Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Epidemiologia das Leucemias Infantis de 1997 a
2013, São Paulo, Brasil.**

Franciane Figueiredo da Silva

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Epidemiologia da Faculdade de Saúde
Pública da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Doutor em
Ciências.

Área de Concentração: Métodos e
Técnicas de Análise em Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dra. Maria do Rosário
Dias de Oliveira Latorre.

São Paulo

2019

Epidemiologia das Leucemias Infantis de 1997 a 2013, São Paulo, Brasil.

Franciane Figueiredo da Silva

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Epidemiologia da Faculdade de Saúde
Pública da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Doutor em
Ciências.

Área de Concentração: Métodos e
Técnicas de Análise em Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dra. Maria do Rosário
Dias de Oliveira Latorre.

Versão Original

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.

À Deus, quem primeiro me amou. À Ele toda honra e glória.

Aos meus pais, Maria Helena e José, por todo ensinamento, apoio e exemplo de vida.

Agradecimentos

Ao longo desta jornada, fui agraciada por pessoas que me ajudaram, me apoiaram, incentivaram, que me abriram portas de diversas formas. A todas estas pessoas, externo meu reconhecimento e gratidão.

Primeiramente, ao meu Deus, que me fortaleceu, que me inspirou, que me manteve de pé, me deu esperança a todo o momento.

Meus pais, que sempre me apoiaram, me sustentaram em oração. Nada disto seria possível sem toda essa base a qual eles me proporcionaram.

À minha orientadora, Dr^a Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre. Abriu-me portas, acreditou em mim quando nem eu mesma acreditava. Seus ensinamentos não foram apenas para a construção de uma tese, mas foram ensinamentos de vida.

A todos do RCBP-SP, que sempre me esclareciam dúvidas, me ajudaram na elaboração dos bancos de dados, me deram sugestões e fizeram críticas construtivas que contribuíram no meu aprendizado deste mundo novo que descobri. A vivência de vocês foi muito importante.

Aos amigos Luana e Max por me acolherem, compartilhar de suas experiências, e por poder contar com vocês em horas difíceis.

Aos amigos que fiz em São Paulo, que não descreverei por nome, pois corro o risco de não fazer menção a altura. Mas, cada um sabe das coisas que passamos, e que, sem o apoio mútuo, nossa vida teria sido mais difícil e bem menos alegre.

A todos os meus familiares e amigos, sempre compreendendo minha ausência e por toda paciência.

À todos estes, o meu muito obrigada!

Resumo

Introdução: A leucemia é o tipo mais comum de câncer em crianças de 0 a 14 anos. Estudos apontam que, em diversos países do mundo, as taxas de incidência estão aumentando, ou se mantêm estáveis, e que, por outro lado, as taxas de mortalidade estão caindo. Em países desenvolvidos, a leucemia é considerada uma doença curável, possuindo taxas de sobrevida superiores a 80%. **Objetivos:** Descrever a epidemiologia da leucemia na infância no município de São Paulo, no período de 1997 a 2013, analisando as tendências de incidência e mortalidade, e as taxas de sobrevida, segundo sexo, faixa etária, tipo de leucemia e região administrativa. **Métodos:** As taxas brutas e ajustadas de incidência e mortalidade foram calculadas segundo sexo e idade. Foram estimados modelos de regressão polinomial e calculados os percentuais anuais de mudança (*Annual Percentual Change*, APC) das taxas de incidência e mortalidade. Foi calculado o estimador não paramétrico produto limite de Kaplan-Meier e utilizado o teste de *logrank* para comparação das curvas de sobrevida. Foi construído o modelo de riscos proporcionais de Cox para estimar as *hazard ratios* de cada variável de estudo. **Resultados:** Foram contabilizados 2028 casos novos e 660 óbitos por leucemias, em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo, no período estudado. A taxa de incidência foi de 49,8 casos por 1 milhão de crianças e a taxa de mortalidade foi de 15,7 óbitos por 1 milhão de crianças, sendo mais frequente o subtipo leucemia linfóide aguda, entre o sexo masculino, na faixa etária de 0 a 4 anos. No período de 1997 a 2013, a taxa de incidência por leucemia em crianças no município de São Paulo foi decrescente (APC= -2,7%). Já a taxa de mortalidade, no geral, se manteve estável, mas foi decrescente para algumas características específicas, tais como, para sexo masculino (APC= -1,9%) e para o subtipo das leucemias mielóides agudas (APC= -1,8%). As taxas de sobrevida foram de 86%, 73% e 68%, respectivamente, após 12, 36 e 60 meses, bem abaixo do que se observa nos países desenvolvidos. **Conclusão:** Os percentuais e taxas de mortalidade e incidência da leucemia em crianças no município de São Paulo se assemelham aos valores encontrados na América Latina. O comportamento da tendência das taxas de incidência se difere ao encontrado na maioria dos países e o comportamento da tendência das taxas

de mortalidade acompanha o padrão mundial. A leucemia em crianças é considerada uma doença curável, porém as taxas de sobrevida encontradas estão bem abaixo do esperado. Esta análise com dados do registro de câncer de base populacional mostra o panorama da leucemia em crianças no município de São Paulo. Estes resultados poderão ser utilizados desde a gestão dos serviços de saúde, a dar suporte a pesquisas futuras, sobre etiologia da doença.

Descritores: Leucemia; Criança; Epidemiologia; Estudos de Séries Temporais; Análise de Sobrevida.

Abstract

Introduction: Leukemia is the most common type of cancer in children 0-14 years old. Studies show that, in several countries around the world, incidence rates are increasing, or remain stable, and that, on the other hand, mortality rates are decreasing. In developed countries, leukemia is considered a curable disease, with survival rates above 80%. **Objectives:** To describe the epidemiology of childhood leukemia in the city of São Paulo from 1997 to 2013, analyzing trends in incidence and mortality, and survival rates, according to sex, age group, type of leukemia and administrative region. **Methods:** Crude and adjusted rates of incidence and mortality were calculated according to sex and age. Polynomial regression models were estimated and the Annual Percentual Change (APC) of the incidence and mortality rates were calculated. It was estimated the non-parametric Kaplan-Meier limit product estimator and the logrank test was used to compare the survival curves. The Cox proportional hazards model was constructed to estimate the hazard ratios of each study variable. **Results:** A total of 2028 new cases and 660 deaths by leukemias were recorded in children aged 0 to 14 years, in the city of São Paulo, during the period studied. The incidence rate was 49.8 cases per 1 million children and the mortality rate was 15.7 deaths per 1 million children, which most frequent being the acute lymphoid leukemia subtype among males in the age group of 0 to 4 years old, living in the Southeast region of the city of São Paulo. In the period from 1997 to 2013, the incidence rate by leukemia in children in the city of São Paulo decreased (APC = -2.7%). The overall mortality rate remained stable, and decreased to some specific characteristics, such as for males (APC = -1.9%) and for the acute myeloid leukemia subtype (APC = -1.8%). Survival rates were 86%, 73% and 68%, respectively, after 12, 36 and 60 months, below of those observed in developed countries. **Conclusion:** The percentages and mortality and incidence rates by leukemia in children in the city of São Paulo are similar to those found in Latin America. The trends of incidence rates differs from that found in most countries and the trends of mortality rates follows the world standard. Leukemia in children is considered a curable disease, but the survival rates found are below of the developed countries. This analysis with data from the population-based cancer registry shows the picture of leukemia in

children in the city of São Paulo. These results can be used since the management of the health services, to support future research on the etiology of the disease.

Descriptors: Leukemia; Child; Epidemiology; Time Series Studies; Survival Analysis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. JUSTIFICATIVA.....	27
3. OBJETIVOS.....	27
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	28
4.1. TIPO DE ESTUDO	28
4.2. BASE DE DADOS	28
4.3. INDICADOR DE QUALIDADE DO RCBP-SP	29
4.4. INCIDÊNCIA.....	30
4.5. MORTALIDADE.....	30
4.6. CLASSIFICAÇÃO DAS LEUCEMIAS	31
4.7. VARIÁVEIS DE ESTUDO	33
4.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
4.8.1. Análise Estatística Descritiva.....	35
4.8.2. Análise Temporal.....	35
4.8.3. Análise de Sobrevida	36
4.9. ASPECTOS ÉTICOS.....	37
4.10. PROGRAMAS	37
5. RESULTADOS.....	38
5.1. ANÁLISE DESCRITIVA.....	38
5.2. ANÁLISE TEMPORAL	44
5.3. ANÁLISE DE SOBREVIDA	51
5.3.1. Leucemias em Geral.....	51
5.3.2. Leucemias Linfoides Agudas.....	57
6. DISCUSSÃO	63
7. CONCLUSÃO	78
8. REFERÊNCIAS.....	80
ANEXOS	87
Anexo 1 – Aprovação do comitê de ética da FSP-USP	87
Anexo 1 – Aprovação do comitê de ética da FSP-USP. (continuação).....	88
Anexo 2 – Aprovação do comitê técnico do RCBP-SP.....	89
APÊNDICES.....	90
Apêndice 1 – Quadro da comparação entre as morfologias compreendidas na 3ª e 1ª classificações das leucemias infantis.....	90
CURRÍCULO LATTES	93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Número e percentual de casos novos e óbitos por leucemias em crianças, de 0 a 14 anos, e suas respectivas taxas, no período de 1997 a 2013, no Município de São Paulo. (taxas por 1 milhão).....	40
Tabela 2 – Análise temporal das taxas de incidência e mortalidade por leucemia em crianças, segundo sexo e faixa etária, no município de São Paulo, 1997 a 2013.	44
Tabela 3 – Análise temporal das taxas de incidência e mortalidade por leucemia em crianças, segundo topografia e faixa etária, no município de São Paulo, 1997 a 2013.	46
Tabela 4 – Análise temporal das taxas de incidência e mortalidade por leucemia em crianças, segundo Coordenadoria Regional de Saúde e faixa etária, no município de São Paulo, 1997 a 2013.....	49
Tabela 5 – Taxas de sobrevivência, para os casos incidentes de leucemia em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.....	52
Tabela 6 – Resultado do modelo de riscos proporcionais de Cox, bruto e ajustado, das leucemias em crianças, no município de São Paulo, de 1997 a 2013.	57
Tabela 7 – Cálculo da tabela de vida atuarial pelo estimador produto limite de Kaplan-Meier, para os casos incidentes de leucemia linfóide aguda em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.	58
Tabela 8 – Resultado do modelo de riscos proporcionais de Cox, bruto e ajustado, das leucemias linfóides agudas em crianças, no município de São Paulo, de 1997 a 2013.	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Taxa de incidência padronizada pela idade das leucemias linfoides agudas para crianças de 0 a 14 anos, no mundo, para sexo masculino e feminino, por 1 milhão.	17
Figura 2 – Taxa de incidência padronizada pela idade das leucemias mieloide aguda para crianças de 0 a 14 anos, no mundo, para sexo masculino e feminino, por 1 milhão.	21
Figura 3 – Taxa de incidência padronizada pela idade das doenças crônicas mieloproliferativas para crianças de 0 a 14 anos, no mundo, para sexo masculino e feminino, por 1 milhão.	25
Figura 4 – Mapa das regiões de saúde da capital de São Paulo.	34
Figura 5 – Percentual segundo idade e subtipo da leucemia em crianças de 0 a 14 anos, município de São Paulo, 1997 a 2013.	39
Figura 6 – Mapa da taxa de incidência padronizada por idade das leucemias em crianças de 0 a 14 anos, por 1 milhão, segundo coordenadoria regional de saúde, em São Paulo, de 1997 a 2010.	41
Figura 7 – Mapa da taxa de mortalidade padronizada por idade das leucemias em crianças de 0 a 14 anos, por 1 milhão, segundo coordenadoria regional de saúde, em São Paulo, de 1997 a 2010.	41
Figura 8 – Taxa de incidência padronizada pela idade das leucemias para crianças de 0 a 14 anos, no mundo, para sexo masculino e feminino, por 1 milhão.	42
Figura 9 – Taxa de mortalidade padronizada pela idade das leucemias para crianças de 0 a 14 anos, no mundo, para sexo masculino e feminino, por 1 milhão.	43
Figura 10 – Tendência das taxas de incidência ajustadas por idade, por leucemias em crianças, de 0 a 14 anos, segundo sexo, no município de São Paulo, Brasil, 1997 a 2013.	45
Figura 11 – Tendência das taxas de mortalidade ajustadas por idade, por leucemias em crianças, de 0 a 14 anos, segundo sexo, no município de São Paulo, Brasil, 1997 a 2013.	45
Figura 12 – Tendência das taxas de incidência ajustadas por idade, por leucemias em crianças, de 0 a 14 anos, segundo subtipo da doença, no município de São Paulo, Brasil, 1997 a 2013. (Escala logarítmica).....	47
Figura 13 – Tendência das taxas de mortalidade ajustadas por idade, por leucemias em crianças, de 0 a 14 anos, segundo subtipo da doença, no município de São Paulo, Brasil, 1997 a 2013. (Escala logarítmica).....	47
Figura 14 – Tendência das taxas de incidência ajustadas por idade, por leucemias em crianças, de 0 a 14 anos, segundo Coordenadoria Regional de Saúde, no município de São Paulo, Brasil, 1997 a 2013. (Escala logarítmica)	50

Figura 15 – Tendência das taxas de mortalidade ajustadas por idade, por leucemias em crianças, de 0 a 14 anos, segundo Coordenadoria Regional de Saúde, no município de São Paulo, Brasil, 1997 a 2013. (Escala logarítmica)	50
Figura 16 – Mapa da taxa de sobrevida em 60 meses das leucemias em crianças de 0 a 14 anos, segundo coordenadoria regional de saúde, em São Paulo, de 1997 a 2010.	53
Figura 17 – Gráfico de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier, para os casos incidentes de leucemia em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.	53
Figura 18 – Gráfico de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier, segundo período de diagnóstico, para os casos incidentes de leucemia em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.	54
Figura 19 – Gráfico de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier, segundo faixa etária, para os casos incidentes de leucemia em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.....	54
Figura 20 – Gráfico de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier, segundo sexo, para os casos incidentes de leucemia em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.	55
Figura 21 – Gráfico de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier, segundo a coordenadoria regional de saúde, para os casos incidentes de leucemia em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.	55
Figura 22 – Gráfico de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier, segundo subtipo da doença, para os casos incidentes de leucemia em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.	56
Figura 23 – Mapa da taxa de sobrevida em 60 meses das leucemias linfoides agudas em crianças de 0 a 14 anos, segundo coordenadoria regional de saúde, em São Paulo, de 1997 a 2010.....	59
Figura 24 – Gráfico de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier, para os casos incidentes de leucemia linfóide aguda em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.....	59
Figura 25 – Gráfico de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier, segundo período de diagnóstico, para os casos incidentes de leucemia linfóide aguda em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.	60
Figura 26 – Gráfico de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier, segundo faixa etária, para os casos incidentes de leucemia linfóide aguda em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.	60
Figura 27 – Gráfico de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier, segundo sexo, para os casos incidentes de leucemia linfóide aguda em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.	61
Figura 28 – Gráfico de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier, segundo a coordenadoria regional de saúde, para os casos incidentes de leucemia linfóide aguda em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.....	61

SIGLAS UTILIZADAS

GLOBOCAN – *Global Cancer Observatory*

LLA – Leucemia Linfóide Aguda

LMA – Leucemia Mieloide Aguda

IARC – *International Agency for Research on Cancer*

NCI – *National Cancer Institute*

SNC – Sistema nervoso central

SEER– *Surveillance, Epidemiology, and End Results*

RCBP-SP – Registro de Câncer de Base Populacional do município de São Paulo

DATASUS – Departamento de Informática do SUS

ASR – *Age-standardized rate*

APC – *Annual Percentual Change*

ACCIS – *Automated Childhood Cancer Information System*

OMS – Organização Mundial de Saúde

AAPC – *Average Annual Percent Change*

SINASC – Sistema Nacional de Nascidos Vivos

SIM - Sistema de Informações sobre Mortalidade

CACON – Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia

SUS – Sistema Único de Saúde

1. INTRODUÇÃO

LEUCEMIAS INFANTIS

A leucemia é uma doença que ocorre quando há a proliferação descontrolada de glóbulos brancos e se origina na medula óssea, onde células normais do sangue são substituídas por células leucêmicas. Existem diferentes subtipos da doença que dependem de fatores morfológicos, imunológicos, citogenéticos, bioquímicos e genéticos, sendo que, para cada subtipo, existe um tratamento específico e apresentam respostas diferentes ao tratamento (1).

A leucemia é o tipo mais comum de câncer em crianças de 0 a 14 anos (2-4), sendo responsável por 33% de todos os casos de neoplasias infantis (5-7). A exceção ocorre no distrito de Kyadondo na Uganda, África, quando, entre 1991 a 1997, a leucemia fica em sexto lugar com 4,9%, atrás de sarcoma de Kaposi (33,2%), linfoma de Burkitt (19,7%), outros linfomas não Hodgkin (11,1%), retinoblastoma (6,0%) e tumor de Wilms (5,3%) (8).

Analisando a tendência de incidência das leucemias na infância, estudo em Pequim (China) mostrou que esta se manteve estável em meninos e crescente em meninas (aumento de 5,33%) (9). Na Austrália, a incidência das leucemias apresentou tendência de crescimento estatisticamente significativa, nos anos de 1983 a 2006, com variação percentual anual de 0,9%. Analisando os sexos separadamente, essa tendência se manteve, com variação anual percentual de 0,6% para meninos e 1,3% em meninas (10). Diferentemente destes estudos, a tendência por incidência de leucemia no distrito de Kyadondo (Uganda), teve uma queda nos períodos analisados, de 1960–1971 e de 1991–1997(8).

Estimativas do *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) mostram que, para 2018, foi estimada uma taxa de incidência de leucemia em crianças, de 0 a 14 anos, de 43,0 novos casos para o sexo masculino e 34,0 novos casos para o sexo feminino no Brasil (11).

Analisando a mortalidade, foi observada tendência de decréscimo da mortalidade por leucemia estatisticamente significativa para o Brasil (com variação percentual anual média de -0,98% para meninos e -0,81% para meninas). Analisando as regiões brasileiras separadamente, observa-se aumento da mortalidade por leucemia nas regiões Norte e Nordeste, tanto para meninos quanto para meninas (12).

Chatenoud e colaboradores (2010) referem que, em diversos países da América Latina, houve aumento nas taxas de mortalidade e isso pode ocorrer devido à melhoria não só da cobertura, mas do preenchimento da declaração de óbito (6).

Foi observado, na maioria dos estudos avaliados, que a variação histórica da mortalidade por leucemia em crianças possui tendência de queda. Foram observadas tendências decrescentes na maioria dos países estudados da América Latina, para ambos sexos, exceto na Colômbia, Equador e México, no período de 1980-1984 para 2000-2004 (13). Em geral, todos os países da Europa Ocidental mostraram declínios na mortalidade por leucemias, a partir de 1960 (14). Em países da Ásia, entre 1970 e 2007, foi observada queda na tendência de mortalidade por leucemia entre os meninos, (de -2,8% na Coreia e -4,2% no Japão), o mesmo ocorrendo em meninas (-3,8% na Coreia e -4,5% no Japão). Na Austrália, foi observada queda na tendência de mortalidade por câncer entre meninos e meninas, respectivamente de -3,7% e -4,4% (6).

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia de células hematopoiéticas precursoras (linfoblastos B e T) que envolvem a medula óssea ou outros tecidos, como linfonodos, timo, com ou sem envolvimento de sangue periférico (15).

- **Epidemiologia**

As leucemias linfoides agudas (LLA) representam 26,8% dos cânceres infantis e 78,6% de todas as leucemias. É mais comum em meninos, sendo que a razão de sexos (masculino/feminino) é 1,3. Boa parte ocorre entre 2 e 9 anos de idade (16).

As taxas de incidência das LLA variam ao redor do mundo. Para os países apresentados na Figura 1, a taxa de incidência média entre meninos é 36,2 e para meninas é 29,6 por milhão. As menores taxas são encontradas no continente africano, comparadas às taxas de outros países. Na América Latina e Caribe, as menores taxas são encontradas em Cuba. As taxas brasileiras acompanham a média mundial. As taxas da América do Norte superam a média mundial. A maior taxa encontra-se na Itália, tanto para o sexo masculino quanto para o sexo feminino (17).

Figura 1 – Taxa de incidência padronizada pela idade das leucemias linfoides agudas para crianças de 0 a 14 anos, no mundo, para sexo masculino e feminino, por 1 milhão.

Fonte: (17)

Analisando a tendência, a incidência das LLA tem aumentado de 1975 a 2010, em 0,7% ao ano, enquanto que a tendência da taxa de mortalidade tem caído a 3,1% ao ano, de 1988 a 2010 (3). Esse padrão para incidência se manteve nos Estados Unidos: a taxa de incidência aumentou no período de 1973 a 2006, em uma média anual de 0,8% (18).

- **Fatores de Risco**

Segundo a *International Agency for Research on Cancer* (IARC), os fatores de risco associados à leucemia infantil, geralmente aceitos, são ataxia telangiectasia e anemia de Fanconi, neurofibromatose tipo 1, certos tipos de imunodeficiências hereditárias, exposição intrauterina à raio X e síndrome de Down (19). Para a LLA em específico, os fatores são o tabagismo parental, consumo materno de álcool durante a gravidez (19).

Segundo o *National Cancer Institute* (NCI), os fatores de risco para leucemia linfoblástica aguda são a exposição a radiação ionizante in útero, radiação ionizante pós natal como forma terapêutica, síndrome de Down, neurofibromatose, síndrome de Shwachman e ataxia telangiectasia (20). E, os fatores para os quais existem evidências sugestivas, mas não conclusivas, são o alto peso ao nascer (maior que 4000 gramas) e histórico materno de perda fetal antes do nascimento da criança com leucemia (20). Os fatores cuja evidência de risco é inconsistente ou limitada são o fumo materno antes e durante a gravidez, fumo paterno antes da gravidez, exposição dos pais à escape do veículo a motor, hidrocarbonetos e tintas, infecção pós natal, consumo de carne, principalmente as curtidas, proximidade de habitação às linhas de alta tensão, exposição aos campos magnéticos gerados por elas, profilaxia de vitamina K em recém-nascidos, consumo materno de álcool durante a gravidez e uso pós-natal de cloranfenicol (20).

- **Tratamento**

Mais de 75% das crianças com LLA são curadas com quimioterapia combinada (21).

O tratamento, que é estratificado com base no fenótipo e nos fatores prognósticos, consiste na indução, consolidação, profilaxia ou tratamento do sistema nervoso central (SNC) e manutenção por um total de 2 a 2 anos e meio. Aqueles com fenótipo de células B maduras devem ser tratados com os esquemas utilizados para os linfomas de Burkitt. O transplante alogênico de célula tronco hematopoiéticas é recomendado quando pacientes em segunda

remissão ou quando persiste doença residual no primeiro tratamento, há um irmão doador compatível para crianças com LLA positiva para o cromossomo Philadelphia e em primeira remissão (21, 22).

Nas LLA, a associação de drogas, como a dexametasona, vincristina e daunoblastina, promove remissão completa em 95% dos casos. Vários estudos acrescentam a L-asparaginase e a citarabina com o objetivo de prolongar o tempo de remissão hematológica (23). Para a manutenção do tratamento das LLA são comumente usadas a 6-mercaptopurina e o metotrexato associados a pares de drogas como vincristina + prednisona ou citarabina + L-asparaginase (23).

- **Fatores Prognóstico**

Os fatores prognósticos favoráveis da LLA são idade entre 1 a 9 anos, contagem de glóbulos brancos menor que 50000/mcL, índice de DNA maior de 1,16 (trissomias para cromossomos 4, 10 e 17), translocação cromossômica t(12;22) ou ETV6-RUNX1, SNC- e rápida resposta ao tratamento (24).

- **Sobrevida**

Estudo mostrou que a taxa de sobrevida das LLA, em 5 anos, para as crianças da Grã-Bretanha, durante 2003 a 2007, foi de 90% (25).

Pesquisa realizada pela *American Cancer Society* com dados do programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), mostra que a taxa de sobrevida pediátrica em 5 anos, considerando pacientes de até 19 anos de idade, para LLA, passou de 57%, no período de 1975-1979, para 90%, no período de 2003-2009, nos Estados Unidos (3).

A taxa de sobrevida após 5 anos do diagnóstico, para a LLA, nos Estados Unidos, foi maior para crianças brancas e crianças de outras raças (cerca de 70%) do que para as crianças negras (cerca de 50%) nos períodos anteriores,

1977-1981. Nos períodos mais recentes, 1997-2001, as taxas são similares, próximas de 80% (18).

A sobrevida das crianças com LLA é muito dependente da idade no diagnóstico. Nos anos de 1985 a 1994, a taxa de sobrevida em 5 anos foi maior para crianças com idades entre 1 a 4 anos e para o grupo com idades entre 5 a 9 anos, com 85% e 80%, respectivamente (20).

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma doença do tecido hematopoiético que é ocasionada pela proliferação anormal de células progenitoras da linhagem mielóide, que leva a produção insuficiente de células sanguíneas maduras normais (26).

- **Epidemiologia**

As LMA representam 4,7% dos cânceres infantis e 13,7% de todas as leucemias. É pouco mais comum em meninos, sendo que a razão de sexos (masculino/feminino) é de 1,1 (16).

As taxas de incidência das LMA variam ao redor do mundo. Para os países apresentados na Figura 2, a taxa de incidência média entre meninos é de 7,2 e para meninas é de 6,4 por 1 milhão. As menores taxas são encontradas no continente africano, comparadas às taxas de outros países. Na América Latina e Caribe, as menores taxas são encontradas em Cuba. As taxas brasileiras, para meninas, acompanham a média mundial, porém, para o sexo masculino a taxa é maior que a média mundial. As taxas da América do Norte se

assemelham à média mundial. A maior taxa encontra-se no Japão, tanto para o sexo masculino quanto para o sexo feminino (17).

Figura 2 – Taxa de incidência padronizada pela idade das leucemias mieloide aguda para crianças de 0 a 14 anos, no mundo, para sexo masculino e feminino, por 1 milhão.

Fonte: (17)

A incidência da LMA tem aumentado de 1975 a 2010, com percentual de 1,1% ao ano (3). Esse padrão para incidência se manteve nos Estados Unidos:

a taxa de incidência aumentou no período de 1973 a 2006, em uma média anual de 0,9% (18).

- **Fatores de Risco**

Os fatores de risco conhecidos, segundo o *SEER*, são exposição prévia a agentes quimioterápicos, tais como alquilantes ou epipodofilotoxinas, exposição à radiação ionizante in utero, síndrome de Down, neurofibromatose, síndrome de Shwachman, síndrome de Bloom, monosomia familiar 7, Granulocitopenia de Kostmann e anemia de Fanconi (20). Os fatores cuja evidência é sugestiva, mas não conclusiva, são o consumo materno de álcool durante a gravidez e exposição dos pais à pesticidas (20). E os fatores cuja evidência é inconsistente ou limitada são o uso de drogas, tal como a maconha, pela mãe durante a gravidez, exposição à radônio, e uso pós-natal de cloranfenicol (20).

- **Tratamento**

Na LMA, a associação de citarabina e daunorrubicina promove 70% da remissão completa (23).

Cerca de 40% das crianças com LMA são curadas com quimioterapia, que consiste de indução, consolidação e profilaxia ou tratamento do SNC. Aquelas com leucemia promielocítica aguda (LMA-M3) têm evolução melhor (aproximadamente 80% de sobrevida livre de leucemia) quando o ácido retinoico é incluído. Além da esterilização de rotina do SNC com quimioterapia intratecal, os pacientes que tenham envolvimento do SNC requerem radiação crânio-espinhal. O transplante alogênico de célula tronco pode ser recomendado em alguns casos específicos: certos subtipos da doença, quando há segunda neoplasia, presença de monossomia 5, síndrome mielodisplásica prévia., quando há um irmão doador compatível para crianças com LMA (exceto a LMA-M3) e em primeira remissão (21).

Basicamente, o tratamento das leucemias é dividido em indução da remissão, profilaxia de comprometimento do SNC e manutenção. A indução da remissão visa restaurar a hematopoiese, reduzir a população de células leucêmicas na medula óssea para menos de 5%, desaparecendo sinais e sintomas da doença, minimizando o desgaste pela infecção e hemorragias (23).

- **Fatores Prognóstico**

Em contraste com a LLA, existem poucos padrões clínicos ou fatores prognósticos, baseados em laboratório, na LMA. Bons fatores prognósticos são a contagem de glóbulos brancos menor que 100000/mcL, complexo de transcrição do fator de ligação do núcleo, t(8;21) ou inv(16), presença de leucemia promielocítica aguda t(15;17), síndrome de Down e remissão completa após um ciclo de quimioterapia (24).

- **Sobrevida**

A LMA tem taxa de sobrevida inferior quando comparada às LLA. Estudo mostrou que a taxa de sobrevida em 5 anos para as crianças da Grã-Bretanha, durante 2003 a 2007, foi de 68% (25).

Pesquisa realizada pela *American Cancer Society* com dados do programa SEER, mostram que a taxa de sobrevida pediátrica em 5 anos, considerando pacientes de até 19 anos de idade, para LMA passou de 21% no período de 1975-1979, para 64%, no período de 2003-2009 (3).

Ocorreu significativo aumento da sobrevida ao longo do tempo, e este fato é devido a avanços terapêuticos e desenvolvimento de diversos ensaios clínicos e melhora do suporte. Para a LMA, a sobrevida geral em 5 anos aumentou de 24% para 55%. As taxas de sobrevida de 5 anos são semelhantes entre meninos e meninas. Segundo raça, as taxas não se mostraram diferentes (18).

Em contraste às LLA, crianças mais velhas e adolescentes com LMA têm desfecho similar ao observado para o grupo dos menores de 5 anos de idade (20).

DOENÇAS CRÔNICAS MIELOPROLIFERATIVAS

- **Epidemiologia**

As doenças crônicas mieloproliferativas representam 0,4% dos cânceres infantis e 1,3% de todas as leucemias. É mais comum em meninas, sendo que a razão de sexos (masculino/feminino) é de 0,7 (16).

As taxas de incidência das doenças crônicas mieloproliferativas variam ao redor do mundo. Para os países apresentados na Figura 3, a taxa de incidência média entre meninos é de 1,0 e para meninas é de 0,9 por milhão. As menores taxas são encontradas no continente africano, comparadas às taxas de outros países. As taxas brasileiras, para meninos, acompanham a média mundial, porém, para o sexo feminino a taxa é maior que a média mundial. As taxas da América do Norte superam a média mundial. A maior taxa para meninas encontra-se no Peru e, para meninos, encontra-se na Austrália (17).

Figura 3 – Taxa de incidência padronizada pela idade das doenças crônicas mieloproliferativas para crianças de 0 a 14 anos, no mundo, para sexo masculino e feminino, por 1 milhão.

Fonte: (17)

GRUPOS COOPERATIVOS

Um dos pilares para o qual o sucesso do tratamento para a melhoria dos resultados na oncologia pediátrica está fundamentado são os avanços oriundos das pesquisas realizadas através de grupos cooperativos (27).

Essas organizações estimulam os estudos e investigações clínicas para o aperfeiçoamento dos protocolos de tratamento, estabelecendo terapias mais efetivas e níveis de toxicidade, redefinindo tratamento segundo peculiaridades da doença, e modificando métodos terapêuticos a fim de prevenir efeitos adversos relacionados ao tratamento (28).

Resultados provenientes de estudos colaborativos mostram particularidades das LLA, e, assim, indicam tratamentos personalizados, fazendo com que a taxa de cura aumente e melhore a qualidade de vida de crianças e adolescentes diagnosticados com essa doença (29).

Resultados de três estudos consecutivos de grupos cooperativos melhoraram os desfechos dos tratamentos quimioterápicos em crianças com LLA no Brasil (22).

A toxicidade dos tratamentos para LLA também é estudada, visando balancear riscos e benefícios das terapias administradas (30).

Para as LMA, os grupos cooperativos interligaram esforços em prol da evolução e inovação científica. Como resultado desses esforços, novos subgrupos da doença foram identificados através de sequenciamento molecular e análise citogenética, permitindo assim, um aprimoramento do diagnóstico e tratamento. Na Europa e no Brasil, grupos cooperativos de laboratórios estão padronizando o monitoramento de doença residual para que essa detecção aprimorada possa identificar precocemente uma recidiva molecular ou persistência do clone anormal. Ensaios clínicos aleatorizados conduzidos por grupos cooperativos permitem que resultados sejam comparados e melhores métodos terapêuticos sejam administrados.

Tratamentos são cada vez mais específicos e direcionados a subgrupos da LMA (31).

Ainda há um longo caminho a se percorrer rumo à maior atuação dos grupos cooperativos no Brasil. Apesar dos esforços, ainda existem dificuldades a transpor, tais como, maior integração dos grupos assistenciais e de pesquisa e disponibilidade de dados. Em comparação a outros países da América Latina, a oncologia pediátrica brasileira produziu poucos avanços (27).

2. JUSTIFICATIVA

Poucos trabalhos dão ênfase aos indicadores epidemiológicos da leucemia infantil, de forma específica. Por exemplo, a taxa de sobrevivência populacional deste tipo de câncer infantil é pouco explorada, devido à dificuldade existente em diversos registros de câncer de base populacional do Brasil, que não possuem os critérios básicos padrões reconhecidos pela IARC (32). A grande maioria dos trabalhos se refere às características de grupos específicos hospitalares. A importância deste trabalho surge da lacuna existente na literatura de estudos brasileiros de base populacional sobre a leucemia em crianças.

3. OBJETIVOS

- Descrever a epidemiologia da leucemia na infância, segundo sexo, faixa etária, tipo de leucemia e região administrativa do município de São Paulo, no período de 1997 a 2013.

- Analisar as tendências das taxas de incidência e de mortalidade por leucemia na infância, segundo sexo, faixa etária, tipo de leucemia e região administrativa do município de São Paulo, no período de 1997 a 2013.
- Analisar as taxas de sobrevida das leucemias na infância, segundo sexo, faixa etária, tipo de leucemia e região administrativa do município de São Paulo, no período de 1997 a 2013.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. TIPO DE ESTUDO

Este estudo compõe-se de duas partes. A primeira é um estudo ecológico, para analisar as taxas de incidência e de mortalidade e suas tendências. O segundo trata-se de um estudo do tipo coorte, observacional, para calcular as taxas de sobrevida.

4.2. BASE DE DADOS

Os dados dos casos novos de leucemia na faixa etária de 0 a 14 anos foram coletados na base de dados do Registro de Câncer de Base Populacional do município de São Paulo (RCBP-SP) (33). Esta é a faixa etária definida pela IARC como referente à infância (34).

Os dados populacionais e de mortalidade foram obtidos do Departamento de Informática do SUS (DATASUS) (35).

4.3. INDICADOR DE QUALIDADE DO RCBP-SP

O controle de qualidade de um RCBP é avaliado por parâmetros recomendados pela IARC e a consistência final do banco definitivo foi feita através do Programa *Check-IARC*. Os índices gerados pelo banco de dados de 1997-2014 do RCBP-SP estão apresentados no Quadro 1. Nesta análise está a base de dados completa. Verifica-se que tanto a porcentagem de idade ignorada quanto a razão mortalidade/incidência estão pouco acima do recomendado, mas não afetarão as análises deste trabalho, pois aqui só foram analisadas as leucemias na infância. A IARC também sugere critérios para avaliar a qualidade dos dados para os cânceres na infância (17). Por isso, fez-se essa análise só com a base de dados de pacientes com até 14 anos (Quadro 2). Foi observado que o banco possui qualidade muito boa, obtendo percentuais dentro do limite sugerido.

Quadro 1 – Índices de controle de qualidade para registros de câncer de base populacional. RCBP-SP, 1997-2014.

Índices	RCBP-SP %	% sugeridas pela IARC
Diagnóstico Histocitopatológico	85,0	Acima de 70
Notificação somente por atestado de óbito	2,7	Até 20
Idade ignorada (excluindo não melanoma)	6,8	Abaixo de 10
Localização primária inespecífica	4,8	Abaixo de 10

Fonte:(33)

Quadro 2 – Indicadores de qualidade para o banco de leucemias em crianças do RCBP-SP, de 1997-2013, segundo critérios da IARC.

Índices	Leucemia	Índices sugeridos pela IARC
Diagnóstico Histo-citopatológico	97,7%	Entre 85% e 98%
Notificação somente por atestado de óbito	2,4%	Menor que 5%
Proporção de casos não específicos	9,4%	Menor que 10%
Taxa incidência padronizada por idade (0 a 14 anos)	49,8	Entre 60 e 180 por milhão

4.4. INCIDÊNCIA

A taxa bruta de incidência por leucemia foi calculada da seguinte forma:

$$\begin{aligned} \text{Taxa de incidência bruta de leucemia na infância}_{\text{Ano } i} \\ = \frac{\text{frequência absoluta de casos novos de leucemia entre 0 a 14 anos em } SP_{\text{Ano } i}}{\text{população (1 de julho) de 0 a 14 anos, em } SP_{\text{Ano } i}} \end{aligned}$$

Foi calculada a taxa padronizada por idade (*age-standardized rate*, ASR) considerando como população padrão a população mundial proposta por *Segi* e modificada por *Doll* (36) para que não ocorra interferência da estrutura etária, permitindo, assim, a comparação destas taxas com as taxas de outros lugares e ao longo do período analisado.

4.5. MORTALIDADE

A taxa de mortalidade bruta por leucemia foi calculada da seguinte forma:

$$\text{Taxa de mortalidade bruta de leucemia na infância}_{\text{Ano } i} = \frac{\text{número de óbitos por leucemia entre 0 a 14 anos em } SP_{\text{Ano } i}}{\text{população (1 de julho) de 0 a 14 anos, em } SP_{\text{Ano } i}}$$

Também foi realizada padronização direta pelas mesmas razões já apontadas.

4.6. CLASSIFICAÇÃO DAS LEUCEMIAS

Para propor uma forma padrão de apresentação dos dados sobre câncer em criança, foi criada a primeira classificação para os cânceres na infância em 1987, por Birch e Mardsen (37), baseados na morfologia do câncer, que agrupou as leucemias em (a) Leucemia linfocítica aguda, (b) Outras leucemias linfoides; (c) Leucemias não-linfocíticas agudas, (d) Leucemias mieloides crônicas e (e) Outras leucemias e leucemias inespecíficas.

A classificação das leucemias ocorreu juntamente com o desenvolvimento do progresso tecnológico, com novas técnicas e novos aparelhos. A descoberta de que as LLA e LMA respondiam de forma diferente aos quimioterápicos tornou necessária a clara distinção dos grupos da doença (38).

A partir dessa primeira classificação, técnicas diagnósticas mais avançadas, baseadas em estudos genéticos e patológicos introduziram novos códigos de morfologia, especialmente para as leucemias, gerando a necessidade de uma revisão do esquema de classificação vigente (39).

A segunda classificação preservou os conceitos da primeira classificação e incorporou mudanças necessárias, resultantes dos avanços tecnológicos (40).

Anos mais tarde, a introdução de novos códigos de morfologia, principalmente para leucemias e linfomas, gerou a necessidade de uma outra revisão do esquema de classificação, criando assim, a terceira edição da classificação internacional de câncer infantil (39).

No Apêndice 1 há um quadro que mostra as morfologias compreendidas na terceira classificação comparando-a com a primeira.

Neste trabalho serão analisados 4 grupos, a saber, (a) leucemia linfóide aguda, (b) leucemia mieloide aguda, (c) doenças crônicas mieloproliferativas e (e) leucemias especificadas e outras não especificadas.

As síndromes mielodisplásicas e outras doenças mieloproliferativas não serão analisadas nesta tese devido ao pequeno número de casos.

O Quadro 3 resume a terceira edição da Classificação Internacional do Câncer na Infância. O primeiro grupo que corresponde às leucemias é subdividido segundo a morfologia, para diferenciar as leucemias linfóides (Ia), leucemias mielóides agudas (Ib); doenças mieloproliferativas crônicas, incluindo leucemia mieloide crônica (Ic), e tipos inespecíficos ou combinados (Ie). Um subgrupo foi criado para anemia refratária, síndrome mielodisplásica e outras doenças mieloproliferativas (Id), cujo grupo foi considerado não maligno na CID-O2, e assim, excluído de classificações anteriores. As leucemias linfóides (Ia) foram diferenciadas segundo linhagens celulares (39).

Quadro 3 – Classificação internacional de câncer na infância, terceira edição, para o grupo das leucemias e subclassificações.

I. Leucemias, doenças mieloproliferativas e doenças mielodisplásicas		
Grupo de Diagnóstico	Subgrupos	Morfologia
a.	Leucemias linfóides	
	1. Leucemias de células precursoras	9835, 9836, 9837
	2. Leucemias de células-B maduras	9823, 9826, 9832, 9833, 9940
	3. Leucemias de células-T maduras e células NK	9827, 9831, 9834, 9948
	4. Leucemia linfóide, SOE	9820
b.	Leucemias mielóides agudas (Leucemias não linfocíticas agudas)	9840, 9861, 9866, 9867, 9870-9874, 9891, 9895-9897, 9910, 9920, 9931
c.	Doenças crônicas mieloproliferativas	9863, 9875, 9876, 9950, 9960-9964
d.	Síndrome mielodisplásica e outras doenças mieloproliferativas	9945, 9946, 9975, 9980, 9982-9987, 9989
e.	Leucemias especificadas e outras não especificadas	9800, 9801, 9805, 9860, 9930

Fonte:(39)

4.7. VARIÁVEIS DE ESTUDO

- Tipo de leucemia
 - Leucemias linfoides agudas
 - Leucemias mielóides agudas (Leucemias não linfocíticas agudas)
 - Doenças crônicas mieloproliferativas
 - Leucemias especificadas e outras não especificadas

- Sexo:
 - Feminino;
 - Masculino.

- Faixa etária:
 - 0 a 4 anos;
 - 5 a 9 anos;
 - 10 a 14 anos

- Tempo de sobrevida

Foi calculada pela diferença entre a data do primeiro diagnóstico e a data do óbito ou data da última informação

- Desfecho:
 - Óbito;
 - Censura: foram considerados como vivos aqueles pacientes em que não contava a data do óbito.

- Coordenadorias regionais de saúde, totalizando 6 regiões: Centro, Leste, Norte, Oeste, Sudeste, Sul, como mostra a Figura 4.

Figura 4 – Mapa das regiões de saúde da capital de São Paulo.

Fonte: (41)

4.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.8.1. Análise Estatística Descritiva

Primeiramente foi realizada análise descritiva do banco de dados de forma a conhecer a população sob estudo. As taxas de incidência e mortalidade foram calculadas segundo tipo de leucemia, sexo, faixa etária e coordenadorias regionais de saúde.

4.8.2. Análise Temporal

Na análise das séries temporais, modelos de regressão foram estimados de forma a conhecer possíveis tendências históricas das taxas de incidência e mortalidade (42). As tendências das taxas de incidência e mortalidade foram calculadas segundo tipo de leucemia, sexo, faixa etária e coordenadorias regionais de saúde.

Foram calculados os coeficientes de incidência e mortalidade brutos para cada faixa etária e alisados com a média móvel de três pontos para redução do ruído aleatório nos dados e assim, realçar a tendência nos dados, sem distorcê-la (43). Foi calculada a taxa padronizada por idade (*age-standardized rate*, ASR) considerando como população padrão a população mundial proposta por *Segi* e modificada por *Doll* (36).

Para a modelagem temporal, foram ajustados modelos semilogarítmos para as taxas de incidência e mortalidade e calculados os percentuais anuais de mudança (*Annual Percentual Change*, APC) e o valor de p, que foi considerado estatisticamente significativo quando menor que 5% (44).

4.8.3. Análise de Sobrevida

Na análise de sobrevida, a variável de interesse, no caso a variável dependente (ou variável resposta) em estudo, foi o tempo de ocorrência até o óbito ou data do último status. Os indivíduos foram acompanhados da data do diagnóstico até a data de ocorrência do desfecho de interesse (no presente estudo, o óbito) ou até a data de censura (45). As taxas de sobrevida foram truncadas em 60 meses.

Adicionalmente, existe a intenção de analisar o efeito de fatores prognósticos no tempo de sobrevida do indivíduo. Esses fatores são conhecidos por covariáveis, ou variáveis independentes, ou preditoras (46).

Para estimar a função de sobrevivência foi adotado, neste estudo, o estimador não paramétrico produto limite de Kaplan-Meier, que também é conhecido por estimador produto-limite. O teste de *logrank* foi utilizado para a comparação das curvas de sobrevida. Isto é, ele verifica se as curvas de sobrevida, segundo as categorias de cada variável, são estatisticamente diferentes. Também foi utilizado para identificar quais variáveis entram no modelo e a ordem de entrada no modelo de regressão (45).

Para conhecer o poder de explicação das covariáveis, pode-se utilizar a regressão múltipla em análise de sobrevida (45). Neste estudo, foi ajustado o modelo de riscos proporcionais de Cox, ou modelo de Cox, ou regressão de Cox. O modelo tem a suposição básica que os riscos são proporcionais. A violação desta suposição pode acarretar sérios vieses de estimação dos coeficientes do modelo (45).

A suposição de proporcionalidade dos riscos que é exigida no modelo de Cox foi verificada através da análise de resíduos de Schoenfeld e através dos gráficos do $\ln(-\ln(S(t)))$ (47).

Foram analisadas as leucemias de forma geral e somente as LLA, a qual representa a maior parte das leucemias. As demais não foram analisadas separadamente na análise devido ao pequeno número de desfechos.

4.9. ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa foi encaminhada ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, através do sistema Plataforma Brasil, e posteriormente foi aprovado (Anexo 1). Foi autorizada a obtenção dos dados do RCPB-SP, pelo Conselho Técnico Administrativo (Anexo 2).

Na base de dados que foi fornecida não possui a identificação dos pacientes.

4.10. PROGRAMAS

Os programas utilizados foram o SPSS 21, Tabwin, Stata 11.2 e Joinpoint 4.2.0.2.

5. RESULTADOS

5.1. ANÁLISE DESCRITIVA

Foram contabilizados 2028 casos novos e 660 óbitos por leucemias, em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo, no período de 1997 a 2013. A taxa de incidência foi de 49,8 casos novos por 1 milhão e a taxa de mortalidade foi de 15,7 óbitos por 1 milhão.

Dentre os casos novos, 33,3% foram diagnosticados entre 2000 a 2004, 42,2% possuíam de 0 a 4 anos, 55,9% do sexo masculino e 23,1% eram residentes na região Sudeste do município de São Paulo (Tabela 1).

Segundo a morfologia, a maioria dos casos foi de LLA (69,2%), com uma taxa de 34,7 casos por um milhão de crianças. A maioria dos óbitos foram classificados como LLA (57,9%) e a taxa de mortalidade foi de 9,0 óbitos por um milhão de crianças.

Para todas as faixas etárias, o tipo mais comum foi a LLA (Figura 5). Porém, ela é mais comum nas faixas de 1 a 4 e 5 a 9 anos. Na faixa etária dos menores de 1 ano, as síndromes mielodisplásicas são mais comuns do que nas outras faixas etárias. Na faixa etária de 10 a 14 anos, as doenças crônicas mieloproliferativas aparecem com mais frequência do que nas outras faixas etárias.

A Figura 6 mostra o mapa do município de São Paulo, segundo coordenarias regionais de saúde, com as taxas de incidência de leucemias, padronizadas por idade, em 1997 a 2010. Existe um padrão de concentração das taxas nas regiões centrais. A Figura 7 mostra o mapa do município de São Paulo, segundo coordenarias regionais de saúde, com as taxas de mortalidade por leucemias, padronizadas por idade, em 1997 a 2010. As maiores taxas são observadas nas regionais Centro e Norte.

Figura 5 – Percentual segundo idade e subtipo da leucemia em crianças de 0 a 14 anos, município de São Paulo, 1997 a 2013.

A Figura 8 mostra os resultados da incidência e a Figura 9 mostra os resultados da mortalidade, ambos segundo sexo, comparando com algumas regiões do mundo. As menores taxas de incidência estão na África, Japão e Índia e São Paulo possui taxas semelhantes aos demais países da América Latina, América do Norte, Europa e Oceania. No entanto, há grandes contrastes entre os países desenvolvidos e os menos desenvolvidos no que se refere à mortalidade. As menores taxas de mortalidade estão na Europa, Oceania, Estados Unidos e Canadá, embora esses países tenham altas taxas de incidência. São Paulo apresenta taxas de mortalidade semelhantes aos demais países da América Latina. Em contraste, países da África, China e Índia apresentam baixas taxas de incidência e altas taxas de mortalidade.

Tabela 1 – Número e percentual de casos novos e óbitos por leucemias em crianças, de 0 a 14 anos, e suas respectivas taxas, no período de 1997 a 2013, no Município de São Paulo. (taxas por 1 milhão)

Variáveis	Categorias	Casos Novos			Óbitos		
		N	%	Taxa de Incidência	N	%	Taxa de Mortalidade
Períodos	1997-1999	464	22,9	59,3	128	19,4	16,1
	2000-2004	675	33,3	55,0	203	30,8	16,0
	2005-2009	532	26,2	45,6	206	31,2	16,8
	2010-2013	357	17,6	40,0	123	18,6	13,3
Faixa etária (*)	0 a 4 anos	855	42,2	24,2	200	30,3	5,7
	5 a 9 anos	609	30,0	14,5	233	35,3	5,6
	10 a 14 anos	564	27,8	11,1	227	34,4	4,5
Sexo	Masculino	1133	55,9	55,2	370	56,1	17,4
	Feminino	895	44,1	44,3	290	43,9	13,9
Coordenadoria Regional de Saúde	Centro	91	4,8	94,1	27	4,1	27,5
	Leste	388	20,6	37,6	143	21,9	13,4
	Norte	387	20,6	48,4	163	24,9	19,7
	Oeste	158	8,4	55,8	37	5,7	12,7
	Sudeste	435	23,1	51,7	138	21,1	15,8
	Sul	424	22,5	41,7	146	22,3	13,8
	Ignorado	145	-	-	6	-	-
Subtipo	Leucemia linfóide aguda	1403	69,2	34,7	382	57,9	9,0
	Leucemia mieloide aguda	444	21,9	10,6	215	32,6	5,2
	Leucemia monocítica	9	0,4	0,2	5	0,8	0,1
	Outras leucemias de célula de tipo especificado	7	0,3	0,2	10	1,5	0,2
	Leucemia de tipo celular não especificado	165	8,1	4,1	48	7,3	1,1
Total		2028	100,0	49,8	660	100,0	15,7

(*)Taxa Bruta. As demais taxas são padronizadas por idade.

(-) Dados indisponíveis.

Figura 6 – Mapa da taxa de incidência padronizada por idade das leucemias em crianças de 0 a 14 anos, por 1 milhão, segundo coordenadoria regional de saúde, em São Paulo, de 1997 a 2010.

Figura 7 – Mapa da taxa de mortalidade padronizada por idade das leucemias em crianças de 0 a 14 anos, por 1 milhão, segundo coordenadoria regional de saúde, em São Paulo, de 1997 a 2010.

Figura 8 – Taxa de incidência padronizada pela idade das leucemias para crianças de 0 a 14 anos, no mundo, para sexo masculino e feminino, por 1 milhão.

Fonte: (17)

(*) Resultado da análise atual para o município de São Paulo.

Figura 9 – Taxa de mortalidade padronizada pela idade das leucemias para crianças de 0 a 14 anos, no mundo, para sexo masculino e feminino, por 1 milhão.

Fonte: (48)

(*) Resultado da análise atual para o município de São Paulo.

Os tipos de leucemias avaliados a seguir serão (a) leucemia linfóide aguda e (b) leucemia mieloide aguda. Os outros subtipos não obtiveram quantidade suficiente de casos para a análise.

5.2. ANÁLISE TEMPORAL

Para a incidência, foram encontradas tendências de queda ao longo dos anos, tanto para cada sexo de forma separada, como para quando avaliados conjuntamente, como mostra a Tabela 2. A queda mais acentuada foi encontrada para as taxas de incidência para o sexo masculino, de 10 a 14 anos, de 4,9% ao ano (Figura 10).

Nas taxas de mortalidade, a queda só foi estatisticamente significativa para o sexo masculino, na faixa etária de 0 a 4 anos e na taxa padronizada total, e para ambos os sexos, na faixa etária de 0 a 4 anos, conforme a Tabela 2 e Figura 11.

Tabela 2 – Análise temporal das taxas de incidência e mortalidade por leucemia em crianças, segundo sexo e faixa etária, no município de São Paulo, 1997 a 2013.

Sexo	Faixa Etária	Incidência		Mortalidade	
		APC	P-valor	APC	P-valor
Feminino	0 a 4 anos	-1,8	< 0,001	-0,9	0,400
	5 a 9 anos	-2,6	< 0,001	1,6	0,200
	10 a 14 anos	-2,4	< 0,001	2,7	0,100
	ASR	-2,2	< 0,001	1,1	0,100
Masculino	0 a 4 anos	-2,5	< 0,001	-3,3	< 0,001
	5 a 9 anos	-2,7	< 0,001	-0,2	0,800
	10 a 14 anos	-4,9	< 0,001	-3,0	0,100
	ASR	-3,1	< 0,001	-1,9	< 0,001
Ambos	0 a 4 anos	-2,2	< 0,001	-2,3	< 0,001
	5 a 9 anos	-2,7	< 0,001	0,6	0,500
	10 a 14 anos	-3,6	< 0,001	-0,1	0,900
	ASR	-2,7	< 0,001	-0,6	0,300

Figura 10 – Tendência das taxas de incidência ajustadas por idade, por leucemias em crianças, de 0 a 14 anos, segundo sexo, no município de São Paulo, Brasil, 1997 a 2013.

Figura 11 – Tendência das taxas de mortalidade ajustadas por idade, por leucemias em crianças, de 0 a 14 anos, segundo sexo, no município de São Paulo, Brasil, 1997 a 2013.

Segundo ao subtipo da leucemia que está descrito na Tabela 3 e Figura 12 e Figura 13, foi observada tendência de decréscimo para taxas de incidência das LLA em todas as faixas etárias, incluindo a taxa padronizada por idade. Entretanto, foi observada tendência estável para as taxas de mortalidade.

As taxas de incidência das LMA caíram para a faixa etária de 0 a 4 anos, 10 a 14 anos e para a taxa padronizada total. A taxa de mortalidade desse câncer caiu apenas para a faixa etária de 5 a 9 anos e para a taxa total padronizada.

Tabela 3 – Análise temporal das taxas de incidência e mortalidade por leucemia em crianças, segundo subtipo e faixa etária, no município de São Paulo, 1997 a 2013.

Subtipo	Faixa Etária	Incidência		Mortalidade	
		APC	P-valor	APC	P-valor
Leucemia linfóide aguda	0 a 4 anos	-2,4	< 0,001	0,3	0,800
	5 a 9 anos	-2,9	< 0,001	0,2	0,800
	10 a 14 anos	-4,6	< 0,001	0,2	0,900
	ASR	-3,0	< 0,001	0,3	0,700
Leucemia mieloide aguda	0 a 4 anos	-2,1	< 0,001	-3,2	0,100
	5 a 9 anos	-1,4	0,200	-3,5	< 0,001
	10 a 14 anos	-2,6	< 0,001	0,5	0,700
	ASR	-2,2	< 0,001	-1,8	< 0,001

Figura 12 – Tendência das taxas de incidência ajustadas por idade, por leucemias em crianças, de 0 a 14 anos, segundo subtipo da doença, no município de São Paulo, Brasil, 1997 a 2013. (Escala logarítmica)

Figura 13 – Tendência das taxas de mortalidade ajustadas por idade, por leucemias em crianças, de 0 a 14 anos, segundo subtipo da doença, no município de São Paulo, Brasil, 1997 a 2013. (Escala logarítmica)

Os resultados da análise segundo as coordenadorias regionais de saúde estão apresentados na Tabela 4, nas Figura 14 e Figura 15. No Centro, as taxas de incidência ficaram estáveis e foi identificado aumento das taxas de mortalidade ajustadas, com um percentual de crescimento de 5,6% ao ano.

Na região Leste, houve queda significativa de 2,6% ao ano, das taxas de incidência para a faixa etária de 10 a 14 anos. Para as demais faixas etárias, foi observada estabilidade das taxas de incidência. Foi observada estabilidade das taxas de mortalidade.

Na região Norte, para a incidência, as taxas apresentaram queda, exceto para a faixa etária de 5 a 9 anos. Entretanto, nas faixas etárias em que houve queda da incidência, a mortalidade ficou estável. Na faixa etária de 5 a 9 anos, onde a incidência estava estável, a mortalidade cresceu 3,8% ao ano.

Para a região Oeste, houve tendência de decréscimo nas taxas de incidência, exceto para a faixa etária de 10 a 14 anos, que se manteve estável. Foi observada estabilidade das taxas de mortalidade.

Para a região Sudeste, houve tendência de decréscimo nas taxas de incidência, exceto para a faixa etária de 10 a 14 anos, que se manteve estável. Foi observada estabilidade das taxas de mortalidade.

Para a região Sul, houve tendência de decréscimo nas taxas de incidência, exceto para a faixa etária de 0 a 4 anos, que se manteve estável. As taxas de mortalidade se mantiveram estáveis em todas as faixas etárias, exceto para a faixa etária de 0 a 14 anos que mostrou tendência de queda de 5,2% ao ano.

Tabela 4 – Análise temporal das taxas de incidência e mortalidade por leucemia em crianças, segundo Coordenadoria Regional de Saúde e faixa etária, no município de São Paulo, 1997 a 2013.

Coordenadoria Regional de Saúde	Faixa Etária	Incidência		Mortalidade	
		APC	P-valor	APC	P-valor
Centro	0 a 4 anos	0,1	1,000	-	-
	5 a 9 anos	0,0	1,000	-	-
	10 a 14 anos	-	-	-	-
	ASR	-2,2	0,100	5,6	< 0,001
Leste	0 a 4 anos	-0,7	0,400	2,1	0,400
	5 a 9 anos	-1,1	0,200	-3,3	0,100
	10 a 14 anos	-2,6	< 0,001	-1,6	0,300
	ASR	-1,3	0,100	-0,5	0,700
Norte	0 a 4 anos	-4,2	< 0,001	-2,8	0,100
	5 a 9 anos	-2,3	0,100	3,8	< 0,001
	10 a 14 anos	-7,0	< 0,001	-1,1	0,500
	ASR	-4,3	< 0,001	0,2	0,800
Oeste	0 a 4 anos	-9,4	< 0,001	-	-
	5 a 9 anos	-5,2	< 0,001	4,5	0,100
	10 a 14 anos	-3,0	0,100	-	-
	ASR	-6,2	< 0,001	-2,1	0,300
Sudeste	0 a 4 anos	-2,5	< 0,001	-	-
	5 a 9 anos	-2,7	< 0,001	-1,0	0,500
	10 a 14 anos	-1,9	0,100	3,0	0,100
	ASR	-2,4	< 0,001	-2,2	0,100
Sul	0 a 4 anos	-1,3	0,300	-5,2	< 0,001
	5 a 9 anos	-3,6	< 0,001	1,2	0,500
	10 a 14 anos	-4,6	< 0,001	4,4	0,100
	ASR	-2,8	< 0,001	-0,4	0,700

(-) Não foi calculado devido ao pequeno número de casos.

Figura 14 – Tendência das taxas de incidência ajustadas por idade, por leucemias em crianças, de 0 a 14 anos, segundo Coordenadoria Regional de Saúde, no município de São Paulo, Brasil, 1997 a 2013. (Escala logarítmica)

Figura 15 – Tendência das taxas de mortalidade ajustadas por idade, por leucemias em crianças, de 0 a 14 anos, segundo Coordenadoria Regional de Saúde, no município de São Paulo, Brasil, 1997 a 2013. (Escala logarítmica)

5.3. ANÁLISE DE SOBREVIDA

5.3.1. Leucemias em Geral

Foram analisados os dados para a sobrevida das crianças com leucemia, de 0 a 14 anos, no município de São Paulo. Foram analisados os casos incidentes até 2010 e seguidos até 2015. Após verificação de inconsistência, foram contabilizados 1627 casos incidentes de leucemia.

A Tabela 5 apresenta os resultados das taxas de sobrevida acumulada segundo as variáveis de estudo. A probabilidade geral de sobrevida por leucemia em crianças em até 60 meses é de 66%. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis década diagnóstica (p-valor=0,478; Figura 18) , faixa etária (p-valor=0,239; Figura 19), sexo (p-valor=0,308 ; Figura 20) e coordenadoria regional de saúde (p-valor=0,649; Figura 21). A diferença foi encontrada entre as morfologias (p-valor<0,001; Figura 22), com piores taxas de sobrevida após 5 anos para as LMA.

A Figura 16 mostra o mapa com as taxas de sobrevida das leucemias, em 60 meses, do município de São Paulo, segundo coordenarias regionais de saúde. As maiores taxas são observadas na regional Sul, Sudeste e Oeste.

Tabela 5 – Taxas de sobrevida, para os casos incidentes de leucemia em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.

Variável	Categorias	n	Sobrevida Acumulada			Log-Rank (P-valor)
			12 meses	36 meses	60 meses	
Períodos	1997-1999	421	0,8261	0,7360	0,6926	0,478
	2000-2004	601	0,8157	0,6919	0,6475	
	2005-2009	516	0,8373	0,6954	0,6405	
	2010-2013	89	0,8509	0,7350	0,6674	
Faixa etária	0 a 4 anos	707	0,8413	0,7232	0,6734	0,239
	5 a 9 anos	481	0,8433	0,7143	0,6575	
	10 a 14 anos	439	0,7870	0,6742	0,6356	
Sexo	Feminino	704	0,8264	0,7162	0,6756	0,308
	Masculino	923	0,8278	0,7006	0,6459	
Coordenadoria regional de saúde*	Centro	76	0,7733	0,6481	0,6022	0,649
	Leste	304	0,7962	0,6869	0,6384	
	Norte	304	0,7994	0,6877	0,6230	
	Oeste	137	0,8667	0,7107	0,6546	
	Sudeste	353	0,8264	0,6935	0,6536	
	Sul	344	0,8477	0,7124	0,6765	
Subtipo	Leucemias linfoides agudas	1160	0,8633	0,7312	0,6763	< 0,001
	Leucemias mieloides agudas	284	0,6736	0,5707	0,5507	
	Doenças crônicas mieloproliferativas	40	0,8433	0,7889	0,7617	
	Síndrome mielodisplásica e outras doenças mieloproliferativas	6	0,6667	0,6667	0,6667	
	Leucemias especificadas e outras não especificadas	137	0,8434	0,7659	0,7010	
	Total	1627	0,8272	0,7073	0,6586	

*Nesta análise foram excluídos 109 casos em que não havia referência da coordenadoria a que pertenciam.

Figura 16 – Mapa da taxa de sobrevida em 60 meses das leucemias em crianças de 0 a 14 anos, segundo coordenadoria regional de saúde, em São Paulo, de 1997 a 2010.

Figura 17 – Gráfico de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier, para os casos incidentes de leucemia em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.

Figura 18 – Gráfico de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier, segundo período de diagnóstico, para os casos incidentes de leucemia em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.

Figura 19 – Gráfico de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier, segundo faixa etária, para os casos incidentes de leucemia em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.

Figura 20 – Gráfico de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier, segundo sexo, para os casos incidentes de leucemia em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.

Figura 21 – Gráfico de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier, segundo a coordenadoria regional de saúde, para os casos incidentes de leucemia em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.

Figura 22 – Gráfico de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier, segundo subtipo da doença, para os casos incidentes de leucemia em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.

Os resultados obtidos na Tabela 6 mostram que, independente das demais variáveis, as LMA têm pior prognóstico, quando comparadas à leucemia linfóide aguda (p -valor global $< 0,001$).

Tabela 6 – Resultado do modelo de riscos proporcionais de Cox, bruto e ajustado, das leucemias em crianças, no município de São Paulo, de 1997 a 2013.

Variável	Categorias	HR Bruto	P-Valor	HR Ajustado	P-Valor
Períodos	1997-1999	1	1	1	1
	2000-2004	1,18	0,153	1,05	0,666
	2005-2009	1,17	0,179	1,04	0,717
	2010-2013	1,07	0,743	0,90	0,649
Faixa etária	0 a 4 anos	1	1	1	1
	5 a 9 anos	1,05	0,658	0,99	0,951
	10 a 14 anos	1,19	0,096	1,09	0,406
Sexo	Feminino	1	1	1	1
	Masculino	1,09	0,308	1,07	0,431
Coordenadoria regional de saúde	Centro	1	1	1	1
	Leste	0,90	0,610	0,95	0,797
	Norte	0,92	0,694	0,99	0,967
	Oeste	0,81	0,366	0,86	0,522
	Sudeste	0,83	0,386	0,90	0,612
	Sul	0,76	0,188	0,82	0,361
Subtipo	Leucemias linfoides agudas	1	1	1	1
	Leucemias mieloides agudas	1,72	<0,001	1,76	<0,001
	Doenças crônicas mieloproliferativas	0,71	0,311	0,59	0,144
	Síndrome mielodisplásica e outras doenças mieloproliferativas	1,09	0,904	1,07	0,922
	Leucemias especificadas e outras não especificadas	0,92	0,630	1,00	0,985

*HR Ajustada por todas as variáveis do modelo múltiplo.

5.3.2. Leucemias Linfoides Agudas

Nessa parte dos resultados foi realizada análise apenas para as LLA, já que essa classificação obteve o maior percentual de casos de todos os subtipos. Foram analisados 1160 casos incidentes de LLA e destes, 355 foram a óbito.

A Tabela 7 nos mostra os resultados das taxas de sobrevida acumulada segundo as variáveis sob estudo. A probabilidade geral de sobrevida por leucemia linfóide aguda em crianças em até 60 meses foi de 68%. Houve diferença estatisticamente significativa segundo década diagnóstica (p-valor=0,026; Figura 25), com pioras nas taxas de sobrevida ao longo dos anos. Não houve diferença estatisticamente significativa segundo faixa etária (p-

valor=0,484; Figura 26), sexo (p-valor=0,062; Figura 27) e coordenadoria regional de saúde (p-valor=0,308; Figura 28).

A Figura 23 mostra o mapa com as taxas de sobrevida das leucemias linfoides agudas, em 60 meses, do município de São Paulo, segundo coordenarias regionais de saúde. As maiores taxas são observadas na regional Sul e Leste.

Tabela 7 – Cálculo da tábua de vida atuarial pelo estimador produto limite de Kaplan-Meier, para os casos incidentes de leucemia linfóide aguda em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.

Variável	Categorias	n	Sobrevida Acumulada			Log-Rank (P-valor)
			12 meses	36 meses	60 meses	
Períodos	1997-1999	309	0,8896	0,7930	0,7437	0,026
	2000-2004	426	0,8418	0,7086	0,6564	
	2005-2009	363	0,8594	0,6950	0,6357	
	2010-2013	62	0,9001	0,7716	0,6949	
Faixa etária	0 a 4 anos	524	0,8849	0,7467	0,6878	0,484
	5 a 9 anos	356	0,8656	0,7336	0,6733	
	10 a 14 anos	280	0,8205	0,6993	0,6577	
Sexo	Feminino	487	0,8699	0,7541	0,7094	0,062
	Masculino	673	0,8586	0,7147	0,6525	
Coordenadoria regional de saúde*	Centro	48	0,8542	0,7479	0,6784	0,308
	Leste	207	0,8621	0,7469	0,6918	
	Norte	227	0,8205	0,6887	0,6010	
	Oeste	93	0,8908	0,7080	0,6726	
	Sudeste	257	0,8685	0,7233	0,6723	
	Sul	253	0,8764	0,7325	0,6971	
Total		1160	0,8633	0,7312	0,6763	

*Nesta análise foram excluídos 75 casos em que não havia referência da coordenadoria a que pertenciam.

Figura 23 – Mapa da taxa de sobrevida em 60 meses das leucemias linfoides agudas em crianças de 0 a 14 anos, segundo coordenadoria regional de saúde, em São Paulo, de 1997 a 2010.

Figura 24 – Gráfico de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier, para os casos incidentes de leucemia linfóide aguda em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.

Figura 25 – Gráfico de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier, segundo período de diagnóstico, para os casos incidentes de leucemia linfóide aguda em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.

Figura 26 – Gráfico de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier, segundo faixa etária, para os casos incidentes de leucemia linfóide aguda em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.

Figura 27 – Gráfico de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier, segundo sexo, para os casos incidentes de leucemia linfóide aguda em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.

Figura 28 – Gráfico de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier, segundo a coordenadoria regional de saúde, para os casos incidentes de leucemia linfóide aguda em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo.

Os resultados obtidos na Tabela 8 mostram que, independente das demais variáveis, o período de diagnóstico de 2005-2009 teve pior prognóstico, quando comparado ao período 1997-1999 (p-valor global=0,0213).

Tabela 8 – Resultado do modelo de riscos proporcionais de Cox, bruto e ajustado, das leucemias linfóides agudas em crianças, no município de São Paulo, de 1997 a 2013.

Variável	Categorias	HR Bruto	P-Valor	HR Ajustado	P-Valor
Períodos	1997-1999	1	1	1	1
	2000-2004	1,43	0,011	1,30	0,068
	2005-2009	1,51	0,005	1,43	0,018
	2010-2013	1,18	0,538	1,08	0,773
Faixa etária	0 a 4 anos	1	1	1	1
	5 a 9 anos	1,07	0,611	1,04	0,760
	10 a 14 anos	1,17	0,229	1,12	0,405
Sexo	Feminino	1	1	1	1
	Masculino	1,23	0,062	1,19	0,115
Coordenadoria regional de saúde	Centro	1	1	1	1
	Leste	0,98	0,935	0,95	0,851
	Norte	1,34	0,299	1,35	0,289
	Oeste	1,04	0,912	1,06	0,856
	Sudeste	1,04	0,903	1,06	0,833
	Sul	0,95	0,862	0,97	0,903

*HR Ajustada por todas as variáveis do modelo múltiplo.

6. DISCUSSÃO

Dentre os tipos de cânceres em crianças, a leucemia é o tipo mais frequente, sendo responsável por, aproximadamente, um terço de todas as neoplasias (21). A LLA é o subtipo de leucemia mais comum em crianças (7, 49-51). As análises mostraram que, para o município de São Paulo, as LLA representam 69,2% do total das leucemias. Em comparação mundial realizada pelo CONCORD-2, o percentual foi de 93,4% na América Central e Sul e 67,2% na Ásia (50). Estudo realizado pelo *SEER* entre hispânicos e latinos reportou que 78% no grupo das leucemias eram LLA (49).

A razão de sexos mostra que existe discreta predominância do sexo masculino, segundo os dados americanos do *SEER* (20). No município de São Paulo, a razão de sexos para os casos incidentes de leucemia foi de 1,2:1, também mostrando essa diferença.

As LMA são o segundo tipo mais comum, com proporção de 16% segundo dados do CONCORD-2 (50). Em São Paulo, estas contabilizaram 18,6% do total das leucemias. Comparando os continentes, a LMA foi de 24% na Ásia e 4% na América Central e Sul (50). Entre hispânicos e latinos nos Estados Unidos, o percentual encontrado foi de 13% (49). Assim como nesses estudos, a LMA em São Paulo também aparece como o segundo percentual mais frequente.

A faixa etária mais comum da LLA é de 2 a 9 anos. Já o maior percentual de LMA ocorre em bebês e adolescentes (21). Em São Paulo, a faixa etária mais comum para LLA foi para a faixa de 1 a 9 anos e para LMA, menores de 1 ano e de 10 a 14 anos.

As taxas de incidência por leucemias no município de São Paulo (55,2 casos novos por 1 milhão de meninos e 44,3 casos novos por 1 milhão de meninas) são semelhantes às taxas de alguns países da América Latina e Caribe, bem como do Canadá e Estados Unidos. Em Cuba, encontram-se as menores taxas de incidência dentre esse grupo de países, com 44,2 casos novos por 1 milhão de meninos e 34,7 casos novos por 1 milhão de meninas.

No Peru estão as maiores taxas dentre este grupo de países da América Latina e Caribe adicionando países da América do Norte, com 67 casos novos por 1 milhão de meninos e 54 casos novos por 1 milhão de meninas (17).

Países da África aparecem com taxas bem inferiores a estes valores. Uganda possui taxa de incidência de 13,3 casos novos por 1 milhão de meninos e 7,9 novos casos por 1 milhão de meninas, enquanto que o Egito possui taxa de incidência de 37,6 casos novos por 1 milhão de meninos e 26,6 novos casos por 1 milhão de meninas (17).

As taxas de mortalidade por leucemia encontradas em São Paulo (17,4 óbitos por 1 milhão de meninos e 13,9 óbitos por 1 milhão de meninas) se assemelham às encontradas na Argentina (17 óbitos por 1 milhão de meninos e 13 óbitos por 1 milhão de meninas) segundo dados do GLOBOCAN. Também são próximas aos valores encontrados em outros países da América Latina. Porém, comparando às taxas dos países da América do Norte e Oceania, Europa, as taxas brasileiras são bem maiores. Por exemplo, a taxa de mortalidade por leucemia no Canadá é de 7 óbitos por 1 milhão de meninos e 4 óbitos por 1 milhão de meninas (48).

Os valores da taxa de incidência e mortalidade têm uma amplitude extensa, variando de 40 a 225 casos novos por milhão (17). De acordo com análise sobre qualidade dos registros civis e estatísticas vitais entre os anos de 2005 a 2012, foi observado que o Brasil está entre os países classificados com alto índice de desempenho de qualidade dos registros civis e estatísticas vitais, fazendo progressos marcantes desde os anos 80. Outros países da América Latina também obtiveram bons índices, tais como Argentina, Colômbia, Venezuela e Chile. Com desempenho categorizado como muito baixo, aparece a Bolívia (52). Quanto à confiabilidade da causa básica dos óbitos quando informado neoplasias, em geral, esses dados de mortalidade costumam ser fidedignos, e no que se refere à identificação dos tipos específicos, a informação no município de São Paulo sobre câncer é mais confiável que, por exemplo, doença do aparelho respiratório (53).

Neste trabalho verificou-se que a base de dados do RCBP-SP obedece aos critérios sugeridos pela IARC para neoplasias na infância, o que confere boa

qualidade à base de dados (17). Pelo exposto, pode-se assumir que as taxas aqui apresentadas refletem as verdadeiras taxas do município de São Paulo.

De forma geral, a literatura mostra que, ao longo dos anos, ocorreu aumento das taxas de incidências no mundo ou estabilidade.

Estudo americano, com dados provenientes do SEER, sobre crianças e adolescentes de 0 a 19 anos, nos anos de 2001 a 2009, mostrou que a taxa de incidência para leucemias totais, LLA e LMA, segundo sexo foi estável, tanto para meninos quanto para meninas. Porém quando analisados subgrupos de raça/etnia, foi encontrada tendência de aumento entre os hispânicos, para as taxas de incidência de leucemias em geral, com aumento de 1,3% ao ano e para as taxas de incidência das LLA, com aumento de 1,6% ao ano. As taxas de incidência para LMA se mantiveram estáveis nos subgrupos étnicos/raciais analisados. Em relação à região censitária dos Estados Unidos, para crianças e adolescentes de 0 a 19 anos, nos anos de 2001 a 2009, a região Nordeste apresentou queda da taxa de incidência por LMA de 2,8% ao ano. A limitação deste estudo é que, embora a análise tenha detectado significância segundo grupo hispânico e na região Nordeste, os valores dos intervalos de confiança estão muito próximos da margem de corte. Os autores sugerem que a tendência pode estar sendo influenciada por fatores comportamentais, ambientais ou genéticos (54).

Estudo europeu com dados oriundos do *Automated Childhood Cancer Information System* (ACCIS), para o período de 1978 a 1997, com crianças de 0 a 14 anos, mostrou taxa crescente da incidência para o grupo das leucemias, com *Average Annual Percent Change* (AAPC) de 0,6% ao ano. O aumento da taxa de incidência foi acompanhado pela melhora no prognóstico. Este estudo discute se a mudança é real, ou referente a procedimento de registro e diagnóstico. A etiologia do câncer infantil é multifatorial e diversas variáveis podem ser consideradas, tais como fatores genéticos, imunológicos, ambientais, bem como a alteração de estruturas sociais que influenciam fatores tais como tamanho familiar, conduta em relação a aleitamento e imunização (16).

Dado que a Califórnia, nos Estados Unidos, possui grande número de hispânicos, foram analisadas tendências de taxas de incidência para esta população, por raça/etnia, subtipo da doença, sexo e idade, em crianças e adolescentes com até 19 anos, no período de 1990 a 2012. Analisando todas as raças/etnias conjuntamente, a taxa de incidência para LLA aumentou em 1,1% ao ano em ambos os sexos. Analisando todas as raças/etnias conjuntamente, a taxa de incidência para LMA aumentou, apenas para o sexo feminino, em 1,0% ao ano. Em relação ao subgrupo racial/étnico, os hispânicos apresentaram tendência de aumento para as taxas de LLA em ambos os sexos (1,1% ao ano) e para o sexo feminino, isolado (1,5% ao ano). Em relação ao subgrupo racial/étnico, os hispânicos apresentaram tendência de aumento para as taxas de LMA em ambos os sexos (1,2% ao ano) e para o sexo feminino, isolado (2,3% ao ano). Os autores sugerem que a suscetibilidade genética de certos grupos raciais/étnicos pode influenciar essas tendências. O fator ambiental é o principal influenciador do comportamento destas taxas (55).

Estudo desenvolvido na Costa Rica com crianças de 0 a 14 anos, no período de 2000 a 2014, não demonstrou tendências estatisticamente significativas para LLA, ou seja, são estáveis. Os autores apontam que este comportamento estável das taxas de incidência de leucemia resultado é consistente com outros estudos. E que o aumento do câncer em crianças é devido ao pequeno aumento da LLA, sendo que essa tendência é principalmente causada ou pela melhoria no diagnóstico, sendo estes mais precisos, ou pela mudança na exposição dos fatores de riscos (56).

Em estudo que comparou diferenças entre grupos hispânicos e não hispânicos, nos Estados Unidos, nos anos de 1992 a 2013, mostrou que, para as leucemias em geral, ocorreu aumento da taxa de incidência para crianças brancas hispânicas (0,96% ao ano) e para crianças brancas não hispânicas (0,63% ao ano). Avaliando os subgrupos da doença, para LLA, ocorreu aumento da taxa de incidência para crianças brancas hispânicas (1,08% ao ano). A LMA apresentou estabilidade nas taxas de incidência segundo todos os grupos raciais/étnicos analisados. Este estudo discute que as diferenças nas tendências aumento da taxa de LLA podem estar relacionadas aos fatores de risco associados, tais como fumo parental e exposição a pesticidas, peso

materno e da criança. Porém, o consumo de tabaco vem caindo nos Estados Unidos, o que levaria a queda da tendência de leucemia, não ao aumento observado, sendo assim, um fator pouco provável. Existe a evidência que a exposição a pesticidas está relacionada ao surgimento da leucemia em criança, entretanto, não é claro se ocorreu ou não um aumento na proporção de crianças hispânicas expostas nas últimas décadas (57).

Outro estudo americano com dados do SEER de crianças e adolescentes abaixo de 19 anos, obtidos em 13 registros, mostrou que, de forma geral, as taxas de incidência se mantiveram estáveis, tanto para leucemias totais, quanto para os subtipos da doença, LLA e LMA. Avaliando por sexo, houve tendência de aumento de 1,9% ao ano para as LMA em meninos, no período de 1992 a 2004. Por faixa etária, a taxa de incidência de LLA esteve crescente no período de 1992 a 1999, para as crianças de 5 a 9 anos de idade, em 3,6% ao ano e no período de 1992 a 2004, para adolescentes de 15 a 19 anos, aumento de 3,3% ao ano. Segundo raças/etnias, o estudo também mostrou estabilidade para as taxas de incidência de LLA e LMA. Os autores discutem que, apesar de não significativa, existe uma sugestão de aumento nas taxas de incidência por leucemia, especialmente na LLA. Seria esperado um decréscimo entre os anos de 1992 a 1996, para LLA, não especificadas e mieloides, devido à mudança de codificação, sendo assim, a tendência de aumento nos anos de 1996 a 2004 não é facilmente explicada. Em relação ao sexo, a tendência observada para as LMA pode ser espúria e futuros estudos irão dizer se são reais. Caso o padrão permaneça, essas tendências sugerem que aconteceram mudanças nas exposições ambientais. Ainda na discussão, os pesquisadores mencionam que assim como em outros estudos, essas análises também não mostraram diferenças entre raça/etnia (58).

Analisando as tendências da incidência, no presente trabalho foi encontrada tendência de queda. Esses achados diferem da literatura que apontam que ao longo dos anos as taxas de incidência vêm aumentando ou se mantendo estáveis.

O diagnóstico das leucemias tem se aperfeiçoado ao longo dos anos. A melhoria das técnicas laboratoriais melhorou o entendimento da biologia molecular da doença, assim permitindo melhor avaliação genética das neoplasias, adequando o tipo de intervenção terapêutica mais propícia (23). Todos os modernos protocolos de tratamento para LLA estratificam pacientes em diferentes grupos de risco que recebem diferente intensidade de cuidados (24). Com isso, espera-se que o número de casos diagnosticados aumente, aumentando assim, a taxa de incidência. Porém, no município de São Paulo, essa melhoria de diagnóstico e tratamento não tem refletido no aumento das taxas de incidência de leucemia. Uma das possíveis causas seria a dificuldade no acesso ao tratamento adequado. Dificuldades no acesso ao serviço de saúde levam a criança a ser diagnosticada tardiamente, ou, por vezes, não diagnosticada corretamente. Entraves no diagnóstico levam diminuição do relato dos casos novos, gerando a queda da taxa de incidência. Assim, diagnósticos equivocados e tardios tornam as crianças mais suscetíveis a um tratamento inadequado e, pior prognóstico. Como consequência, é observada queda da sobrevida, como visto no presente estudo, onde o período de 1997-1999 apresentou taxa de sobrevida em 5 anos de 74%, caindo para 69% no período de 2010-2013 para as LLA.

Estudo com dados secundários que avaliou a equidade nos serviços de saúde no Brasil mostrou que Norte e Nordeste estão em desvantagem em termos de acesso a atendimento médico e qualidade de dados de mortalidade, comparando-os às outras regiões brasileiras. Norte e Nordeste apresentam baixas taxas de mortalidade por câncer e altas proporções de mortes por causas mal definidas, indicando qualidade dos dados deficiente e pior acesso aos serviços de saúde. Foi constatado também que os residentes das regiões Norte e Nordeste tiveram menor acesso à quimioterapia e radioterapia quando comparados com as regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste (59). Estudo brasileiro que mapeou o acesso mostrou que a maioria dos procedimentos terapêuticos da oncologia pediátrica, como a quimioterapia, ocorreu nas principais metrópoles, dentre as citadas, São Paulo, e mostrou déficit de acesso ao tratamento de câncer de crianças e adolescentes residentes na maioria das regionais Norte e Nordeste (60).

Desta forma, comparando a outras localidades brasileiras, São Paulo e região Sudeste aparecem como lugares onde há mais acesso aos serviços de saúde. Porém, a realidade dentro de São Paulo é desigual.

Estudando a desigualdade de acesso dentro de São Paulo, onde a maioria da população dos locais analisados não possuía plano de saúde, pesquisa observou que os usuários do SUS buscam os serviços médicos em menor proporção que a população possuidora de planos de saúde. Também foi constatado que, dentre os possuidores de plano de saúde, os usuários com maior renda possuem mais opções de serviços quando comparados aos indivíduos que possuem menor renda (61).

Essas dificuldades enfrentadas pela população, principalmente entre os grupos de menor renda, mostram que existe o fator socioeconômico que influencia na entrada aos serviços de saúde. Assim, a queda da taxa de incidência pode estar sendo induzida por tais questões.

Mudanças na exposição aos fatores podem influenciar nas tendências das taxas de incidência. Tabagismo parental é um dos fatores de risco para LLA (19). Tendências mostram que o consumo de tabaco vem caindo desde 2006 até 2014, na região Sudeste (62). O fumo passivo por domicílio também caiu neste período, nesta região (62). Entretanto, estudos a nível individual explicariam melhor essa possível relação entre queda da incidência de leucemias e fumo parental.

Estudo de caso-coorte, utilizando dados de RCBP e dados secundários do Sistema Nacional de Nascidos Vivos (SINASC) de 2000 a 2009, mostrou relação entre leucemia aguda em crianças e à exposição materna ocupacional a agentes químicos, bem como à anomalias congênitas na população brasileira (63). A partir deste achado, investigação em São Paulo poderia sedimentar estas conclusões, aliando a estudos temporais que mostrassem tendências destes fatores de risco.

Com a finalidade de associar a incidência de LLA em crianças com exposição a poluentes ambientais, foi realizado um estudo sobre distribuição espacial no Estado de São Paulo, de 2000 a 2009. Embora este tipo de estudo

não seja apto para indicar causalidade, ele mostrou que regiões produtoras de laranja possuem alta concentração de taxas de incidência por LLA, regiões estas que, possivelmente, fazem uso indiscriminado de agrotóxicos, explicando assim, o aparecimento desta doença. Outro achado foi que municípios com altas taxas de incidência por LLA estão localizados próximos a grandes eixos rodoviários, indicando uma relação entre a exposição de poluentes do ar oriundos do tráfego da região e a carcinogênese (64). Outro estudo brasileiro mostrou que a mortalidade por intoxicação ocupacional relacionada a agrotóxicos vêm caindo na região Sudeste do Brasil, nos anos de 2000 a 2009. Esse padrão de queda sugere melhoria nas ações preventivas e de controle a agentes químicos, principalmente nas regiões do Sul e Sudeste. Os autores discutem que debates sobre políticas de saúde ambiental, expansão da atenção à saúde do trabalhador e efetividade na implementação das normas de controle impulsionaram tais mudanças (65).

Sendo assim, a tendência de queda da taxa de incidência LLA pode estar relacionada, dentre outros fatores, à diminuição do uso de agrotóxicos e o maior controle destes agentes químicos.

De forma geral, a literatura mostra queda das taxas de mortalidade por leucemia.

Estudo comparativo na comunidade hispânica/latina nos Estados Unidos mostrou padrão decrescente para as taxas de mortalidade para LLA e LMA. De 1990 a 2012, a LLA caiu 3% ao ano e a LMA caiu 1% ao ano. Os autores sugerem que, embora as razões ainda não sejam claras, há evidências de uma base biológica para essas diferenças, onde os hispânicos aparecem com os piores resultados. Afirmam ainda que essas disparidades poderiam ser resolvidas através da criação de agentes antileucêmicos individualizados (49).

Levantamento em 9 registros de câncer nos Estados Unidos, em crianças de 0 a 14 anos, no período de 2000 a 2010, mostrou que tendência de decréscimo 2,7% ao ano na taxa de mortalidade por leucemia. Segundo os subgrupos da doença, o mesmo padrão de queda foi observado. Para a LLA a

queda da taxa de mortalidade foi de 3,3% ao ano, e LMA a queda da taxa de mortalidade foi de 2,1% ao ano. Os autores relatam os avanços obtidos através das pesquisas na pediatria oncológica, com o auxílio dos grupos cooperativos, que trouxeram novos tratamentos, melhorando os desfechos da doença.

Na União Europeia, através do banco de dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), foi analisada a diferença percentual entre a taxa de mortalidade em 2007 (quinquênio de 2005 a 2009) e a predição para taxa de mortalidade em 2016 para leucemia em crianças, de 0 a 14 anos. Para meninas, a queda foi de 20% e para meninos, 38%. Juntamente com a melhora da sobrevida, esses resultados refletem o melhor manejo da doença, com controle de recaída, utilização de transplantes halogênicos hematopoiéticos e imunoterapia (66).

Outro estudo sobre mortalidade utilizando o banco de dados da OMS, em países da América, Ásia e Oceania, para os anos de 1970 a 2007, mostrou tendências para a taxa de mortalidade de leucemias em crianças de 0 a 14 anos. Na América do Norte as tendências foram de queda: tanto no Canadá como nos Estados Unidos apresentaram tendência de queda em todo o período, para meninos e para meninas. A Austrália mostrou o mesmo padrão decrescente, com queda da taxa de mortalidade por leucemia de 3,7% ao ano para meninos e queda da taxa de mortalidade por leucemia de 4,4% ao ano para meninas. O padrão encontrado na América Latina não é tão favorável. Apesar de, na maioria, ser observada tendência de queda, os padrões foram diferentes na Colômbia que apresentou estabilidade e no México, onde tendências de aumento foram encontradas tanto para a taxa de mortalidade por leucemia em meninos (crescimento de 1,5% ao ano) quanto para meninas (crescimento de 1,0% ao ano). Os autores sugerem que as tendências encontradas em países desenvolvidos são resultado de melhor precisão de diagnóstico e melhoria no tratamento. As diferenças entre os países também são evidentes. A proporção substancial dos óbitos por câncer em crianças poderia ser evitada com a adoção de protocolos mais modernos e tratamentos integrados em países de média e baixa renda. Os autores citam a realidade do México, o qual não tinha um único oncologista pediátrico até o ano 2000 em 40% dos seus estados (6).

Outro estudo também mostrou quedas de 3% a 6% para as taxas de mortalidade por leucemias, evidenciando ainda que essas tendências foram tardias para Bulgária, Romênia e Rússia. Este relatório mostrou queda da mortalidade por leucemia em países europeus ao longo de 15 anos de observações. Os países do Leste e Sul europeu apresentaram tendências de mortalidade para leucemia em meados dos anos 2000, semelhantes às vividas em países do Norte e Oeste europeu, em década anterior. Os autores relatam que, embora sem notáveis descobertas, as melhorias terapêuticas levaram ao aumento da sobrevida da leucemia (67).

Estudo brasileiro que avaliou a mortalidade por leucemias em crianças até 14 anos, de 1979 até 2008, segundo regiões, mostrou que ocorreu tendência de queda das taxas de óbito por leucemia em todo o Brasil, tanto para meninas, com AAPC em queda de 0,81% ao ano, quanto para meninos, com AAPC em queda de 0,98% ao ano. Esse comportamento se manteve para as regiões analisadas, exceto para região Norte, onde houve tendência de aumento de 2,02% ao ano para meninos e 2,50% ao ano para meninas, e região Nordeste onde houve tendência de aumento de 1,75% ao ano para meninos e 1,83% ao ano para meninas. No Centro-Oeste, houve tendência de decréscimo apenas nas taxas segundo o sexo masculino, de 1,41% ao ano. Para meninas, as taxas se mantiveram estáveis. Os autores explicam que algumas iniciativas governamentais e não governamentais vêm ajudado sobre a conscientização a respeito da doença, de forma a reconhecer precocemente o câncer, desenvolvendo melhores diagnósticos e promovendo maior adesão ao tratamento. Grupos cooperativos e equipes multidisciplinares afetam de forma positiva nos desfechos das leucemias, trazendo maiores cuidados e melhor sobrevida. As desigualdades encontradas entre as regiões sugerem que existe relação entre mudanças nas taxas de mortalidade e desigualdade social (68).

Outro estudo brasileiro, incluindo crianças e adolescentes de 0 a 19 anos, com dados provenientes do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) de 1980 a 2015, mostrou quedas para as taxas de mortalidade por leucemia na maioria das capitais brasileiras. Os autores citam que uma possível explicação para as tendências decrescentes, principalmente em capitais da região Sul e

Sudeste, é a maior quantidade de Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Relatam, também, a possibilidade de que a falta de acesso tem influenciado nas taxas crescentes de mortalidade, como foi encontrado nas capitais São Luís, Manaus e Palmas. O abandono do tratamento pela falta de apoio econômico e social também são dificuldades encontradas que agravam o cenário dessas regiões (69).

Analisando as séries históricas das taxas de mortalidade por leucemia em São Paulo, tendências de queda e estáveis foram encontradas.

Apesar da queda da taxa de mortalidade ao longo dos anos, a taxa de sobrevida ainda foi baixa. Uma explicação pode estar na assistência ao paciente.

Em relação aos aspectos assistenciais, o paciente oncológico de São Paulo prefere buscar tratamento onde o acesso é mais fácil, em vez de unidades cadastradas como CACON, devido à falta de clara referência ou de serviços especializados. A análise de atendimentos por local de residência mostra aspecto heterogêneo e, por vezes, um deslocamento incoerente em razão de grande concentração de CACONs em determinada regional de saúde e outras com poucas ou nenhum (70).

Apesar de existir a Portaria 3.535, que, através do Ministério da Saúde, regulamenta a assistência oncológica, estabelecendo critérios para cadastramentos destes centros de atendimento, oferecendo assistência integrada e especializada a pacientes com câncer (70), existem ainda barreiras em relação ao acesso que precisam ser transpostas para que reflita em aumento das taxas de sobrevida.

Embora se tenha notado queda das taxas de mortalidade, os valores ainda são altos quando comparados a países de alta renda. Supõe-se que óbitos relacionados ao tratamento ou diagnóstico tardio estejam influenciando esse comportamento.

Apesar do avanço, países de baixa e média renda ainda padecem devido às altas taxas de mortalidade relacionada ao tratamento, nos quais a infecção é o principal motivo (71). Estudo em 3 centros localizados em El Salvador, Guatemala e Honduras avaliaram a mortalidade relacionada ao tratamento da leucemia linfoblástica aguda e constataram que a infecção é a responsável pela maior proporção de óbitos durante a terapia de manutenção (72).

Sabe-se também que as taxas de sobrevida de outros países aumentaram ao longo dos anos, diminuindo, assim, as taxas de mortalidade.

A taxa de sobrevida em cinco anos no município de São Paulo para leucemia foi de 65,86% e para LLA, 67,63%. Este valor é próximo aos encontrados em países da América Central e Sul, no qual a menor taxa de sobrevida relativa em 5 anos para LLA foi de 62,6% no Equador e a maior taxa foi de 80,1% em Porto Rico , para os anos de 2005 a 2009. Essa taxa ainda é baixa, quando comparada a países como Estados Unidos e Canadá, no qual, no mesmo período, as taxas de sobrevida relativa em 5 anos foram de 87,7% e 90,6%, respectivamente. Igualmente, na Europa, no mesmo período, as maiores e menores taxas de sobrevida relativa em 5 anos, respectivamente, foram encontrada na Alemanha (91,8%) e Estônia (62,6%) (73).

As taxas de sobrevida diferem quanto ao tipo, apresentando taxas menores para as LMA. Em São Paulo, a taxa de sobrevida em 5 anos para LLA foi de 67,63% enquanto que, para LMA, foi de 55,07%. Nos dados obtidos através do SEER, em 18 áreas dos Estados Unidos, a sobrevida relativa em 5 anos, nos períodos de 2008 a 2014, para as LLA foi de 90,8%, enquanto para as LMA foi de 66,4% (74). Estudo realizado em diversos países do mundo também mostra essa diferença entre os subtipos de leucemia (50). Estudo de base-populacional realizado em Recife mostrou que para a faixa etária de 0 a 19 anos, de 1998 a 2007, essa diferença também ocorreu: a taxa de sobrevida relativa em 5 anos para LLA foi de 76,5% enquanto que para LMA foi de 37,8% (75).

Segundo sexo, as taxas de sobrevida são maiores em meninas que em meninos, respectivamente, 67,56% e 64,59%. No Canadá, essa diferença na sobrevida das LLA em 5 anos foi encontrada em todos os períodos analisados (76). Estudo realizado na Europa através do EUROCare-5 mostrou esta diferença entre a LLA (meninas com 87,6% e meninos com 85,3%), mas não para LMA, ambos os sexos com 62,6% (77).

A faixa etária com menor sobrevida em São Paulo foi para crianças com idade entre 10 a 14 anos: 63,56%. Achados do CONCORD-2 mostrou que a menor taxa de sobrevida para LLA nos Estados Unidos, de 2004 a 2009 foi para os menores de 1 ano, com 60,1%, seguidos pelos cuja idade está entre 10 a 14 anos, com 81,5% (78).

Em São Paulo, na contramão da tendência global, houve diminuição das taxas de sobrevida por LLA nos períodos estudados. Registros brasileiros mostram essa diminuição, como corrobora com os estudos mundiais (50, 73). Além do Brasil, Malásia e Eslovênia apresentaram comportamento semelhante. Na Malásia, a taxa de sobrevida relativa para LLA caiu de 77% de 1995 a 1999 para 69% em 2005 a 2009 e na Eslovênia foi de 83% de 1995 a 1999 para 76% em 2005 a 2009 (73).

Estudo de base populacional na China no período de 2000 a 2010, com crianças de 0 a 14 anos mostrou que a taxa de sobrevida relativa em 5 anos para as leucemias foi de 70,5% em ambos sexos, 69,7% para meninos e 71,8% para meninas. Assim como no presente estudo, na China foi observada alta taxa de mortalidade e baixa sobrevida. Os autores interpretam este fenômeno considerando diferenças na percepção sobre saúde e detecção precoce, bem como disponibilidade, desenvolvimento e acessibilidade ao tratamento do câncer (79).

No presente trabalho, a queda da taxa de incidência e aumento da taxa de mortalidade podem indicar problemas no acesso ao serviço de saúde, seja no tratamento ou diagnóstico.

Estudo do CONCORD-2 mostrou a queda da sobrevida no Brasil de 72% nos anos de 1995 a 1999 para 66% nos anos de 2005 a 2009. Foi indicado que

a queda, possivelmente, reflete a organização e o financiamento dos serviços de saúde. A sobrevida foi afetada pela pouca melhoria das estratégias de enfrentamento do câncer em países como o Brasil. Em contrapartida, após mudanças políticas e econômicas em países como Estônia, Lituânia e Alemanha, foram relatadas melhorias na sobrevida do câncer (73).

Em estudo mais recente do CONCORD-3 mostrou que a sobrevida relativa das LLA no Brasil ainda ficava abaixo de 70%, mesmo após ajustes para o cenário de alta mortalidade infantil. Os autores enfatizam a letalidade das neoplasias infantis em países de média e baixa renda, onde o acesso e o abandono do tratamento são grandes problemas. Dados sobre custo e a eficácia dos serviços de saúde nestes países ofereceriam evidências na avaliação de suas estratégias para o manejo da doença (80).

Quando comparadas as baixas taxas de sobrevida brasileiras às taxas de sobrevida de países de alta renda, que em geral são altas sugere-se que existam dificuldades ou desigualdades no acesso e no diagnóstico no Brasil. Isto é, a sobrevida de neoplasias curáveis, como a leucemia em crianças, está intimamente ligada à renda do país (81). Ações para detecção e tratamento precoce seguem inacessíveis para grande parcela da população dos países em desenvolvimento, tais como o Brasil, embora haja disponibilidade de opções eficazes de tratamento e de baixo custo para alguns cânceres, incluindo a leucemia infantil (82).

Sabe-se que o Sistema Único de Saúde (SUS) atende a maior demanda para tratamento de serviços de alta complexidade, como o câncer (83). E apesar de obter um parâmetro acima do recomendado pelo Ministério da Saúde em relação aos procedimentos quimioterápicos do total de consultas realizadas, dados mostram que São Paulo obteve uma redução no gasto anual *per capita* com procedimentos em quimioterapia, sendo consequência da redução ou menor frequência de procedimentos (84).

Estudos mostram que, em Recife, a taxa de sobrevida em 5 anos foi de 63%, a um custo de US\$ 16.700 por paciente (85). Em países, tais como América do Norte e na Europa Ocidental, onde o tratamento da leucemia em

crianças costuma ser mais caro, em torno de US\$ 115.858 – US\$ 163.350 por paciente (86), a sobrevida também é maior.

Países de baixa e média renda costumam possuir o tratamento cujo custo-efetivo é elevado, segundo critérios da OMS. Acesso a quimioterapia e custos relacionados à medicação são os principais entraves. As despesas mensais com tratamento de LLA para uma criança ultrapassa em sete vezes a renda *per capita mensal* em países de baixa renda (87).

A insuficiência do financiamento do SUS já gera obstáculos para alcançar o acesso universal aos serviços de saúde. Com o novo Regime Fiscal, apresentado por meio da Proposta de Emenda à Constituição nº 241/2016 (PEC 241), esse cenário é ainda pior. Maiores cortes são esperados, acarretando menor disponibilidade de recursos *per capita*, afetando assim, a garantia do direito à saúde (88).

Com persistência deste congelamento dos financiamentos em saúde, espera-se uma piora ainda maior das taxas de sobrevida das leucemias infantis nos anos futuros, embora essa neoplasia seja considerada curável (3, 24), podendo chegar a 83% de taxa de sobrevida, quando existe cuidado e investimento adequado.

Este estudo mostrou que em São Paulo, as taxas de incidência por leucemia vêm caindo, contrariando as tendências mundiais que apresentam crescimento ou estabilidade, as taxas de mortalidade estão caindo, igualmente como a maioria dos países do mundo e a taxa de sobrevida em 5 anos está abaixo do esperado para este tipo de doença considerado curável e, infelizmente, caindo ao longo dos anos. São Paulo, comparado a outros municípios brasileiros, se destaca em elevado IDH-M (0,805 em 2010), entre os 30 maiores no Brasil (89). Com isso, esperava-se que as taxas seguissem o mesmo padrão de países desenvolvidos. Porém, existe um longo caminho a ser trilhado. Maiores investimentos em saúde e em pesquisas poderiam melhorar este panorama. Porém, entraves políticos e econômicos detém essa

evolução. O cenário em longo prazo, com congelamento de investimentos, também parece desanimador.

7. CONCLUSÃO

Foram contabilizados 2028 casos novos e 660 óbitos por leucemias, em crianças de 0 a 14 anos, no município de São Paulo, no período de 1997 a 2013. A taxa de incidência foi de 49,8 casos novos por 1 milhão de crianças e a taxa de mortalidade foi de 15,7 óbitos por 1 milhão de crianças. Essa doença é mais comum entre o sexo masculino, na faixa etária de 0 a 4 anos, residentes na região Sudeste do município de São Paulo, sendo mais frequente o subtipo LLA.

No período de 1997 a 2013, a taxa de incidência por leucemia em crianças no município de São Paulo caiu ($APC = -2,7\%$). Este comportamento da tendência se mantém segundo sexo, (masculino $APC = -3,1\%$; feminino $APC = -1,9\%$); segundo tipo de leucemia (linfóide aguda $APC = -3,0\%$; mielóide aguda $APC = -2,2\%$) e para as coordenadorias regionais de saúde Norte ($APC = -4,3\%$), Oeste ($APC = -6,2\%$), Sudeste ($APC = -2,4\%$) e Sul ($APC = -2,8\%$).

No período de 1997 a 2013, a taxa de mortalidade por leucemia em crianças no município de São Paulo se manteve estável. Este comportamento de estabilidade se mantém para o sexo feminino, para o subtipo leucemia linfóide aguda, para as coordenadorias regionais de saúde do Norte, Oeste, Sudeste, Sul e Leste. Entretanto, foi observada queda da taxa de mortalidade para o sexo masculino ($APC = -1,9\%$) e para o subtipo LMA ($APC = -1,8\%$). Uma tendência de aumento da taxa de mortalidade só foi observada na coordenadoria de saúde do Centro ($APC = 5,6\%$).

Na análise de sobrevida, foram observados os casos de 1997 até 2010 e seguidos até 2015, contabilizando 1627 casos incidentes de leucemia. A probabilidade geral de sobrevida por leucemia em crianças em até 60 meses é

de 66%. Foi encontrada diferença entre os subtipos de leucemia, e, independente das demais variáveis, as LMA têm pior prognóstico, quando comparadas à LLA. Analisando apenas as LLA, foi encontrada diferença estatisticamente significativa segundo década diagnóstica a qual mostrou que o período de diagnóstico de 2005-2009 teve pior prognóstico, quando comparado ao período 1997-1999, independente das demais variáveis.

Dados de registros de base populacional são considerados representativos da população delimitada, neste caso, a população de crianças no município de São Paulo, e mostram o real panorama da leucemia. Estes resultados são importantes para a gestão dos serviços de saúde, bem como vigilância, monitoramento da doença e implementação de políticas públicas. Estes resultados também dão subsídio a pesquisas futuras sobre avaliação de medidas terapêuticas e identificação de fatores de risco.

8. REFERÊNCIAS

1. Imbach P, Kühne T, Arceci RJ. Pediatric oncology: A Comprehensive Guide. 3rd ed: Springer; 2014.
2. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LA, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):719-31.
3. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2014;64(2):83-103.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(1):7-30.
5. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer*. 1988;42(4):511-20.
6. Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Negri E, La Vecchia C. Childhood cancer mortality in America, Asia, and Oceania, 1970 through 2007. *Cancer*. 2010;116(21):5063-74.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(1):7-30.
8. Wabinga HR, Parkin DM, Wabwire-Mangen F, Nambooz S. Trends in cancer incidence in Kyadondo County, Uganda, 1960–1997. *British Journal of Cancer*. 2000;82(9):1585-92.
9. Yang L, Yuan Y, Sun T, Li H, Wang N. Characteristics and trends in incidence of childhood cancer in Beijing, China, 2000-2009. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2014;26(3):285-92.
10. Baade PD, Youlten DR, Valery PC, Hassall T, Ward L, Green AC, et al. Trends in incidence of childhood cancer in Australia, 1983-2006. *Br J Cancer*. 2010;102(3):620-6.
11. Global Cancer Observatory GLOBOCAN 2018. Cancer today [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>].
12. Ferman S, Santos MO, Ferreira JMO, Reis RS, Oliveira JFP, Pombo-de-Oliveira MS, et al. Childhood cancer mortality trends in Brazil, 1979-2008. *Clinics*. 2013;68:219-24.
13. Curado MP, Pontes T, Guerra-Yi ME, Cancela MdC. Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2011;29:96-102.

14. Levi F, La Vecchia C, Negri E, Lucchini F. Childhood cancer mortality in Europe, 1955–1995. *European Journal of Cancer*. 2001;37(6):785-809.
15. Lokeshwar M, Sachdeva A, Shah NK, Manglani MV, Agarwal BR. *Textbook of pediatric hematology and hemato-oncology*: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2016.
16. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2010;36(4):277-85.
17. International Incidence of Childhood Cancer, Volume III (electronic version) [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2017. Available from: <http://iicc.iarc.fr/results/>.
18. Reaman GH, Smith FO. *Childhood leukemia: A Practical Handbook*: Springer; 2011.
19. Little J. *Epidemiology of childhood cancer*. IARC scientific publications. 1999.
20. Ries LAG, Smith MA, Gurney J, Linet M, Tamra T, Young J, et al. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, USA: National Cancer Institute (NCI); 1999.
21. Pollock RE, Doroshow JH, Khayat D, Nakao A, O'Sullivan B. *UICC manual de oncologia clínica*. 8 ed: John Wiley; Fundação Oncocentro de São Paulo; 2006.
22. Brandalise S, Odone V, Pereira W, Andrea M, Zanichelli M, Aranega V. Treatment results of three consecutive Brazilian cooperative childhood ALL protocols: GBTLI-80, GBTLI-82 and-85. *ALL Brazilian Group. Leukemia*. 1993;7:S142-5.
23. Baracat FF, Júnior F, Jadir H, Silva MJd. *Cancerologia atual: um enfoque multidisciplinar*. São Paulo, SP: Roca; 2000. 548 p.
24. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, DePinho RA, Weinberg RA. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*: Wolters Kluwer Health; 2012.
25. Carachi R, Grosfeld JL. *The Surgery of Childhood Tumors*. 3th ed: Springer Berlin Heidelberg; 2016.
26. Martins SLR, Falcão RP. A importância da imunofenotipagem na Leucemia Mielóide Aguda. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2000;46:57-62.
27. Magalhães IQ, Gadelha MIP, Macedo CD, Cardoso TC. A Oncologia Pediátrica no Brasil: Por que há Poucos Avanços? *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2016;62(4):337-41.

28. Hudson MM, Meyer WH, Pui C-H. Progress born from a legacy of collaboration. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(27):2935-7.
29. Pui C-H, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(27):2938.
30. Brandalise SR, Pinheiro VR, Aguiar SS, Matsuda EI, Otubo R, Yunes JA, et al. Benefits of the intermittent use of 6-mercaptopurine and methotrexate in maintenance treatment for low-risk acute lymphoblastic leukemia in children: randomized trial from the Brazilian Childhood Cooperative Group—protocol ALL-99. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(11):1911-8.
31. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, Abrahamsson J, Adachi S, Aplenc R, et al. Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2015;33(27):2949.
32. de Camargo B, de Oliveira Santos M, Rebelo MS, de Souza Reis R, Ferman S, Noronha CP, et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: First report of 14 population-based cancer registries. *International Journal of Cancer*. 2010;126(3):715-20.
33. Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo RCBP-SP [Available from: <http://www.hygeia3.fsp.usp.br/rcsp/>].
34. Parkin DM, Kramárova E, Draper GJ, Masuyer E, Michaelis J, Neglia J. International incidence of cancer. II. Lyon: IARC Scientific Publications; 1998.
35. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS - DATASUS. Informações de Saúde [Available from: <http://www2.datasus.gov.br/>].
36. Doll R, Payne P, Waterhouse J. Cancer incidence in five countries. International Union Against Cancer. 1966.
37. Birch JM, Marsden HB. A classification scheme for childhood cancer. *International Journal of Cancer*. 1987;40(5):620-4.
38. Pui C-H. Childhood Leukemias. 2th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
39. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*. 2005;103(7):1457-67.
40. Parkin D, Kramarova E, Draper G, Masuyer E, Michaelis J, Neglia J, et al. International incidence of childhood cancer, volume II. 144 Ispn, editor. Lyon, França: International Agency for Research on Cancer; 1998.
41. Coordenação de Epidemiologia e Informação - CEInfo [Mapa das coordenadorias regionais de saúde do município de São Paulo]. Available from:

http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/epidemiologia_e_informacao/index.php?p=19281.

42. Esteve J, Benhamou E, Raymond L. Statistical methods in cancer research. Volume IV. Descriptive epidemiology. IARC Sci publ. 1994;128:1-302.
43. Schwartz J. Multinational trends in cancer mortality rates. Methodological issues and results. Ann N Y Acad Sci. 1990;609:136-45.
44. Gujarati DN. Basic econometrics: Tata McGraw-Hill Education; 2009.
45. Giolo SR, Colosimo EA. Análise de sobrevivência aplicada 2006.
46. Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MdR. Técnicas de análise de sobrevivência. Cadernos de Saúde Pública. 2002;18:579-94.
47. Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Barbosa MTS, Shimakura SE. Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz. 2005.
48. Organization WH. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer[Links]. 2014.
49. Siegel RL, Fedewa SA, Miller KD, Goding-Sauer A, Pinheiro PS, Martinez-Tyson D, et al. Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2015. CA: a cancer journal for clinicians. 2015;65(6):457-80.
50. Bonaventure A, Harewood R, Stiller CA, Gatta G, Clavel J, Stefan DC, et al. Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995–2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries. The Lancet Haematology. 2017;4(5):e202-e17.
51. de Camargo B, Lopes LF. Pediatria oncológica: noções fundamentais para o pediatra: Lemar; 2000.
52. Mikkelsen L, Phillips DE, AbouZahr C, Setel PW, De Savigny D, Lozano R, et al. A global assessment of civil registration and vital statistics systems: monitoring data quality and progress. The Lancet. 2015;386(10001):1395-406.
53. Laurenti R, Jorge M, Gotlieb SLD. A confiabilidade dos dados de mortalidade e morbidade por doenças crônicas não-transmissíveis. Ciência & Saúde Coletiva. 2004;9:909-20.
54. Siegel DA, King J, Tai E, Buchanan N, Ajani UA, Li JJP. Cancer incidence rates and trends among children and adolescents in the United States, 2001–2009. Pediatrics. 2014;134:3923-30.

55. Giddings BM, Whitehead TP, Metayer C, Miller MDJC. Childhood leukemia incidence in California: high and rising in the Hispanic population. *Cancer*. 2016;122(18):2867-75.
56. Erdmann F, Li T, Luta G, Giddings BM, Alvarado GT, Steliarova-Foucher E, et al. Incidence of childhood cancer in Costa Rica, 2000–2014: An international perspective. *Cancer epidemiology*. 2018;56:21-30.
57. Barrington-Trimis JL, Cockburn M, Metayer C, Gauderman WJ, Wiemels J, McKean-Cowdin RJ. Trends in childhood leukemia incidence over two decades from 1992 to 2013. *International journal of cancer*. 2017;140(5):1000-8.
58. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the US (1992–2004). *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2008;112(2):416-32.
59. Grabois MF, de Oliveira EX, Carvalho MS. Childhood cancer and pediatric oncologic care in Brazil: access and equity. *Cadernos de saúde pública*. 2011;27:1711-20.
60. Grabois MF, de Oliveira EX, Sa Carvalho M. Assistência ao câncer entre crianças e adolescentes: mapeamento dos fluxos origem-destino no Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 2013;47:368-78.
61. Pessoto UC, Heimann LS, Boaretto RC, Castro IEdN, Kayano J, Ibanhes LC, et al. Desigualdades no acesso e utilização dos serviços de saúde na Região Metropolitana de São Paulo. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2007;12:351-62.
62. Malta DC, Stopa SR, Santos MAS, Andrade SSCdA, Oliveira TP, Cristo EB, et al. Evolução de indicadores do tabagismo segundo inquéritos de telefone, 2006-2014. *Cadernos de saúde pública*. 2017;33:e00134915.
63. de Souza Reis R, de Paula Silva N, de Oliveira Santos M, Oliveira JFP, Thuler LCS, de Camargo B, et al. Mother and child characteristics at birth and early age leukemia: a case-cohort population-based study. *Jornal de Pediatria*. 2017;93(6):610-8.
64. Gomes CdMS, Almeida MCS, Nascimento LF. Padrões espaciais da incidência de leucemia linfóide aguda no estado de São Paulo. *Hygeia*. 2014;10(19):1-7.
65. Santana VS, Moura MCP, Nogueira FF. Mortalidade por intoxicação ocupacional relacionada a agrotóxicos, 2000-2009, Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 2013;47:598-606.
66. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Rosso T, Boffetta P, Levi F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2016 with focus on leukaemias. *Annals of Oncology*. 2016;27(4):725-31.

67. Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, Negri E, Levi F, La Vecchia CJEjoc. Childhood cancer mortality in Europe, 1970–2007. *European journal of cancer*. 2010;46(2):384-94.
68. Ferman S, Santos MdO, Ferreira JMdO, Reis RdS, Oliveira JFP, Pombo-de-Oliveira MS, et al. Childhood cancer mortality trends in Brazil, 1979-2008. *Clinics*. 2013;68:219-24.
69. Saraiva DdCA, Santos SdS, Monteiro GTR. Tendência de mortalidade por leucemias em crianças e adolescentes nas capitais dos estados brasileiros: 1980-2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2018;27:e2017310.
70. Naffah Filho M, Cecilio MAM. Subsídios para um novo modelo de atenção ao câncer no Estado de São Paulo. *Revista de Administração em Saúde São Paulo*. 2005;7(28).
71. Caniza MA, Odio C, Mukkada S, Gonzalez M, Ceppi F, Chaisavaneeyakorn S, et al. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated in low-middle-income countries. *Expert Rev Hematol*. 2015;8(5):627-45.
72. Gupta S, Antillon FA, Bonilla M, Fu L, Howard SC, Ribeiro RC, et al. Treatment-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in Central America. *Cancer*. 2011;117(20):4788-95.
73. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang X-S, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet*. 2015;385(9972):977-1010.
74. Noone A, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2018.
75. Lins MM, Santos MdO, de Albuquerque MdFPM, de Castro CCL, Mello MJG, de Camargo B. Incidence and survival of childhood leukemia in Recife, Brazil: A population-based analysis. *Pediatric blood & cancer*. 2017;64(8):e26391.
76. Ye X, Torabi M, Lix LM, Mahmud SM. Time and spatial trends in lymphoid leukemia and lymphoma incidence and survival among children and adolescents in Manitoba, Canada: 1984-2013. *PloS one*. 2017;12(4):e0175701.
77. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EURO CARE-5—a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2014;15(1):35-47.
78. Tai EW, Ward KC, Bonaventure A, Siegel DA, Coleman MP. Survival among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia in the United

States, by race and age, 2001 to 2009: Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer*. 2017;123:5178-89.

79. Zheng R, Peng X, Zeng H, Zhang S, Chen T, Wang H, et al. Incidence, mortality and survival of childhood cancer in China during 2000–2010 period: A population-based study. *Cancer letters*. 2015;363(2):176-80.

80. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*. 2018;391(10125):1023-75.

81. Schmidt MI, Duncan BB, e Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *The Lancet*. 2011;377(9781):1949-61.

82. Farmer P, Frenk J, Knaul FM, Shulman LN, Alleyne G, Armstrong L, et al. Expansion of cancer care and control in countries of low and middle income: a call to action. *The Lancet*. 2010;376(9747):1186-93.

83. Bahia L, Simmer E, Oliveira DCd. Cobertura de planos privados de saúde e doenças crônicas: notas sobre utilização de procedimentos de alto custo. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2004;9:921-9.

84. Vianna S, Nunes A, Góes G, Silva J, Santos R. Atenção de alta complexidade no SUS: desigualdades no acesso e financiamento [relatório de pesquisa, v. I]. Brasília: MS/Ipea. 2005.

85. Bhakta N, Martiniuk AL, Gupta S, Howard SC. The cost effectiveness of treating paediatric cancer in low-income and middle-income countries: a case-study approach using acute lymphocytic leukaemia in Brazil and Burkitt lymphoma in Malawi. *Archives of Disease in Childhood*. 2013;98(2):155-60.

86. Gupta S, Howard SC, Hunger SP, Antillon FG, Metzger ML, Israels T, et al. Treating childhood cancer in low-and middle-income countries. *DISEASE CONTROL PRIORITIES• THIRD EDITION*. 2015:121.

87. Pui C-H, Yang JJ, Bhakta N, Rodriguez-Galindo C. Global efforts toward the cure of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2018.

88. Vieira FS, Benevides RPdS. Os impactos do novo regime fiscal para o financiamento do Sistema Único de Saúde e para a efetivação do direito à saúde no Brasil. *Nota Técnica nº 28*. Brasília: IPEA. 2016.

89. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) Brasil [Available from: <http://www.ibge.gov.br/>].

ANEXOS

Anexo 1 – Aprovação do comitê de ética da FSP-USP.

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

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Epidemiologia descritiva das leucemias na infância no município de São Paulo: análise do período de 1997 a 2013

Pesquisador: Franciane Figueiredo da Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 62201616.5.0000.5421

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.885.857

Apresentação do Projeto:

Estudo descritivo sobre leucemias na infância com dados secundários do Registro de Câncer de Base Populacional do município de São Paulo, no período de 1997-2013. Possui componente ecológico para análise das tendências das taxas de incidência e mortalidade e componente de coorte para análise de taxas de sobrevida.

Objetivo da Pesquisa:

- Descrever a epidemiologia da leucemia na infância, segundo sexo, faixa etária, tipo de leucemia e região administrativa de São Paulo, no período de 1997 a 2013.
- Analisar tendências de incidência e mortalidade da leucemia na infância, segundo sexo, faixa etária, tipo de leucemia e região administrativa de São Paulo, no período de 1997 a 2013.
- Analisar as taxas de sobrevida das leucemias na infância, segundo sexo, faixa etária, tipo de leucemia e região administrativa de São Paulo, no período de 1997 a 2013.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Este estudo confere riscos mínimos, uma vez que não serão acessadas informações nominais ou que possam identificar qualquer indivíduo. Os dados a serem analisados serão disponibilizadas pelo RCBP-SP somente após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

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 1 – Aprovação do comitê de ética da FSP-USP. (continuação)

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

Continuação do Parecer: 1.885.857

Benefícios: os resultados poderão subsidiar os gestores na organização dos serviços de saúde e de tomadas de decisão quanto à assistência dos pacientes com diagnóstico deste câncer, além de contribuir no conhecimento na área.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante com metodologia adequada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Possui carta de anuência do Comitê Técnico Assessor do Registro de Câncer de Base Populacional do Município de São Paulo (no arquivo do projeto detalhado).

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_814880.pdf	16/11/2016 17:39:13		Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_Assinada2.pdf	16/11/2016 17:38:37	Franciane Figueiredo da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PlataformaBrasil_Projeto_Tese_24102016.pdf	25/10/2016 12:27:21	Franciane Figueiredo da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 05 de Janeiro 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

Anexo 2 – Aprovação do comitê técnico do RCBP-SP.

Universidade de São Paulo – USP
Faculdade de Saúde Pública – FSP
Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo – RCBP SP

São Paulo, 15 de setembro de 2016.

Prezada Franciane Figueiredo da Silva

Informamos que o projeto de pesquisa intitulado: "Epidemiologia descritiva das leucemias na infância no município de São Paulo: análise do período de 1997 a 2013" foi aprovado ad referendum pelo Comitê Técnico Assessor do Registro de Câncer de Base Populacional do Município de São Paulo em 14/09/2016.

Atenciosamente,

Maria do Rosario Dias de Oliveira Latorre
Coordenadora do RCBP-SP

APÊNDICES

Apêndice 1 – Quadro da comparação entre as morfologias compreendidas na 3ª e 1ª classificações das leucemias infantis

Terceira Classificação ¹	Primeira Classificação ²	Morfologia
a. Leucemias linfoides (1. Leucemias de células precursoras)	-	9835
a. Leucemias linfoides (1. Leucemias de células precursoras)	-	9836
a. Leucemias linfoides (1. Leucemias de células precursoras)	-	9837
a. Leucemias linfoides (2. Leucemias de células-B maduras)	b. Outras leucemias linfoides	9823
a. Leucemias linfoides (2. Leucemias de células-B maduras)	-	9826
a. Leucemias linfoides (2. Leucemias de células-B maduras)	-	9832
a. Leucemias linfoides (2. Leucemias de células-B maduras)	-	9833
a. Leucemias linfoides (2. Leucemias de células-B maduras)	e. Outras leucemias e inespecíficas	9940
a. Leucemias linfoides (3. Leucemias de células-T maduras e células NK)	-	9827
a. Leucemias linfoides (3. Leucemias de células-T maduras e células NK)	-	9831
a. Leucemias linfoides (3. Leucemias de células-T maduras e células NK)	-	9834
a. Leucemias linfoides (3. Leucemias de células-T maduras e células NK)	-	9948
a. Leucemias linfoides (4. Leucemias linfóide, SOE)	b. Outras leucemias linfoides	9820
b. Leucemias mieloides agudas (leucemias não linfocíticas agudas)	c. Leucemias não linfocíticas agudas	9840
b. Leucemias mieloides agudas (leucemias não linfocíticas agudas)	c. Leucemias não linfocíticas agudas	9861
b. Leucemias mieloides agudas (leucemias não linfocíticas agudas)	c. Leucemias não linfocíticas agudas	9866
b. Leucemias mieloides agudas (leucemias não linfocíticas agudas)	-	9867
b. Leucemias mieloides agudas (leucemias não linfocíticas agudas)	e. Outras leucemias e inespecíficas	9870
b. Leucemias mieloides agudas (leucemias não linfocíticas agudas)	e. Outras leucemias e inespecíficas	9871
b. Leucemias mieloides agudas (leucemias não linfocíticas agudas)	e. Outras leucemias e inespecíficas	9872
b. Leucemias mieloides agudas (leucemias não linfocíticas agudas)	e. Outras leucemias e inespecíficas	9873
b. Leucemias mieloides agudas (leucemias não linfocíticas agudas)	e. Outras leucemias e inespecíficas	9874
b. Leucemias mieloides agudas (leucemias não linfocíticas agudas)	c. Leucemias não linfocíticas agudas	9891
b. Leucemias mieloides agudas (leucemias não linfocíticas agudas)	-	9895
b. Leucemias mieloides agudas (leucemias não linfocíticas agudas)	-	9896
b. Leucemias mieloides agudas (leucemias não linfocíticas agudas)	-	9897
b. Leucemias mieloides agudas (leucemias não linfocíticas agudas)	e. Outras leucemias e inespecíficas	9910
b. Leucemias mieloides agudas (leucemias não linfocíticas agudas)	e. Outras leucemias e inespecíficas	9920
b. Leucemias mieloides agudas (leucemias não linfocíticas agudas)	e. Outras leucemias e inespecíficas	9931
c. Doenças crônicas mieloproliferativas	d. Leucemia mieloide crônica	9863

c. Doenças crônicas mieloproliferativas	e. Outras leucemias e inespecíficas	9875
c. Doenças crônicas mieloproliferativas	e. Outras leucemias e inespecíficas	9876
c. Doenças crônicas mieloproliferativas	-	9950
c. Doenças crônicas mieloproliferativas	-	9960
c. Doenças crônicas mieloproliferativas	-	9961
c. Doenças crônicas mieloproliferativas	-	9962
c. Doenças crônicas mieloproliferativas	-	9963
c. Doenças crônicas mieloproliferativas	-	9964
d. Síndrome mielodisplásica e outras doenças mieloproliferativas	-	9945
d. Síndrome mielodisplásica e outras doenças mieloproliferativas	-	9946
d. Síndrome mielodisplásica e outras doenças mieloproliferativas	-	9975
d. Síndrome mielodisplásica e outras doenças mieloproliferativas	-	9980
d. Síndrome mielodisplásica e outras doenças mieloproliferativas	-	9982
d. Síndrome mielodisplásica e outras doenças mieloproliferativas	-	9983
d. Síndrome mielodisplásica e outras doenças mieloproliferativas	-	9984
d. Síndrome mielodisplásica e outras doenças mieloproliferativas	-	9985
d. Síndrome mielodisplásica e outras doenças mieloproliferativas	-	9986
d. Síndrome mielodisplásica e outras doenças mieloproliferativas	-	9987
d. Síndrome mielodisplásica e outras doenças mieloproliferativas	-	9989
e. Leucemias especificadas e outras não especificadas	e. Outras leucemias e inespecíficas	9800
e. Leucemias especificadas e outras não especificadas	-	9801
e. Leucemias especificadas e outras não especificadas	-	9805
e. Leucemias especificadas e outras não especificadas	e. Outras leucemias e inespecíficas	9860
e. Leucemias especificadas e outras não especificadas	e. Outras leucemias e inespecíficas	9930
-	a. Leucemia linfocítica aguda	9821
-	a. Leucemia linfocítica aguda	9824
-	b. Outras leucemias linfoides	9822
-	b. Outras leucemias linfoides	9825
-	b. Outras leucemias linfoides	9850
-	c. Leucemias não linfocíticas agudas	9841
-	c. Leucemias não linfocíticas agudas	9864
-	c. Leucemias não linfocíticas agudas	9894
-	e. Outras leucemias e inespecíficas	9804
-	e. Outras leucemias e inespecíficas	9810
-	e. Outras leucemias e inespecíficas	9830
-	e. Outras leucemias e inespecíficas	9842

-	e. Outras leucemias e inespecíficas	9862
-	e. Outras leucemias e inespecíficas	9865
-	e. Outras leucemias e inespecíficas	9892
-	e. Outras leucemias e inespecíficas	9893
-	e. Outras leucemias e inespecíficas	9877-9890
-	e. Outras leucemias e inespecíficas	9900-9909
-	e. Outras leucemias e inespecíficas	9911-9919
-	e. Outras leucemias e inespecíficas	9921-9929
-	e. Outras leucemias e inespecíficas	9932-9939

¹Classificação de Steliarova-Foucher et al.; ²Classificação de Birch e Marsden.

Fonte: (37, 39)

CURRÍCULO LATTES

Franciane Figueiredo da Silva

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/6978544220175475>

Última atualização do currículo em 22/10/2018

Possui graduação em Estatística pela Universidade Federal do Espírito Santo (2011), especialização e mestrado em Saúde Coletiva pela Universidade Federal do Espírito Santo (2014). Tem experiência na área de Saúde Coletiva, com ênfase em Epidemiologia, atuando principalmente nos seguintes temas: bioestatística, epidemiologia de doenças crônicas não transmissíveis (câncer). **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Franciane Figueiredo da Silva
Nome em citações bibliográficas	SILVA, F. F.; SILVA, FRANCIANE F.; Silva FF; DA SILVA, FRANCIANE FIGUEIREDO

Endereço

Endereço Profissional	Associação Capixaba Contra o Câncer Infantil. Rua Domingo Povoá Lemos Jardim Camburi 29090-080 - Vitória, ES - Brasil URL da Homepage: http://www.acacci.org.br/
------------------------------	--

Formação acadêmica/titulação

2015	Doutorado em andamento em Epidemiologia (Conceito CAPES 5). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Orientador: Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre.
2013 - 2014	Mestrado em Saúde Coletiva (Conceito CAPES 5). Universidade Federal do Espírito Santo, UFES, Brasil. Título: LEUCEMIA INFANTOJUVENIL NO BRASIL: Um Estudo Sobre Tendências e Mortalidade., Ano de Obtenção: 2014. Orientador: Eliana Zandonade. Coorientador: Maria Helena Costa Amorim.
2012 - 2013	Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil. Palavras-chave: Leucemia; Criança; Adolescente; Sistemas de Informação em Saúde; Modelos Lineares. Grande área: Ciências da Saúde Especialização em Planejamento, Gestão e Avaliação em Saúde Coletiva. (Carga Horária: 390h). Universidade Federal do Espírito Santo, UFES, Brasil. Título: Análise da Tendência da Mortalidade por Leucemias Infantojuvenis no Brasil, de 1980 até 2010.. Orientador: Gláucia Perini Zouain-Figueiredo.
2006 - 2011	Graduação em Estatística. Universidade Federal do Espírito Santo, UFES, Brasil. Título: Análise Espacial Da Mortalidade Por Neoplasia Do Trato Aerodigestivo Superior No Espírito Santo, Entre 2004 A 2008.. Orientador: Eliana Zandonade.

Formação Complementar

2016 - 2016	Regressões aplicadas ao estudo de eventos discretos em epidemiologia. (Carga horária: 20h). Faculdade de Saúde Pública da USP, FSP-USP, Brasil.
2014 - 2014	Análise Espacial em Saúde. (Carga horária: 8h). Associação Brasileira de Saúde Coletiva, ABRASCO, Brasil.

Atuação Profissional

Associação Capixaba Contra o Câncer Infantil, ACACCI, Brasil.

Vínculo institucional

2011 - 2013	Vínculo: Analista Estatística, Enquadramento Funcional: Funçãoária, Carga horária: 44
--------------------	---

Universidade Federal do Espírito Santo, UFES, Brasil.

Vínculo institucional

2010 - 2011

Outras informações

Vínculo: Bolsista, Enquadramento Funcional: Iniciação Científica, Carga horária: 20
PROJETO: Análise de sobrevivência das crianças e adolescentes com câncer, atendidos no Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória ? HINSG, Vitória-ES, de 2000 a 2004.

Vínculo institucional

2009 - 2010

Outras informações

Vínculo: Bolsista, Enquadramento Funcional: Iniciação Científica, Carga horária: 20
PROJETO: Perfil epidemiológico do Sistema de Registro Hospitalar do Câncer do Hospital Universitário da UFES em 2006 e 2007. (FACITEC)

Universidade Federal do Espírito Santo, UFES, Brasil.

Vínculo institucional

2010 - 2011

Outras informações

Vínculo: Bolsista, Enquadramento Funcional: Iniciação Científica, Carga horária: 20

PROJETO: Análise de sobrevivência das crianças e adolescentes com câncer, atendidos no Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória ? HINSG, Vitória-ES, de 2000 a 2004.

Vínculo institucional

2009 - 2010

Outras informações

Vínculo: Bolsista, Enquadramento Funcional: Iniciação Científica, Carga horária: 20

PROJETO: Perfil epidemiológico do Sistema de Registro Hospitalar do Câncer do Hospital Universitário da UFES em 2006 e 2007. (FACITEC)

Faculdade de Saúde Pública da USP, FSP-USP, Brasil.

Vínculo institucional

2016 - 2016

Vínculo: Monitoria, Enquadramento Funcional: Monitora do Curso Difusão - Análise Regressão, Carga horária: 20

Vínculo institucional

2016 - 2016

Vínculo: Monitoria, Enquadramento Funcional: Monitora Curso Difusão - Análise de Variância, Carga horária: 20

Áreas de atuação

1. Grande área: Ciências da Saúde / Área: Saúde Coletiva.
2. Grande área: Ciências da Saúde / Área: Saúde Coletiva / Subárea: Epidemiologia.
3. Grande área: Ciências Exatas e da Terra / Área: Probabilidade e Estatística.

Produções

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

Ordenar por

Ordem Cronológica

1. **SILVA, F. F.**; FELIX, J. D. ; ZOUAIN-FIGUEIREDO, G. P. ; AMORIM, M. H. C. ; ZANDONADE, E. . Relação entre mortalidade infantojuvenil por leucemia e causas maldefinidas no Brasil segundo regiões, 1996 a 2013. REVISTA BRASILEIRA DE PESQUISA EM SAÚDE, v. 19, p. 43-49, 2018.
2. ★ DETTOGNI, RAQUEL SPINASSÉ ; TOVAR, T. T. ; DOS SANTOS, MARCELO ; **DA SILVA, FRANCIANE FIGUEIREDO** ; LOURO, IÚRI DRUMOND . Análise de polimorfismos em genes que codificam citocinas em duas populações do Espírito Santo, Brasil. SIICSAUD (BUENOS AIRES), v. online, p. ---, 2016.
3. ★ DETTOGNI, RAQUEL SPINASSÉ ; TRISTÃO-SÁ, RICARDO ; DOS SANTOS, MARCELO ; **DA SILVA, FRANCIANE FIGUEIREDO** ; LOURO, IÚRI DRUMOND . Single nucleotide polymorphisms in immune system genes and their association with clinical symptoms persistence in dengue-infected persons. Human Immunology **JCR**, v. 76, p. 717-723, 2015.
Citações: **WEB OF SCIENCE** 10 | **SCOPUS** 9
4. ★ **SILVA, FRANCIANE F.**; ZANDONADE, ELIANA ; ZOUAIN-FIGUEIREDO, GLAUCIA P. . Analysis of childhood leukemia mortality trends in Brazil, from 1980 to 2010. Jornal de Pediatria (Impresso) **JCR**, v. 90, p. 587-592, 2014.
Citações: **SCOPUS** 3

Capítulos de livros publicados

1. CARDOSO, I. M. ; QUEIROZ, E. S. ; **SILVA, F. F.**; ZANDONADE, E. ; FALQUETO, A. ; CERUTTI JUNIOR, C. . Dengue em Vitória: uma série histórica 1995-2009. In: Maristela Dalbello Araújo;Sheila Cristina de Souza Cruz;Regina Célia Diniz Werner. (Org.). Saúde Pública em Vitória: Vários Olhares. 1ed.Vitória: Gráfica Aquarius, 2012, v. , p. 219-229.

Resumos publicados em anais de congressos

1. ★ **SILVA, F. F.**; ZANDONADE, E. ; ZOUAIN-FIGUEIREDO, G. P. . Análise da Tendência da Mortalidade por Leucemias Infantojuvenis no Brasil, de 1980 até 2010. In: IX Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 2014, Vitória. As Fronteiras da Epidemiologia Contemporânea: do conhecimento científico à ação. Rio de Janeiro: ABRASCO, 2014. p. 1134-1135.
2. ★ ABREU, B. ; ARAUJO, A. L. ; PEREIRA, E. B. ; **SILVA, F. F.**; SANTOS NETO, E. T. . Perfil Epidemiológico De Mortalidade Por Tumores De Sistema Nervoso Central Em Crianças E Adolescentes No Brasil. In: IX Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 2014, Vitória. As fronteiras da epidemiologia contemporânea: do conhecimento científico à ação. Rio de Janeiro: ABRASCO, 2014. p. 1818-1818.

Eventos

Participação em eventos, congressos, exposições e feiras

1. IARC 50th Anniversary Scientific conference: ?Global Cancer, Occurrence, Causes and Avenues to Prevention?. Trends in incidence and mortality of esophagus cancer in the municipality of São Paulo, São Paulo, Brazil, 1997-2012. 2016. (Congresso).
2. 6th Biennial Meeting of the International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours. 2015. (Encontro).
3. VI Seminário de Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública.Tendência da Incidência e mortalidade por câncer de esôfago no município de São Paulo. 2015. (Seminário).
4. IX Congresso Brasileiro de Epidemiologia. Análise da Tendência da Mortalidade por Leucemias Infantojuvenis no Brasil, de 1980 até 2010. 2014. (Congresso).
5. IX Congresso Brasileiro de Epidemiologia. Perfil Epidemiológico De Mortalidade Por Tumores De Sistema Nervoso Central Em Crianças E Adolescentes No Brasil. 2014. (Congresso).