maternal Factors and Risk of Childhood Leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(2):781-784.

Krivit W, Good RA. Simultaneous occurrence of mongolism and leukemia: report of a nationwide survey. *AMA J Dis Child.* 1957; 94(3):289-293.

Kuo CL, Duan Y, Grady J. Unconditional or conditional logistic regression model for age-matched case-control date? *Front Public Health.* 2018; 6:57.

Kyriakopoulou A, Meimeti E, Moisoglou I, Psarrou A, Provatopoulou X, Dounias G. Parental occupational exposures and risk of childhood acute leukemia. *Mater Sociomed.* 2018;30(3):209-214.

Ladines-Castro W, Barragán-Ibañez G, Luna-Pérez MA, Collazo-Jaloma J, Mendoza-García E, Ramos-Peñañiel CO. Morphology of leukaemias. *Rev Med Hosp Gen (Mex).* 2016; 79(2):107-113.

Lau S, Lu X, Balsamo L, Devidas M, Winick N, Hunger SP, Carroll W, Stork L, Maloney K, Kadan-Lottick N. Family life events in the first year of acute lymphoblastic leukemia therapy: a children's oncology group repor. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61(12):2277-2284.

Lim JY, Bhatia S, Robison LL, Yang JJ. Genomics of racial and ethnic disparities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2014;120(7):955-962

Linnet MS, Brow LM, Mbulaiteye SM, Check D, Ostroumova E, Landgren A, Devesa SS. International long-term trends and recent patterns in the incidence of leukemias and lymphomas among children and adolescents ages 0-19 years. *Int J Cancer.* 2016; 138(8):1862-1874.

Liu S, Liston RM, Joseph KS, Heaman M, Sauve R, Kramer MS; Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System.. Maternal mortality and severe morbidity

associated with low-risk planned cesarean delivery versus planned vaginal delivery at term. *CMAJ*. 2007;176 (4): 455-460.

MacArthur AC, McBride ML, Spinelli JJ, Tamaro S, Gallagher RP, Theriault GP. Risk of Childhood leukemia associated with vaccination, infection, and medication use in childhood. *Am J Epidemiol*. 2008;167(5):598-606.

Magne F, Silva AP, Carvajal B, Gotteland M. The elevated rate of Cesarean section and its contribution to non-communicable chronic diseases in Latin America: the growing involvement of the microbiota. *Front. Pediatr*. 2017; 5(192):1-11.

Maia RRP, Oliveira CT, Mata JF, Tone LG, Lee MLM, Andrea MLM, Bruniera P, Epelman S, Odone Filho V, Wünsch-Filho V. Early infection and childhood acute lymphoblastic leukemia. In: *Childhood Cancer 2012*, 2012, Londres. *Childhood Cancer 2012: Programme and Abstracts*; p. 252-252, 2012.

Maia RDARP, Wünsch-Filho V. Infection and childhood leukemia: review of evidence. *Rev de Saude Publica*. 2013;47(6):1172-1185.

Maia RDARP. Infecções na infância, características maternas e leucemia linfocítica aguda em crianças. São Paulo. [Tese]. Faculdade de Saúde Pública da USP; 2014.

Marcos-Gragera R, Galceran J, Martos C, Munain AL, Vicente-Raneda M, Navarro C, Quirós-Garcia JR, Sánchez MJ, Ardanaz E, Ramos M, Mateos A, Salmerón D, Felipe S, Peris-Bonet R. Incidence and survival time trends for Spanish children and adolescents with leukaemia from 1983 to 2007. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(3):301-316.

Marcotte EL, Thomopoulos TP, Infante-Rivard C, Clavel J, Petridou ET, Schüz J, Ezzat S, Dockerty JD, Metayer C, Magnani C, Scheurer ME, Mueller BA, Mora AM, Wesseling C, Skalkidou A, Rashed WM, Francis SS, Ajrouche R, Erdmann F, Orsi L, Spector LG. Cesarean delivery and risk of childhood leukaemia: a pooled analysis from the Childhood Leukemia International Consortium (CLIC). *Lancet Haematol*. 2016;3(4):176-185.

Marcotte EL, Druley TE, Johnson KJ, Richardson M, von Behren J, Mueller BA, Carozza S, McLaughlin C, Chow EJ, Reynolds P, Spector LG. Parental Age and Risk of Infant Leukaemia: A Pooled Analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2017; 31(6):563-572.

Marcotte EL, Richardson M, Roesler M, Spector LG. Cesarean delivery and risk of infant leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018; 27(4):473-478

Marshall GM, Carter DR, Cheung BB, Liu T, Mateos MK, Meyerowitz JG, Weiss WA. The prenatal origins of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2014; 14(4): 277-289

Martins-Costa SH, Hammes LS, Ramos JC, Arkader J, Corrêa MD, Camano L. Cesariana - Indicações. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2002 [acesso em 10 abr 2016]. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/032.pdf.

McKinney PA, Juszczak E, Findlay E, Smith K, Thomson CS. Pre- and perinatal risk factors for childhood leukaemia and other malignancies: a Scottish case control study. *Br J Cancer*. 1999; 80(11):1844-1851.

Mclaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, Zdeb MS, Nasca PC. Perinatal risk factors for neuroblastoma. *Cancer Causes Control*. 2009; 20(3):289-301.

Mejía-Arangur JM, Bonilla M, Lorenzana R, Jurez-Ocaa S, Reyes G, Prez-Saldivar ML, Gonzlez-Miranda G, Bernldez-Ros R, Ortiz-Fernndez A, Ortega-Alvarez M, Martnez-Garca Mdel C, Fajardo-Gutirrez A. Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: population-based data. *BMC Cancer*. 2005;5:33.

Meller F de O, Schfer AA. Fatores associados ao tipo de parto em mulheres brasileiras. *Cien Saude Colet*. 2011;16(9):3829-3835.

Mezei G, Sudan M, Izraeli S, Kheifets L. Epidemiology of childhood leukemia in the presence and absence of Down syndrome. *Cancer Epidemiol*. 2014;38(5):479-489.

Milne E, Royle JA, Miller M, Bower C, de Klerk NH, Bailey HD, van Bockxmeer F, Attia J, Scott RJ, Norris MD, Haber M, Thompson JR, Fritschi L, Marshall GM, Armstrong BK. Maternal folate and other vitamin supplementation during pregnancy and risk of acute lymphoblastic leukemia in the offspring. *Int J.Cancer*. 2010;126(11):2690-2699.

Milne E, Royle JA, de Klerk NH, Blair E, Bailey H, Cole C, Attia J, Scott RJ, Armstrong BK. Fetal growth and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: results from an Australian case-control study. *Am J Epidemiol*. 2009;170(2):221-228.

Miranda-Filho A, Pieros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol*. 2018;5(1):14-24.

Momen NC, Olsen J, Gissler M, Cnattingius S, Li J. Delivery by caesarean section and childhood cancer: a nationwide follow-up study in three countries. *BJOG*. 2014; 121(11):1343-1350.

Mller E, Rodrigues L, Pimentel C. O tabu do parto dilemas e interdies de um campo ainda em construo. *Civitas*. 2015;15(2):272-293

Munyaka PM, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Front Pediatr*. 2014;2(109):1-9.

Nakata K, Ito Y, Magadi W, Bonaventure A, Stiller CA, Katanoda K, Matsuda T, Miyashiro I, Pritchard-Jones K, Rachet B. Childhood cancer incidence and survival in Japan and England: A population-based study (1993-2010). *Cancer Sci*. 2018; 109(2):422-434.

Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S, et al. Supplementary oxygen and risk of childhood lymphatic leukaemia. *Acta Paediatr*. 2002;91(12):1328-1333.

Nikischin W, Peter M, Oldigs HD. The influence of mode of delivery on hematologic values in the umbilical vein. *Gynecol Obstet Invest.* 1997;43(2):104-107.

Occhi GM, Netto TLF, Neri MA, Rodrigues EAB, Fernandes ALV. Strategic measures to reduce the caesarean section rate in Brazil. *Lancet.* 2018; 392(10155):1290-1291

Oliveira RAG, Neto AP. Anemias e leucemias: conceitos básicos e diagnósticos por técnicas laboratoriais. São Paulo: Roca; 2004.

Orsi L, Magnani C, Petridou ET, Dockerty JD, Metayer C, Milne E, Bailey HD, Dessypris N, Kang AY, Wesseling C, Infante-Rivard C, Wünsch-Filho V, Mora AM, Spector LG, Clavel J. Living on a farm, contact with farm animals and pets, and childhood acute lymphoblastic leukemia: pooled and meta- analyses from the Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Med.* 2018;7(6):2665-2681.

O'Shea TM, Klebanoff MA, Signore C. Delivery after previous cesarean: long term outcomes in the child. *Semin Perinatol.* 2010; 34(4):281-392.

Paltiel O, Harlap S, Deutsch L, Knaanie A, Massalha S, Tiram E, Barchana M, Friedlander Y. Birth weight and other risk factors for acute leukemia in the Jerusalem Perinatal Study Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(6):1057-1064.

Paltiel O, Tikellis G, Linet M, Golding J, Lemeshow S, Phillips G, Lamb K, Stoltenberg C, Håberg SE, Strøm M, Granstrøm C, Northstone K, Klebanoff M, Ponsonby AL, Milne E, Pedersen M, Kogevinas M, Ha E, Dwyer T and behalf of the International Childhood Cancer Cohort Consortium. Birthweight and Childhood Cancer: Preliminary Findings from the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C). *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2015; 29(4):335-345.

Panagopoulou P, Skalkidou A, Marcotte E, Erdmann F, Ma X, Heck JE, Auvinen A, Mueller BA, Spector LG, Roman E, Metayer C, Magnani C, Pombo-de-Oliveira MS, Scheurer ME, Mora AM, Dockerty JD, Hansen J, Kang AY, Wang R, Doody DR, Kane E, Schüz J, Christodoulakis C, Ntzani E, Petridou ET; FRECCLE group; NARECHEM-ST group. Parental age and the risk of childhood acute myeloid leukemia: results from the Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Epidemiol.* 2019;15(59):158-165.

Paul B, Barnes S, Demark-Wahnefried W, Morrow C, Salvador C, Skibola C, Tollefsbol TO. Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases. *Clin Epigenetics.* 2015;7(112):1-11.

Pearce N. Analysis of matched case-control studies. *BMJ.* 2016;352:i969.

Pelissari DM, Barbieri FE, Wünsch-Filho V. Magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children: a systematic review of case-control studies. *Cad Saude Publica.* 2009a;25:(Supl 3)441-452.

Pelissari DM. Campos eletromagnéticos e leucemia linfocítica aguda em crianças residentes na Região Metropolitana de São Paulo. Dissertação [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2009b.

Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, Flores-Chapa Jde D, Amador-Sánchez R, Peñaloza-González JG, Alvarez-Rodríguez FJ, Bolea-Murga V, Flores-Lujano J, Rodríguez-Zepeda Mdel C, Rivera-Luna R, Dorantes-Acosta EM, Jiménez-Hernández E, Alvarado-Ibarra M, Velázquez-Aviña MM, Torres-Nava JR, Duarte-Rodríguez DA, Paredes-Aguilera R, Del Campo-Martínez Mde L, Cárdenas-Cardos R, Alamilla-Galicia PH, Bekker-Méndez VC, Ortega-Alvarez MC, Mejia-Arangure JM. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*. 2011; 11:355.

Petridou ET, Georgakis MK, Erdmann F, Ma X, Heck JE, Auvinen A, Mueller BA, Spector LG, Roman E, Metayer C, Magnani C, Pombo-de-Oliveira MS, Ezzat S, Scheurer ME, Mora AM, Dockerty JD, Hansen J, Kang AY, Wang R, Doody DR, Kane E, Rashed WM, Dessypris N, Schüz J, Infante-Rivard C, Skalkidou A. Advanced parental age as risk factor for childhood acute lymphoblastic leukemia: results from studies of the Childhood Leukemia International Consortium. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(10):965-976.

Pileri SA, Ascani S, Milani M, Visani G, Piccioli M, Orcioni GF, Poggi S, Sabattini, Santini D, Falini B. Acute leukaemia immunophenotyping in bone-marrow routine sections. *Br J Haematol*, 1999; 105(2):394-401.

Podvin D, Kuehn C, Mueller BA, Willians M. Maternal and birth characteristics in relation to childhood leukaemia. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2006; 20(4):312-322.

Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S. Infant Acute Leukemia and Maternal Exposure during pregnancy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(12): 2336-2341.

Pombo-de-Oliveira MS, Andrade FG; Carvalho EG, Marinho da Silva AM, de Andrade Agareno JM, Dorea MD, Araujo FNS, Burlachini LM, Curvello C, Cardoso TC, de Brito NP, Rocha Freire BM, de Souza Meire M, Marques Salles TJ, Carvalho Gurgel RS, Nóbrega AG, Fialho ECE, Neves GR, Pinheiro VR, Brandalise SR, Quezado Magalhães IM, Cordoba JCM, Silva Dias AC, de Brito PC, Baseggio RM, Souza MDS, Mnayarji A, Machado MB, da Costa ES, Land M, de Araujo PIC, de Almeida Wernerck F, Lankszner M, Apa A, Rouxinol S, Macedo Silva ML, Ramos G, Aguirre JC, Mendes W, Marinho Lee ML, Arancibe AM, Melaragno R, de Paula Guedes Oliveira R, Cristofani LM, Oliveira CT, Silva DB, Winn AF, Costa I, Pianovski MAD, Emerenciano M, Koifman S. Early-age Acute Leukemia: Revisiting Two Decades of the Brazilian Collaborative Study Group. *Arch Med Res*. 2016;47(8):593-606.

Poole C, Greenland S, Luetters C, Kelsey JL, Mezei G. Socioeconomic status and childhood leukaemia: a review. *Int J. Epidemiol*. 2006;35(2):370-384.

Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1998; 339(9):605-615.

Quiroz E, Aldoss I, Pullarkatb V, Regoc E, Marcuccib G, Douerd D. The emerging story of acute lymphoblastic leukemia among the Latin American population—biological and clinical implications. *Blood Rev*. 2019; 33:98-105.

Raaschou-Nielsen O, Obel J, Dalton S, Tjønneland A, Hansen J. Socioeconomic status and risk of childhood leukaemia in Denmark. *Scand J Public Health*. 2004;32(4):279-286.

Reis RS, Camargo B, Santos, MO, Oliveira, JM, Silva FA, Pombo-de-Oliveira MS. Childhood leukemia incidence in Brazil according to different geographical regions. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(1):58-64.

Reis RS. Incidência e Fatores Associados ao Risco de Desenvolver Leucemia Aguda em Crianças na Primeira Infância.[Tese]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2015.

Reis RS, Silva NP, Santos MO, Oliveira JFP, Thuler LCS, Camargo B, Pombo de Oliveira MS. Mother and children characteristics at birth and early age leukemia: a case-cohort population based -study. *J Pediatr*. 2017; 93(6):610-618.

Reynolds P, Behren JV, Elkin EP. Birth Characteristics and Leukemia in Young Children. *Am J Epidemiol*. 2002; 155(7):603-613.

Roman E, Ansell P, Bull D. Leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children and young adults: are prenatal and neonatal factors important determinants of disease? *Br J Cancer*. 1997;76(3):406-415.

Romero R, Korzeniewski SJ. Are infants born by elective cesarean delivery without labor at risk for developing immune disorders later in life? *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208(4):243-246.

Ross JA, Perentesis JP, Robison LL, Davies SM. Big babies and infant leukemia: a role for insulin-like growth factor. *Cancer Causes Control*. 1996;7(5):553-559.

Rossell R, Gigengack R, Blume S. Childhood cancer in El Salvador: A preliminary exploration of parental concerns in the abandonment of treatment. *Eur J Oncol Nurs*. 2015; 19: 370-375.

Rudant J, Lightfoot T, Urayama KY, Petridou E, Dockerty JD, Magnani C, Milne E, Spector LG, Ashton LJ, Dessypris N, Kang AY, Miller M, Rondelli R, Simpson J, Stiakaki E, Orsi L, Roman E, Metayer C, Infante-Rivard C, Clavel J. Childhood acute lymphoblastic leukemia and Indicators of Early Immune Stimulation: a Childhood Leukemia International Consortium Study. *Am J Epidemiol*. 2015;181(8):549-562.

Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, E Isolauri. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut*. 2004; 53(9):1388-1389.

Sandall J, Tribe RM, Avery L, Mola G, Visser GHA, Homer CS, Gibbons D, Kelly NM, Kennedy HP, Kidanto H, Taylor P, Temmerm M. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *Lancet*. 2018; 392(10155):1349-1357.

São Paulo (cidade). Secretaria Municipal da Saúde. Coordenação de Epidemiologia e Informação, CEInfo. Nascer na cidade de São Paulo: 15 anos do SINASC. Boletim CEInfo Análise |Ano X, nº 11, Maio, 2015. São Paulo: Secretaria Municipal da Saúde, 2015. 40 p. Disponível em: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/publicacoes/Boletim_CEInfo_Analise_11.pdf. Acesso em: 25.03.2018.

Saracci R, Wild CP. International Agency for Research on Cancer: the first 50 years, 1965-2015. Lyon: World Health Organization; 2015.

Schlesselman JJ, Stolley PD. Monograph in epidemiology and biostatistics. Case-control studies: design, conduct, analysis. New York: Oxford University Press; 1982.

Schüz J, Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol*. 1999; 28(4):631-639.

Schüz J, Weihkopf T, Kaatsch P. Medication use during pregnancy and the risk of childhood cancer in the off spring. *Eur J Pediatr*. 2007; 166(5): 433-441.

Schüz J, Forman MR. Birthweight by gestational age and childhood cancer. *Cancer Causes Control*. 2007;18(6):655-663.

Schüz J, Erdmann F. Environmental exposure and risk of childhood leukemia: an overview. *Arch Med Res*. 2016;47(8):607-614.

Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics*. 2015;135(1):92-98.

Sergentanis TN, Thomopoulos TP, Gialamas SP, Karalexi MA, Biniaris-Georgallis SI, Kontogeorgi E, Papathoma P, Tsilimidos G, Skalkidou A, Iliadou AN, Petridou ET. Risk for childhood leukemia associated with maternal and paternal age. *Eur J Epidemiol*. 2015; 30(12):1229-1261.

Shu XO, Han D, Severson RK, Chen Z, Neglia JP, Reaman GH, Buckley JD, Robison LL. Birth characteristics, maternal reproductive history, hormone use during pregnancy, and risk of childhood acute lymphocytic leukemia by immunophenotype (United States). *Cancer Causes Control*. 2002;13(1):15-25.

Silva, FF. Epidemiologia das leucemias infantis de 1997 a 2013, São Paulo, Brasil. São Paulo. [Tese] - Faculdade de Saúde Pública da USP; 2019.

Sitairesmi MN, Mostert S, Gundy CM, Ismail D, Veerman AJ. A medication diary-book for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in Indonesia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(10):1593-1597.

Slusky DA, Mezei G, Metayer C, Selvin S, Von Behren J, Buffler PA. Comparison of racial differences in childhood cancer risk in case-control studies and population-based cancer registries. *Cancer Epidemiol*. 2012;36(1):36-44.

Spector LG, Davies SM, Robison LL, Hilden JM, Roesler M, Ross JA. Birth characteristics, maternal reproductive history, and the risk of infant leukemia: a report from the children's Oncology Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(1):655-663.

Sprehe, MR, Barahmani N, Cao Y, Wang T, Forman MR, Bondy M, Okcu MF. Compararison of birth weight corrected for gestacional age and birth weight alone in prediction of

development of childhood leukemia and Central nervous system tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:(2)242-249.

Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, Hesseling P, Shin HY, Stiller CA, IICC-Contributors. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet oncol*. 2017;18(6):719-731.

Stokholm J, Thorsen J, Chawes BL, Schjørring S, Krogfelt KA, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section changes neonatal gut colonization. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(3):881-889.

Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W. (Eds.): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC;2008.

Tigay JH. A comparison of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome and non- Down syndrome children: the role of trisomy 21. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2009; 26(6) 362-336.

Thilaganathan B, Meher-Homji N, Nicolaides KH. Labor: an immunologically beneficial process for the neonate. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(5):1271-1272.

Thomopoulos TP, Skalkidou A, Dessypris N, Chrousos G, Karalexi MA, Karavasilis TG, Baka M, Hatzipantelis E, Kourti M, Polychronopoulou S, Sidi V, Stiakaki E, Moschovi M, Loutradis D, Petridou ET. Prelabor cesarean delivery and early-onset acute childhood leukemia risk. *Eur J Cancer Prev*. 2016; 25(2):155-161.

Tobasía-Hegeet C, Pinart M, Madeira S, Guedes A, Reveiz L, Valdez-Santiago R, Pileggi V, Arenas-Monreal L, Rojas-Carmona A, Piña-Pozas M, Gómez Ponce de León R, Souza JP. Disrespect and abuse during childbirth and abortion in Latin America: systematic review and meta-analysis. *Rev Panam Salud Publica*. 2019; 3;43:e36.

Tornquist CS. Parto e poder: O movimento pela humanização do parto no Brasil. [Tese]. Florianópolis: Centro de Filosofia e Ciências Humanas da UFSC; 2004.

Vissier GHA, Ayres-de-Campos D, Barnea ER, Bernis L, Di Renzo GC, Vidarte MFE, Lloyd I, Nassar AH, Nicholson W, Shah PK, Stones W, Sun L, Theron GB, Walani S. FIGO position paper: how to stop the caesarean section epidemic. *Lancet*. 2018; 392(10155):1286-1287.

Wang R, Wiemels JL, Metayer C, Morimoto L, Francis SS, Kadan-Lottick N, DeWan AT, Zhang Y, Ma X. Cesarean section and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in a population-based, record-linkage study in California. *Am J Epidemiol*. 2017; 185(2):96-105.

Wang Y, Gao P, Liang G, Zhang N, Wang C, Wang Y, Nie L, Lv X, Li W, Guo Q, Jiang X, Lu J. Maternal prenatal exposure to environmental factors and risk of childhood acute lymphocytic leukemia: A hospital-based case-control study in China. *Cancer Epidemiol*. 2019; 58: 146-152.

Ward E, De Santis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):83-103.

Ward ZJ, Yeh JM, Bhakta N, Frazier AL, Atun R. Estimating the total incidence of global childhood cancer: a simulation-based analysis. *Lancet Oncol.* 2019;20(4):483-493.

Westergaard T, Andersen PK, Pedersen JB, Olsen JH, Frisch M, Sørensen HT, Wohlfahrt J, Melbye M. Birth characteristics, sibling patterns, and acute leukemia risk in childhood: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89(13):939-947.

World Health Organization (WHO). Appropriate technology for birth. *Lancet.* 1985; 326(8452): 436-437.

Wiemels JL, Ford AM, Wering ERV, Postma A, Greaves M. Protracted and Variable Latency of Acute Lymphoblastic Leukemia After TEL-AML1 Gene Fusion in utero. *Blood.* 1999; 94(3):1057-1062.

Wiemels J. Perspectives on the causes of childhood leukemia. *Chem Biol Interact.* 2012;196(3):59-67.

Wünsch-Filho V, Pelissari DM, Barbieri FE, Sant'anna L, Oliveira CT, Mata JF, Tone LG, Lee MLM, Andrea MLM, Bruniera P, Epelman S, Odone Filho V, Kheifets L. Exposure to magnetic fields and childhood acute lymphocytic leukemia in São Paulo, Brazil. *Cancer Epidemiol.* 2011;35(6):534-539.

Yazlle MEHD, Rochab JSY, Mendesa MC, Patta MC, Marcolina AC, Azevedo GD de. Incidência de cesáreas segundo fonte de financiamento da assistência ao parto. *Rev Saúde Pública.* 2001;35(2):202-206.

Yuan C, Gaskins AJ, Blaine AI, Zhang C, Gillman MW, Missmer SA, Field AE, Chavarro JE. Association between Cesarean birth and risk of Obesity in Offspring in childhood, adolescence, and early adulthood. *JAMA Pediatr.* 2016;170 (11):e162385.

Zack M, Adami HO, Ericson A. Maternal and perinatal risk factors for childhood leukemia. *Cancer Res.* 1991;51(14):3696-3701.

Zanardo V, Solda G, Trevisanuto D. Elective cesarean section and fetal immune-endocrine response. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006; 95(1):52-53.

Zheng R, Peng X, Zeng H, Zhang S, Chen T, Wang H, Chen W. Incidence, mortality and survival of childhood cancer in China during 2000–2010 period: a population-based study. *Cancer Lett.* 2015; 363(2):176-180.

Zill N. Parental schooling & children's health. *Public Health Rep.* 1996;111(1): 34-43.

ANEXOS

ANEXO 1: FORMULÁRIO DE INFORMAÇÕES EXTRAÍDOS DO BANCO DE DADOS DNV DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO PAULO E MINISTÉRIO DA SAÚDE

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

Projeto: Cesariana, condições pré e pós-natal e leucemia linfoblástica aguda na infância

Formulário de informações extraídos do banco de dados DNV da SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO PAULO

1. Qual o tipo de parto pelo qual a criança nasceu?

() natural () cesariana () ignorado

2. Tipo de gravidez?

() única () dupla () tripla ou mais () ignorado

3. Índice de Apgar da criança ao nascer?

() 1º minuto () 5º minuto

4. Peso da criança ao nascer? _____ Kg

5. Número de consultas de pré-natal?

() Nenhuma () 1 a 3 () 4 a 6 () 7 e mais () ignorado

6. Duração da gestação (em semanas)?

() menos de 22 semanas () de 22 a 27 semanas () de 28 a 31 semanas

() de 32 a 36 semanas () de 37 a 41 semanas () de 42 semanas e mais

() ignorado

7. Estado civil da mãe:

() solteira () casada () viúva () separada () ignorada

8. Escolaridade da mãe (em anos de estudo)

() nenhuma () 1 a 3 anos () 4 a 7 anos () 8 a 11 anos () 12 a mais () ignorado

9. Ocupação habitual da mãe e ramo de atividade

_____ Código _____

10. Número de filhos em gestações anteriores Nascidos vivos _____ Nascidos mortos _____

ANEXO II: QUESTIONÁRIO DE CADASTRO

QUESTIONÁRIO DE CADASTRO

Q01. Nº de Identificação:

Q02.

Campo exclusivo da equipe de epidemiologia.

Meu nome é..... Nós estamos realizando um estudo com a finalidade de esclarecer se determinadas características, hábitos ou fatores ambientais, particularmente radiações não-ionizantes, têm relação com algumas doenças, particularmente leucemias. Eu farei várias perguntas relacionadas ao seu filho(a) cujas respostas serão registradas neste formulário. Devo dizer que tudo que o(a) senhor(a) responder na entrevista será estritamente confidencial e as informações colhidas das inúmeras pessoas que irão participar do estudo serão usadas apenas em relatos científicos, sem nenhuma identificação pessoal.

Os possíveis benefícios desse estudo dependem de respostas mais reais (verdadeiras, sinceras) possíveis. Por favor pergunte se não entender o significado de alguma questão. A qualquer momento o(a) senhor(a) pode se recusar a continuar a entrevista ou a responder perguntas específicas. Além do questionário, o estudo inclui medições de campos eletromagnéticos na casa da criança. O equipamento que será utilizado para essa medição não traz nenhum risco para a saúde das pessoas na casa.

Participação do estudo? ☐ Aceita ☐ Recusa

Podemos começar? O(A) Sr(a) poderia assinar o consentimento para a pesquisa?

::SE RECUSA, PREENCHER OS SEGUINTE CAMPOS::

Data da Entrevista: dd/mm/aaaa

Data de Nascimento: dd/mm/aaaa

Idade: (anos) - campo calculado automaticamente.

Sexo: ☐ Feminino ☐ Masculino

Raça: ☐ Branco ☐ Mulato ☐ Negro ☐ Oriental ☐ Índio ☐ Outra:

Hospital:

Diagnóstico principal: ☐ Controle ☐ Caso

CID-10: Descrição(CID10):

Entrevistador:

::SE ACEITA, PREENCHER OS BLOCOS A SEGUIR::

::BLOCO A - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DA CRIANÇA::

Q03. Nome da criança:

Q04. Endereço – Nº:

Q05. Bairro:

Q06/07/08. Cidade: UF da cidade:

Q09. Cep: 00000-000

Q10/11. Telefone: (DDD)- 0000-0000 Q12.Obs:

Q13/14. Celular: (DDD)- 0000-0000

::BLOCO B - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DA CRIANÇA:. (SOMENTE PARA CASOS)

Q15. Caso ☐ Leucemia Linfoblástica

Q16. Nº prontuário/hospital:

Q17. Hospital:

Q18. Criança: ☐ Internada ☐ Ambulatorial

Q19. CID-10: Q20-Descrição(CID10):

::BLOCO C - INFORMAÇÕES GERAIS DA CRIANÇA::

Q21. Data de Nascimento: dd/mm/aaaa

Q22. Idade: anos

Q23. Sexo: ☐ Feminino ☐ Masculino

Q24/25/26. Cidade onde nasceu: UF da cidade:

Pergunte ao entrevistado como ele/ela classifica racialmente a criança. Pergunte sobre a raça/origem dos avós. O entrevistador decide sobre a classificação racial.

Q27. Raça: ☐ Branco ☐ Mulato ☐ Negro ☐ Oriental ☐ Índio ☐ Outra: Q28.

Q29. A criança já fez algum tratamento prévio para Leucemia ou algum outro tipo de câncer? (aplica-se somente para controles): ☐ Sim ☐ Não ☐ Não Sabe

Q30- A criança tem alguma alteração genética? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não Sabe

Q31- Se "Sim", qual? ☐ Síndrome de Down ☐ Anemia Fanconi ☐ Síndrome Wiscot-Aldrich ☐ Outra

Q32- Qual?

::BLOCO D - ENTREVISTADOR E ENTREVISTADO::

Q33. Entrevistador:

A ENTREVISTA SERÁ CONDUZIDA PREFERENCIALMENTE COM A MÃE DA CRIANÇA. ALTERNATIVAMENTE COM O PAI OU OUTRA PESSOA RESPONSÁVEL.

Q34. A pessoa entrevistada é: ☐ Mãe ☐ Pai ☐ Outro: Q35.

Q36- Nome da mãe:

Q37. Data da Entrevista: dd/mm/aaaa

Q38. Início da Entrevista: hh:mm

::BLOCO E - HISTÓRIA DE MORADIA DA CRIANÇA::

Q39. A criança sempre residiu no mesmo domicílio? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

(Se *sim ou não sabe*, vá para Bloco F):

Q40. Se não, quantos domicílios diferentes a criança morou considerando o atual?

OBS: Favor incluir as informações dos domicílios anteriores (endereço completo) que a criança esteve no quadro definido abaixo.

	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7
T1	De (mm/aaaa)	Até (mm/aaaa)	Idade da criança no início	Idade da criança na saída	Endereço, N°	Cidade	Estado
L1							
L2							
L3							
L4							
L5							
Ln	T1_LnC1	T1_LnC2	T1_LnC3	T1_LnC4	T1_LnC5	T1_LnC6	T1_LnC7

::BLOCO F - CARACTERIZAÇÃO SOCIAL E ECONÔMICA ::

Q41. Quantos cômodos são usados como dormitórios na casa que reside a criança?

Q42. Quantas pessoas dormem habitualmente na casa?

Q43. O(A) sr(a) estudou em escola? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não Sabe (Se *não ou não sabe*, vá para Bloco G)

Q44. Quantos anos o sr(a) frequentou a escola? (anos)

::BLOCO G - HISTÓRICO DE CâNCER NA FAMÍLIA DA CRIANÇA::

Q45. Quantos irmão(s) têm a criança?

Q46. Quantas irmã(s) têm a criança?

OBS: Favor incluir as informações do histórico familiar no quadro abaixo. Coloque os números e letras correspondentes aos campos nos quadros em branco da tabela de acordo com os seguintes códigos:

Tipo de familiar : **01:** Mãe **02:** Pai **03:** Irmão **04:** Irmã

Vivo/Morto : **V:** Vivo **M:** Morto:

Câncer : **S:** Sim **N:** Não **I:** Ignorado

Tabagismo : **S:** Sim **N:** Não **I:** Ignorado

	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7
T2	Tipo de familiar	Vivo/Morto	Idade atual ou da morte	Câncer	Tipo de tumor (CID-10)	Idade no diagnóstico	Tabagista
L1							
L2							
L3							
L4							
L5							
L6							
L7							
L8							
L9							
L10							
L11							
L12							
L13							
L14							
L15							
L16							
L17							
L18							
L19							
L20							
Ln	T2_LnC1	T2_LnC2	T2_LnC3	T2_LnC4	T2_LnC5	T2_LnC6	T2_LnC7

::BLOCO H - BERÇÁRIO, CRECHE E INFECÇÕES VIRAIS ::

Q47. A criança freqüenta ou freqüentou berçários e/ou creches? ____ Sim ☐ Não ☐ Não Sabe ☐

(Se *Não ou Não Sabe*, vá para Q45):

Q48. Quanto tempo a criança freqüenta ou freqüentou berçários e/ou creches?

anos Q49. meses (obs: menos de 1 mês colocar zero)

Q50. A criança costuma ou costumou ter gripe e/ou resfriado? ____ Sim ☐ Não ☐ Não Sabe ☐

(Se *Não ou Não Sabe*, vá para Q47):

Q51. Com qual freqüência(gripe e/ou resfriado)? ☐ Raramente ☐ Às vezes ☐ Frequentemente

Q52. A criança costuma ou costumou ter dor de ouvido? ____ Sim ____ Não ____ Não Sabe

(Se *Não ou Não Sabe*, vá para Q49):

Q53. Com qual freqüência(dor de ouvido)? ☐ Raramente ☐ Às vezes ☐ Frequentemente

Q54-Ocorreu episódios de corrimento de pus no ouvido? ____ Sim ____ Não ____ Não Sabe

(Se *Não ou Não Sabe*, vá Bloco I):

Q55-Com qual freqüência(pus no ouvido)? ☐ Raramente ☐ Às vezes ☐ Frequentemente

::BLOCO I - INFORMAÇÕES SOBRE OCUPAÇÃO DA MÃE::

OBSERVAÇÃO : As perguntas a seguir somente serão feitas para obter informações sobre a mãe. Somente serão

aplicadas se a mãe for a própria entrevistada.

Q56. Data de nascimento da mãe: dd/mm/aaaa

Q57. Idade da mãe: anos

Q58_59. Qual a profissão da mãe da criança? (aquela que exerceu por mais tempo):

Q60. Por quanto tempo exerceu esta profissão? anos (Se menos de 1 ano codifique como 00)

Q61. A mãe da criança trabalhou ou trabalha na agricultura? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não Sabe

(Se *Não ou Não Sabe*, vá para BLOCO J)

Q62. Por quanto tempo? anos (Se menos de 1 ano codifique como 00)

Q63. Durante o período de trabalho na agricultura a mãe da criança utilizava agrotóxicos (pesticidas, venenos para matar plantas ou insetos)? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não Sabe

(Se *Não ou Não Sabe*, vá para BLOCO J)

Se Sim, em média quantas vezes a mãe da criança fazia a aplicação?

Q64. Nº de vezes: - Q65. ☐ Por dia ☐ Por semana ☐ Por mês ☐ Por ano

Q66. O uso de agrotóxicos foi feito durante o período de gravidez do(a)
(nome da criança): ☐ Sim ☐ Não ☐ Não Sabe

Q67. Se Sim, em que período? ☐ 0-3 meses ☐ 4-6 meses ☐ 7-9 meses ☐ Durante toda a gravidez

::BLOCO J - HISTÓRIA DE TABAGISMO DA MÃE::

OBSERVAÇÃO : As perguntas a seguir somente serão feitas para obter informações sobre a mãe. Somente serão aplicadas se a mãe for a própria entrevistada.

Q68. A Sra fuma ou já fumou em média 1 cigarro, charuto ou cachimbo, diariamente, pelo menos por 1 ano?
(se parou de fumar há menos de 12 meses assinalar sim, ainda fuma)

☐ Sim, ainda fuma ☐ Nunca fumou ☐ Somente no passado ☐ Não sabe

(Se for *Nunca fumou ou Não Sabe*, vá para Bloco L)

Q69. Durante o período da gravidez do(a) (nome da criança) a Sra continuou fumando: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

Gostaríamos que a Sra descrevesse os períodos de sua vida em que fumou cigarro, charuto ou cachimbo, as quantidades que fumou e outros detalhes. Por favor, tente lembrar as mudanças mais importantes quanto à quantidade e tipo de cigarro. Ignore as mudanças que ocorreram por períodos curtos (menos de 1 ano).

Nota para o entrevistador: Evite a superposição de anos para consumo do mesmo tipo de cigarro, por exemplo: utilize 30-40, 41-45 ao invés de 30-40, 40-45.

OBS: Seguem as opções de preenchimento : Coloque os números correspondentes aos campos nos quadros em branco da tabela de acordo com os seguintes códigos.

Tipo de Tabaco : **01:**Cigarro **02:**Charuto **03:**Cachimbo **04:**Cigarro de palha

Que tipo de tabaco a Sra fuma ou já fumou?

	C1	C2	C3	C4
T3	Tipo de Tabaco	Idade de Início	Idade atual ou que parou	Nº por Dia
L1				
L2				
L3				
L4				
L5				
Ln	T3_LnC1	T3_LnC2	T3_LnC3	T3_LnC4

:.BLOCO L - HÁBITOS DE BEBIDA DA MÃE:.

OBSERVAÇÃO : As perguntas a seguir somente serão feitas para obter informações sobre a mãe. Somente serão aplicadas se a mãe for a própria entrevistada.

Q70. A Sra já tomou (ingeriu) bebidas alcoólicas pelo menos 1 vez por mês?

(se parou nos últimos 12 meses, assinalar sim ainda bebe)

☐ Sim, ainda bebe ☐ Nunca ☐ Só no passado ☐ Não sabe

(Se for *Nunca ou Não Sabe*, vá para Bloco M)

Q71. Quando a Sra costuma beber(ou bebia)?

☐ Nas refeições ☐ Entre as refeições ☐ Aos finais de semana ☐ Em todas situações anteriores
☐ Não sabe

Q72. Durante o período da gravidez do(a) _____ (nome da criança) a Sra continuou tomando bebidas alcoólicas: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

Descreva os períodos de sua vida durante os quais tomou bebidas alcoólicas. Por favor, tente resumir as mudanças mais importantes em sua vida em relação a quantidade e tipo de bebida. Ignore quaisquer mudanças ocorridas durante curtos períodos de tempo (menos de 1 ano) ou bebidas consumidas ocasionalmente.

NOTA PARA O ENTREVISTADOR: Evite a superposição de anos de consumo de uma mesma bebida, por exemplo:

utilize 30-40,41-45 ao invés de 30-40,40-45. perguntar separadamente para cada bebida.

OBS: Seguem as opções de preenchimento : Coloque os números correspondentes aos campos nos quadros em branco da tabela, de acordo com os seguintes códigos:

Bebida: **01:**Vinho **02:**Cerveja **03:**Destilados (uísque, conhaque, cachaça e vodca)

Unidade: **01:**Copo pequeno -50ml **02:**Copo médio -100ml **03:** Copo grande -250ml

04:1/2 Garrafa pequena ou lata- 330ml **05:**Garrafa 700-750ml **06:**Garrafa - 1L

Por : **01:**Dia **02:**Semana **03:**Mês

	C1	C2	C3	C4	C5	C6
T4	Bebida	Idade de início	Idade atual ou que Parou	Unidade	Unidade Consumidas	Por
L1						
L2						
L3						
L4						
L5						
Ln	T4_LnC1	T4_LnC2	T4_LnC3	T4_LnC4	T4_LnC5	T4_LnC6

::BLOCO M - HISTÓRIA DE FERTILIZAÇÃO IN VITRO, EXPOSIÇÃO A RAIOS-X E RADIOTERAPIA DA MÃE::

OBSERVAÇÃO : As perguntas a seguir somente serão feitas para obter informações sobre a mãe. Somente serão

aplicadas se a mãe for a própria entrevistada.

Q73. Criança nasceu de fertilização in vitro ? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

Q74. Durante a gravidez do(a)_____ (nome da criança) a Sra necessitou

submeter-se a exames de Raio- X ou tratamento com radioterapia? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

Q75. Se Sim, estes exames de tratamento ocorreram nos:

☐ 0 a 3 meses de gravidez ☐ 4 a 6 meses de gravidez ☐ 7 a 9 meses de gravidez ☐ Não se aplica

Q76. Término da Entrevista: hh:mm

AGRADEÇO A SUA PARTICIPAÇÃO NESTA PESQUISA

OBS:> Segue legenda das variáveis de controle usada no Banco de Dados:

Q77. Variável criada na base de dados para controlar quem não aceitou participar da pesquisa, quando for "NAO" e

criança for Caso(LLA2,LLA3... LLA9) significa que houve recusa de participação do estudo e quando for Controle(LLA0 ou LLAv) significa que houve situações do tipo (recusa, mudança, ausência ou outras situações).

Q78. Variável criada na base de dados para controlar os Casos(LLA2,LLA3... LLA9) que foram visitados e que foram considerados válidos para análise(residentes e nascidos no Estado de São Paulo, nascidos a partir do ano de 2000, diagnosticados a partir de 2003 e confirmados que tiveram o diagnóstico da doença no local atual de moradia).

Q79. Variável criada na base de dados para controlar todas as situações encontradas durante as visitas dos casos e controles do estudo, quando definida com a palavra: "**Sucesso**", significa que o registro foi selecionado para análise final.

BLOCO: ANIMAIS DOMÉSTICOS

1. Você possui animais domésticos:

1. Sim

2. Não

2. Se sim, preencher o quadro abaixo:

		Desde quando	Até
1	A. Cachorro	____/____(mês/ano)	____/____(mês/ano)
	B. Cachorro	____/____(mês/ano)	____/____(mês/ano)
	C. Cachorro	____/____(mês/ano)	____/____(mês/ano)
2.	A.Gato	____/____(mês/ano)	____/____(mês/ano)
	B.Gato	____/____(mês/ano)	____/____(mês/ano)
	C.Gato	____/____(mês/ano)	____/____(mês/ano)
3.	A.Pássaro	____/____(mês/ano)	____/____(mês/ano)
	B. Pássaro	____/____(mês/ano)	____/____(mês/ano)
	C. Pássaro	____/____(mês/ano)	____/____(mês/ano)
4.	A. Outro especificar: _____	____/____(mês/ano)	____/____(mês/ano)
	B. Outro especificar: _____	____/____(mês/ano)	____/____(mês/ano)
	C. Outro especificar: _____	____/____(mês/ano)	____/____(mês/ano)
	D. Outro especificar: _____	____/____(mês/ano)	____/____(mês/ano)
	E. Outro especificar: _____	____/____(mês/ano)	____/____(mês/ano)
	F. Outro especificar: _____	____/____(mês/ano)	____/____(mês/ano)

:PROJETO LEUCEMIA:

.:FORMULÁRIO DE DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS:.

Q0 - N° de Identificação: Nome da Criança:

::Dados Clínicos e Laboratoriais ao Diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda

IDENTIFICAÇÃO

Q01 -Data do início do tratamento:

 dd/mm/aaaa

Q02 -Data do diagnóstico:

 dd/mm/aaaa

Q03 -Grupo de risco:

☐ alto risco ☐ risco intermediário ☐ baixo risco

Q04 -Peso ao diagnóstico:

 kg

Q05 -Estatura ao diagnóstico:

 cm

ÓRGÃOS ACOMETIDOS

Q06 -Testículo:

☐ Sim ☐ Não

Q07 -SNC:

☐ Sim ☐ Não

Q08 -Outros (especificar):

RESULTADO DO HEMOGRAMA DO D0

Q09 -Leucócitos/ $\times 10^3 \text{mm}^3$:

Q10 -Blastos:

 % Q11 - $\times 10^3 \text{mm}^3$

Q12 -Plaquetas/ $\times 10^3 \text{mm}^3$:

CITOQUÍMICAS

Q13 -PAS: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

Q14 -Pero: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

Q15 -Sudan: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

Q16 -Fosf. ácida: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

IMUNOFENOTIPAGEM

Q17 - ☐ Material enviado (Se Material enviado, responda aos itens ao lado:) Q18 - ☐ Citometria de fluxo
☐ Lâmina ☒ Citometria de fluxo e Lâmina

☐ Material não enviado

Q19 - Laboratório de referência:

Q20 - Calla: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

Q21 - CD2: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

Q22 - CD3: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

Q23 - CD5: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

Q24 - CD7: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

Q25 - CD13: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

Q26 - CD19: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

Q27 - CD20: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

Q28 - CD22: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

Q29 - CD33: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

Q30 - CD34: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

Q31 - SIGM: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

Q32 - CIGM: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

Q33 - cCD3: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

Q34 - Ia (HLADR): ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

T1 C1

C2

L1 - ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

L2 - ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

L3 - ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

L4 - ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

L5 - ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizada

T1_LnC1

T1_LnC2

ÍNDICE DE DNA

Q35 - ☐ Realizada - Q36- ☐ Não realizada

CITOGENÉTICA

Q37 - ☐ Realizada (Se Realizada, responda:) Q38 - Cromossomo Ph: ☐ Positivo ☐ Negativo

☐ Não realizada

Q39 - Outras
translocações
encontradas:

Q40 - Cariótipo
composto:

BIOLOGIA MOLECULAR

Q41 - ☐ Realizada ☐ Não realizada (Se Realizada, responda aos itens abaixo:)

Q42 - t (9;22)
(q34;q11): ☐ Positivo ☐ Negativo

Q43 - t (4;11)
(q21;q23): ☐ Positivo ☐ Negativo

Q44 - t (1;19)
(q23;q13): ☐ Positivo ☐ Negativo

Q45 - t (12;21): ☐ Positivo ☐ Negativo

Q46 - Outros:

Q47 - Óbito? ☐ Sim ☐ Não - Se "Sim", qual a data: Q48- dd/mm/aaaa

FORMULÁRIO DE MEDIÇÃO DE CAMPOS MAGNÉTICOS

ID: _____ Nome: _____

G.P.S.	Ponto:	Data:	horário:	Obs.:
--------	--------	-------	----------	-------

Dosímetro **Modelo: EMDEX II** N° Série:

Bloco A - MEDIÇÃO NO MEIO EXTERIOR À RESIDÊNCIA (intervalo 1,5 seg)

Ensaio nº 1 -Data : ____/____/____ Horário: _____

Bloco B - MEDIÇÃO NO MEIO INTERNO À RESIDÊNCIA (intervalo 1,5 seg)

Número de cômodos: _____

Realizar medição por 3 minutos no meio de cada cômodo

Ensaio n°	Cômodo	Ensaio n°	Cômodo
Ensaio n°:		Ensaio n°:	
Ensaio n°:		Ensaio n°:	
Ensaio n°:		Ensaio n°:	
Ensaio n°:		Ensaio n°:	

BLOCO C - MEDIÇÃO 24 HORAS (intervalo de 5 seg)

Manter o aparelho próximo da cama da criança, mas longe de interruptores elétricos

Ensaio final n°: _____

Dosímetro mantido em qual cômodo (onde a criança dorme)? _____

Data (entrada) : ____/____/____

Horário: _____

Data (retirada): ____/____/____

Horário: _____

Informações após medição 24 horas

No período de medição 24 horas algum aparelho elétrico foi ligado no cômodo onde estava o dosímetro?

() Não () Sim. Se sim qual? _____ (aparelho de televisão, computador, video-game, etc.)

ANEXO III: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DA CRIANÇA E RESPONSÁVEL LEGAL

1. Nome da criança:
 Sexo: M.....F..... Data de nascimento:/...../.....
 Endereço:
 Bairro: Cidade:..... CEP:.....
2. Responsável legal:.....
 Natureza (grau de parentesco, tutor, curador, etc):
 Documento de identidade: Sexo: M.....F...
 Data de nascimento:/...../.....
 Telefone: (.....).....
 Celular: (.....).....

II. DADOS SOBRE A PESQUISA

1. Título da pesquisa: Campos eletromagnéticos de baixa frequência e leucemia linfocítica aguda em crianças no Estado de São Paulo
2. Pesquisador responsável:
 Victor Wunsch Filho, CREMESP 28777, Professor Titular, Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da USP.
3. Avaliação do risco de participação da pesquisa:

Os procedimentos específicos para o levantamento de dados dessa pesquisa não implicam em danos imediatos ou tardios para o participante. Não há coleta de sangue para fins dos objetivos da pesquisa e as medições de campos eletromagnéticos não representam níveis adicionais de exposição a esses campos eletromagnéticos em relação aos já existentes.
4. Duração da pesquisa: Janeiro de 2006 a dezembro de 2008.

III. EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR À MÃE, PAI OU RESPONSÁVEL LEGAL PELA CRIANÇA SOBRE A PESQUISA

Nós estamos realizando um estudo com finalidade de esclarecer se determinadas características, hábitos ou fatores ambientais, particularmente radiações não-ionizantes têm relação com leucemias. Eu farei várias perguntas relacionadas ao seu filho (a)cujas respostas serão registradas neste formulário. Devo dizer que tudo o que o (a) senhor (a) responder na entrevista será estritamente confidencial e as informações colhidas das inúmeras pessoas que irão participar do estudo serão usadas apenas em relatos científicos, sem nenhuma identificação pessoal.

Os possíveis benefícios desse estudo dependem de respostas mais reais (verdadeiras, sinceras) possíveis. Por favor, pergunte se não entender o significado de alguma questão. A qualquer

momento o (a) senhor (a) pode se recusar a continuar a entrevista ou a responder perguntas específicas. Além do questionário, o estudo inclui medições de campos eletromagnéticos na sua casa. O equipamento que será utilizado para essa medição não traz nenhum risco para a saúde das pessoas na casa.

A sua participação na pesquisa inclui: (a) responder a perguntas de um questionário; (b) permitir a medição de campos eletromagnéticos em sua casa, o aparelho (dosímetro) será mantido 24 hs na sua casa. Esclarecemos que os procedimentos de medição não acarretarão nenhum desconforto para o (a) senhor (a) ou sua família.

IV. ESCLARECIMENTOS SOBRE GARANTIAS AO PARTICIPANTE DA PESQUISA

Todas as informações prestadas durante a entrevista serão de caráter confidencial e as informações colhidas serão utilizadas somente para fins científicos descritos no protocolo dessa pesquisa, sem qualquer identificação pessoal.

Qualquer provável benefício do estudo para o bem-estar da população depende da exatidão de suas respostas. Portanto, se o (a) senhor (a) não entender alguma das questões, por favor solicite todos os esclarecimentos que julgar necessário sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa ou qualquer outra dúvida.

O (A) senhor (a) tem a liberdade de não participar do estudo e retirar seu consentimento a qualquer momento, deixando de participar do estudo, sem qualquer prejuízo.

V. NOME, ENDEREÇO E TELEFONES DO RESPONSÁVEL PELA PESQUISA PARA CONTATO EM CASO DE ESCLARECIMENTOS NECESSÁRIOS:

Prof. Victor Wunsch Filho, CREMESP 28777,
Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da USP.
Endereço: Av. Dr. Arnaldo 715, 1º andar, sala 10, CEP 01246-904, São Paulo, SP.
Telefone (011) 3066-7764; Celular (011) 9249-6551; Fax: (011) 3081-2108

Declaro que, após conveniente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que foi explicado, consinto em participar do presente protocolo de pesquisa:

_____, _____/_____/_____
Cidade (dia/mês/ano)

(Assinatura da mãe, pai ou responsável legal pela criança)

(Nome e assinatura do entrevistador)

ANEXO IV: DICIONÁRIO DO SINASC

Nome da coluna no arquivo DBF	Tipo	Tam	Descrição
NUMERODN	character	8	Número da DN
NUMERODV	character	1	Número do Dígito Verificador
PREFIXODN	character	2	Prefixo da DN
CODCART	character	8	Código do cartório
CODESTCART	character	2	Código da UF do cartório
CODMUNCART	character	7	Código do município do cartório
NUMREGCART	character	10	Número do registro civil (cartório)
DTREGCART	character	8	Data do registro no cartório
CODESTAB	character	7	Código do estabelecimento de saúde (CNES) onde ocorreu o nascimento
COMUNESTAB	character	7	Código do município do estabelecimento de saúde
ENDNASC	character	30	Endereço do local de nascimento
CODESTOCOR	character	2	Código da UF de ocorrência
CODMUNNASC	character	7	Código do município de nascimento
BAINASC	character	30	Nome do Distrito Administrativo de nascimento
CODBAINASC	character	8	Código do Distrito Administrativo de nascimento
LOCNASC	character	1	Local de nascimento: 1 – Hospital; 2 – Outros estabelecimentos de saúde; 3 – Domicílio; 4 – Outros.
CODENDNASC	character	12	Código de endereço de nascimento
COMPLNASC	character	20	Complemento do endereço de nascimento
NUMENDNASC	character	10	Número do endereço de nascimento
CEPNASC	character	9	CEP do endereço de nascimento
CODDISNASC	character	8	Código do distrito de nascimento
CODREGOCOR	character	5	Código da regional de ocorrência
NOMEMAE	character	70	Nome da mãe
NUMSUSMAE	character	15	Número do cartão SUS da mãe
IDADEMAE	character	2	Idade da mãe
CONFIDADE	character	1	-----
ESTCIVMAE	character	1	Situação conjugal da mãe: 1– Solteira; 2– Casada; 3– Viúva; 4– Separada judicialmente/divorciada; 5– União estável; 9– Ignorada.
ESCMAE	character	1	Escolaridade, em anos de estudo concluídos: 1 – Nenhuma; 2 – 1 a 3 anos; 3 – 4 a 7 anos; 4 – 8 a 11 anos; 5 – 12 e mais; 9 – Ignorado.
CODOCUPMAE	character	6	Código de ocupação da mãe conforme tabela do CBO (Código Brasileiro de Ocupações).
QTDFILVIVO	character	2	Número de filhos vivos
QTDFILMORT	character	2	Número de perdas fetais e abortos
CODESTRES	character	2	Código da UF de residência

CODMUNRES	caracter	7	Código do município de residência
BAIRES	caracter	30	Nome do Distrito Administrativo de residência
CODBAIRES	caracter	8	Código do Distrito Administrativo de residência
ENDRES	caracter	40	Endereço de residência
CODENDRES	caracter	12	Código de endereço de residência
COMPLRES	caracter	20	Complemento do endereço de residência
NUMRES	caracter	10	Número do endereço de residência
CEPRES	caracter	9	CEP da residência
CODDISRES	caracter	8	Código do distrito de residência
CODPAISRES	caracter	3	Código do país de residência
CODREGRES	caracter	5	Código da região de residência
GESTACAO	caracter	1	Semanas de gestação: 1- Menos de 22 semanas; 2- 22 a 27 semanas; 3- 28 a 31 semanas; 4- 32 a 36 semanas; 5- 37 a 41 semanas; 6- 42 semanas e mais; 9- Ignorado.
GRAVIDEZ	caracter	1	Tipodegravidez: 1-Única; 2-Dupla; 3- Triplaoumais; 9- Ignorado.
PARTO	caracter	1	Tipo de parto: 1- Vaginal; 2- Cesário; 9- Ignorado
CONSULTAS	caracter	1	Número de consultas de pré-natal. Valores: 1- Nenhuma; 2- de 1 a 3; 3- de 4 a 6; 4- 7 e mais; 9- Ignorado.
DTNASC	caracter	8	Data de nascimento: dd mm aaaa
HORANASC	caracter	5	Horário de nascimento
SEXO	caracter	1	Sexo: M - Masculino; F - Feminino; I - ignorado
APGAR1	caracter	2	Apgar no 1º minuto
APGAR5	caracter	2	Apgar no 5º minuto
RACACOR	caracter	1	Tipoderaçãecordonascido: 1-Branca; 2-Preta; 3-Amarela; 4- Parda; 5- Indígena.
PESO	caracter	4	Peso ao nascer em gramas.
IDANOMAL	caracter	1	Anomalia identificada: 1- Sim; 2- Não; 9- Ignorado
DTCADASTRO	caracter	8	Data do cadastro da DN no sistema
CONFPEO	caracter	1	-----
CODANOMAL	caracter	20	Código da anomalia (CID 10)
NUMEROLOTE	caracter	8	Número do lote
CRITICA	caracter	2	-----
CODINST	caracter	18	Código de configuração da instalação: - 1º caracter: nível de instalação (M - municipal; R - regional; E - estadual); - 2º e 3º caracter: UF de instalação; - 4º ao 9º caracter: código do município de instalação; - 10º ao 13º caracter: nº da máquina de instalação.

VERSAOSIST	caracter	7	Versão do sistema
RETROALIM	caracter	1	Status da Retroalimentação (S - SIM; N - NÃO.)
DTRECEBIM	caracter	8	Data do último recebimento do lote, dada pelo Sisnet.
DIFDATA	caracter	8	Diferença entre a data de óbito e data do recebimento original da DO ([DTNASC] - [DTREC ORIG])
DTREC ORIG	caracter	8	Data do 1º recebimento do lote, dada pelo Sisnet.
NATURALMAE	caracter	3	Se a mãe for estrangeira, constará o código do país de nascimento.
CODMUNNATU	caracter	7	Código do município de naturalidade da mãe
CODUFNATU	caracter	2	Código da UF de naturalidade da mãe
ESMAE2010	caracter	1	Escolaridade 2010. Valores: 0 - Sem escolaridade; 1 - Fundamental I (1ª a 4ª série); 2 - Fundamental II (5ª a 8ª série); 3 - Médio (antigo 2º Grau); 4 - Superior incompleto; 5 - Superior completo; 9 - Ignorado.
SERIESMAE	caracter	1	Série escolar da mãe. Valores de 1 a 8.
DTNASMAE	caracter	8	Data de nascimento da mãe: dd mm aaaa
RACACORMAE	caracter	1	Tipoderaçãe corda mãe: 1- Branca; 2- Preta; 3- Amarela; 4- Parda; 5- Indígena.
QTDGESTANT	caracter	2	Número de gestações anteriores
QTDPARTNOR	caracter	2	Número de partos vaginais
QTDPARTCES	caracter	2	Número de partos cesáreos
NOMEPAI	caracter	70	Nome do pai
IDADEPAI	caracter	2	Idade do pai
DTULTMENST	caracter	8	Data da última menstruação (DUM): dd mm aaaa
SEMAGESTAC	caracter	2	Número de semanas de gestação.
TPMETESTIM	caracter	2	Método utilizado. Valores: 1- Exame físico; 2- Outro método; 9- Ignorado.
CODCRM	caracter	10	Código do CRM do médico.
MESPRENAT	caracter	2	Mês de gestação em que iniciou o pré-natal
TPAPRESENT	caracter	2	Tipo de apresentação do RN. Valores: 1- Cefálico; 2- Pélvica ou podálica; 3- Transversa; 9- Ignorado.
STTRABPART	caracter	1	Trabalho de parto induzido? Valores: 1- Sim; 2- Não; 3- Não se aplica; 9- Ignorado.
STCESPARTO	caracter	1	Cesárea ocorreu antes do trabalho de parto iniciar? Valores: 1- Sim; 2- Não; 3- Não se aplica; 9- Ignorado.
TPNASCASSI	caracter	2	Nascimento foi assistido por? Valores: 1- Médico; 2- Enfermeira/obstetiz; 3- Parteira; 4- Outros; 9- Ignorado.
NOMERNASC	caracter	70	Nome do recém-nascido
NOMERESPO	caracter	70	Nome do responsável pelo preenchimento

TPFUNCRESP	caracter	1	Tipo de função do responsável pelo preenchimento. Valores: 1- Médico; 2- Enfermeiro; 3- Parteira; 4- Funcionário do cartório; 5- Outros.
DSFUNCRESP	caracter	70	Descrição da função do responsável pelo preenchimento, se a função for “5- Outros”.
CODPROF	caracter	15	Código da profissão, se a função for “5- Outros”.
PROFISSION	caracter	70	Nome do Profissional, se a função for “5- Outros”.
COREN	caracter	60	Nome do profissional enfermeiro
CODCOREN	caracter	8	Código do COREN
TPDOCRESP	caracter	1	Tipo do documento do responsável. Valores: 1-CNES; 2-CRM; 3-COREN; 4-RG; 5-CPF.
NUDOCRESP	caracter	20	Número do documento do responsável pelo preenchimento.
CONSPRENAT	caracter	2	Número de consultas pré-natal
ORGEMISSION	caracter	20	Descrição do órgão emissor do documento do responsável pelo preenchimento.
DTDECLARAC	caracter	8	Data da declaração: dd mm aaaa
ESMAEAGR1	caracter	2	Escolaridade 2010 agregada. Valores: 00 - Sem Escolaridade; 01 - Fundamental I Incompleto; 02 - Fundamental I Completo; 03 - Fundamental II Incompleto; 04 - Fundamental II Completo; 05 - Ensino Médio Incompleto; 06 - Ensino Médio Completo; 07 - Superior Incompleto; 08 - Superior Completo; 09 - Ignorado; 10 - Fundamental I Incompleto ou Inespecífico; 11 - Fundamental II Incompleto ou Inespecífico; 12 - Ensino Médio Incompleto ou Inespecífico.
ESMAEAGR2	caracter	2	-----
TPROBSON	caracter	2	Código do Grupo de Robson, gerado pelo sistema
STDNEPIDEM	caracter	1	Status de DN Epidemiológica. Valores: 1 - SIM; 0 - NÃO.
STDNNOVA	caracter	1	Status de DN Nova. Valores: 1 - SIM; 0 - NÃO.

ANEXO V: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Parto cesáreo e leucemia linfocítica aguda na infância

Pesquisador: Maria Elizangela Ramos Junqueira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 57283016.7.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.811.326

Apresentação do Projeto:

O projeto apresentado dedica-se ao estudo caso-controle de base populacional, com crianças residentes no Estado de São Paulo, diagnosticadas com leucemia linfocítica aguda (LLA) no período de 2003 a 2009.

Objetivo da Pesquisa:

Examinar a associação entre parto cesáreo e o desenvolvimento de LLA em crianças do Estado de São Paulo.

O método será estudo epidemiológico do tipo caso-controle de base populacional, com crianças residentes no Estado de São Paulo, diagnosticadas com LLA no período de 2003 a 2009.

As informações a serem utilizadas nesse estudo foram obtidas por meio de entrevistas, com os pais ou responsáveis pelas crianças utilizando-se questionário estruturado com dados gerais e clínicos. No banco de dados da Fundação SEADE, serão obtidas das declarações de nascidos vivos no Estado de São Paulo, informações sobre tipo de parto das crianças casos e controles. A amostra é composta por 241 casos e 598 controles, nascidos a partir de 1 de julho de 1999, com idade entre 0-10 anos no período do diagnóstico.

Caso neste estudo é definido como criança diagnosticada com LLA B e T nos hospitais participantes da pesquisa. Acatou-se o diagnóstico médico para definir os casos.

A seleção dos casos ocorreu nos cinco centros clínicos da cidade de São Paulo e três hospitais do

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

**FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO**

Continuação do Parecer: 1.811.326

interior do Estado.

Controle é a criança do mesmo sexo, idade e cidade do nascimento da criança caso, residente no Estado da São Paulo há pelo menos um ano e nascida a partir de 01 de julho de 1999. Na seleção de potenciais controles, crianças com história pregressa de leucemia ou outros tumores malignos foi critério de exclusão do estudo. Porém, não foi identificado no rastreamento nenhum controle com histórico de câncer.

A seleção de controles foi feita com base no banco de dados das Declarações de Nascidos Vivos (DNV) da Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados de São Paulo (Fundação Seade).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco mínimo

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

No parecer anterior se verificou que havia uma inconsistência entre os títulos do projeto maior. No projeto de pesquisa constava "Campos eletromagnéticos de baixa frequência e leucemia linfocítica aguda em crianças no Estado de São Paulo" e na declaração "Campos eletromagnéticos e leucemia linfocítica aguda em crianças residentes da RMSP".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresentou declaração com o nome correto do projeto maior.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_704751.pdf	15/09/2016 11:05:48		Aceito
Outros	Declaracao_atualizada.pdf	15/09/2016 10:10:21	Maria Elizangela Ramos Junqueira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_versao_final.pdf	10/05/2016 15:38:23	Maria Elizangela Ramos Junqueira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	10/05/2016 15:20:23	Maria Elizangela Ramos Junqueira	Aceito
Outros	QUESTIONARIO_CADASTRO.pdf	26/04/2016	Maria Elizangela	Aceito

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

**FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO**

Continuação do Parecer: 1.811.326

Outros	QUESTIONARIO_CADASTRO.pdf	16:58:48	Ramos Junqueira	Aceito
Outros	Questionario.pdf	26/04/2016 16:53:35	Maria Elizangela Ramos Junqueira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	26/04/2016 16:48:21	Maria Elizangela Ramos Junqueira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 08 de Novembro de 2016

**Assinado por:
Maria Regina Alves Cardoso
(Coordenador)**

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

ANEXO VI: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA SECRETARIA DE SAÚDE DE SÃO PAULO

USP - FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FSP/USP

Continuação do Parecer: 2.260.091

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos são adequados e há a autorização SMS

Recomendações:

Pela aprovação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_917065 E1.pdf	22/05/2017 20:59:56		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_EMENDA.pdf	22/05/2017 20:48:18	Maria Elizangela Ramos Junqueira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	22/05/2017 20:41:33	Maria Elizangela Ramos Junqueira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_SMS.pdf	17/05/2017 14:52:55	Maria Elizangela Ramos Junqueira	Aceito
Outros	Declaracao_atualizada.pdf	15/09/2016 10:10:21	Maria Elizangela Ramos Junqueira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_versao_final.pdf	10/05/2016 15:38:23	Maria Elizangela Ramos Junqueira	Aceito
Outros	QUESTIONARIO_CADASTRO.pdf	26/04/2016 16:58:48	Maria Elizangela Ramos Junqueira	Aceito
Outros	Questionario.pdf	26/04/2016 16:53:35	Maria Elizangela Ramos Junqueira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	26/04/2016 16:48:21	Maria Elizangela Ramos Junqueira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

**USP - FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FSP/USP**

Continuação do Parecer: 2.260.091

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos são adequados e há a autorização SMS

Recomendações:

Pela aprovação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_917065_E1.pdf	22/05/2017 20:59:56		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_EMENDA.pdf	22/05/2017 20:48:18	Maria Elizangela Ramos Junqueira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	22/05/2017 20:41:33	Maria Elizangela Ramos Junqueira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_SMS.pdf	17/05/2017 14:52:55	Maria Elizangela Ramos Junqueira	Aceito
Outros	Declaracao_atualizada.pdf	15/09/2016 10:10:21	Maria Elizangela Ramos Junqueira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_versao_final.pdf	10/05/2016 15:38:23	Maria Elizangela Ramos Junqueira	Aceito
Outros	QUESTIONARIO_CADASTRO.pdf	26/04/2016 16:58:48	Maria Elizangela Ramos Junqueira	Aceito
Outros	Questionario.pdf	26/04/2016 16:53:35	Maria Elizangela Ramos Junqueira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	26/04/2016 16:48:21	Maria Elizangela Ramos Junqueira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

USP - FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FSP/USP

Continuação do Parecer: 2.260.091

SAO PAULO, 05 de Setembro de 2017

Assinado por:
Maria Regina Alves Cardoso
(Coordenador)

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

CURRICULO LATTES

Victor Wunsch Filho

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/8636440578129089>

Última atualização do currículo em 04/12/2018

Victor Wunsch Filho é professor da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, Departamento de Epidemiologia, onde participa de cursos de graduação e pós-graduação. É graduado em Medicina, Mestre em Medicina Preventiva e Doutor em Saúde Pública. Suas principais áreas de pesquisa são epidemiologia do câncer e saúde ocupacional. Tem experiência na condução de projetos multicêntricos sobre etiologia e prognóstico do câncer, particularmente tumores de cabeça e pescoço, pulmão e leucemia infantil, com avaliação de exposições a fatores de risco ambientais, ocupacionais, comportamentais, sociais, biológicos e genéticos. Esses projetos integram consórcios internacionais: INHANCE (International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium) e CLIC (Childhood Leukemia International Consortium). Os termos mais frequentes no contexto de sua produção científica são câncer, câncer ocupacional, estudos caso-controle, epidemiologia e saúde ocupacional. Exerceu a chefia do Departamento de Epidemiologia de 2010 a 2014 e foi Diretor da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo de 2014 a 2018. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome Victor Wunsch Filho

Nome em citações bibliográficas Wunsch Filho V;Wunsch-Filho V;Wunsch Filho V;Wunsch-Filho, V;Wunsch, V;Wunsch, V;Filho, VW;Victor Wunsch-Filho;Wunsch-Filho V.;Wunsch-Filho, Victor;Filho, Victor Wunsch;Wunsch Filho, Victor;WUNSCH FILHO, VICTOR;WUNSCH-FILHO, V.;WUNSCH-FILHO, VICTOR;FILHO, V. W.

Endereço

Endereço Profissional FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO.
Av. Dr. Amaldo, 715
Cerqueira Cesar
01246904 - São Paulo, SP - Brasil
Telefone: (11) 30667764
Fax: (11) 30812108
URL da Homepage: <http://www.fsp.usp.br>

Formação acadêmica/titulação

- 1987 - 1992** Doutorado em Saúde Pública.
Faculdade de Saúde Pública da USP, FSP/USP, Brasil.
Título: Riscos ocupacionais e câncer de pulmão, Ano de obtenção: 1992.
Orientador: Cecília Magaldi.
Palavras-chave: Epidemiologia câncer de pulmão; Fatores de risco ocupacionais e câncer de pulmão; Estudos caso-controle.
Grande área: Ciências da Saúde
Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Saúde Coletiva / Subárea: Epidemiologia.
- 1981 - 1985** Mestrado em Medicina Preventiva.
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FM/USP, Brasil.
Título: Os estudos caso-controle na avaliação da eficácia de vacinas: eficácia da vacina BCG, Ano de Obtenção: 1985.
Orientador: Guilherme Rodrigues da Silva.
Palavras-chave: Estudo caso-controle; Avaliação da eficácia de vacina BCG; Avaliação da efetividade da vacina BCG; Avaliação de Vacinas.
Grande área: Ciências Agrárias
- 1977 - 1979** Especialização - Residência médica.
Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Residência médica em: Medicina Preventiva
Número do registro: .
Grande área: Ciências da Saúde
- 1978 - 1978** Especialização em Saúde Pública.
Faculdade de Saúde Pública da USP, FSP/USP, Brasil.
Título: Sem monografia.
- 1968 - 1976** Graduação em Medicina.
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, EMESCAM, Brasil.

Pós-doutorado e Livre-docência

- 2000** Livre-docência.
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: Interação dos efeitos de consumo de tabaco e câncer na família no risco de câncer de pulmão, Ano de obtenção: 2000.
Palavras-chave: Câncer de pulmão; Câncer na família; Tabagismo; Interação.
Grande área: Ciências da Saúde
- 1995 - 1996** Pós-Doutorado.
International Agency for Research on Cancer, IARC/OMS, França.
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil.
Grande área: Ciências da Saúde
Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Medicina / Subárea: Clínica Médica / Especialidade: Oncologia.

Maria Elizangela Ramos Junqueira

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/7031735655106812>

Última atualização do currículo em 16/01/2019

Doutoranda em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (USP). Mestre em Botânica pela Universidade Estadual de Feira de Santana - UEFS - (2004). Especialista em Saúde Pública pela Faculdade Adventista da Bahia - FADBA - (2012) e Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual de Feira de Santana - UEFS - (2001). Possui formação e atuação multidisciplinares, desempenhando ações nas áreas de Saúde, Educação e Ambiente. Professora Assistente da Universidade do Estado da Bahia desenvolve atividades de ensino, pesquisa e extensão nos níveis de graduação e especialização. Foi membro do Comitê de Ética da Universidade do Estado da Bahia por duas gestões (2010-2015) e membro do Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (2016-2017). Atuou como coordenadora de área do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação à Docência (PIBID/UNEB), financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES). Bióloga da Secretaria Municipal de Saúde de Salvador. Certificada pelo The United Nations Children's Fund (UNICEF) para o desenvolvimento de atividades educativas com crianças e adolescentes. Atuou como oficina mediando encontros com adolescentes de comunidades em situação de vulnerabilidade na cidade de Salvador. Participou como trainee no 1º Workshop no Brasil "Implementation Science Research Training School", da Global Alliance for Chronic Diseases (GACD) em parceria com a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), para a capacitação de jovens pesquisadores no desenvolvimento de metodologias e estratégias para integrar ciência e as políticas públicas na prevenção de doenças crônicas no mundo. Tem experiências nos seguintes temas: Saúde pública, Epidemiologia do câncer, monitoramento da qualidade de água para consumo humano, Educação ambiental e em saúde, Convolvulaceae, Evolvulus e plantas medicinais. Email: elizangela.junqueira@gmail.com; merjunqueira@usp.br; mjunqueira@uneb.br **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome Maria Elizangela Ramos Junqueira

Nome em citações bibliográficas JUNQUEIRA, M. E. R.

Endereço

Endereço Profissional Universidade do Estado da Bahia, Departamento de Educação, Campus XI, Serrinha.
Rua Álvaro Augusto
Rodoviária
48700-971 - Serrinha, BA - Brasil
Telefone: (75) 32612168
URL da Homepage: <http://www.uneb.br>

Formação acadêmica/titulação

- 2015** Doutorado em andamento em Saúde Pública (Conceito CAPES 6).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: Cesariana, condições pré- e pós-natais e leucemia linfocítica aguda em crianças.
Orientador: Victor Wünsch Filho.
Bolsista do(a): Universidade do Estado da Bahia, BAHIA, Brasil.
Palavras-chave: Câncer; Estudo caso-controle; Leucemia linfocítica aguda; FATORES DE RISCO; Estilo de vida.
- 2002 - 2004** Mestrado em Botânica (Conceito CAPES 5).
Universidade Estadual de Feira de Santana, UEFS, Brasil.
Título: O gênero Evolvulus no município do Morro do Chapéu, Chapada Diamantina, Bahia, BRASIL, Ano de Obtenção: 2004.
Orientador: Rosângela Simão Bianchini.
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.
Palavras-chave: Convolvulaceae; Evolvulus; Morro do Chapéu.
- 2010 - 2012** Especialização em Saúde pública. (Carga Horária: 420h).
Instituição Adventista Nordeste Brasileira de Educação e Assistência Social, IAENE, Brasil.
Título: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE UMA COMUNIDADE NO DISTRITO DE BREJINHO DAS AMETISTAS, CAETITÉ, BAHIA, BRASIL.
Orientador: Roberto Ferreira de Oliveira.
- 1997 - 2001** Graduação em Ciências Biológicas.
Universidade Estadual de Feira de Santana, UEFS, Brasil.
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil.

Formação Complementar

- 2018 - 2018** Extensão universitária em ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA. (Carga horária: 20h).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
- 2018 - 2018** FONTES DE FINANCIAMENTO PARA PROJETOS NO SETOR DE SAÚDE. (Carga horária: 8h).
INNOVATION TO HEALTH, IH, Brasil.
- 2018 - 2018** GENÉTICA BÁSICA. (Carga horária: 8h).
Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica, SOBOPE, Brasil.
- 2017 - 2017** Análise de Dados Epidemiológicos -SPSS. (Carga horária: 21h).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
- 2016 - 2016** Extensão universitária em Avaliação de Serviços e programas de saúde. (Carga horária: 16h).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
- 2016 - 2016** PubMed. (Carga horária: 4h).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.