



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José Alencar
Gomes da Silva
Coordenação de Pós-graduação *Stricto sensu***

REJANE DE SOUZA REIS

**Incidência e Fatores Associados ao Risco de Desenvolver
Leucemia Aguda em Crianças na Primeira Infância.**

**Orientador (es): Prof(a). Dr(a). Maria do Socorro Pombo de Oliveira
Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler**

**RIO DE JANEIRO
2015**



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José Alencar
Gomes da Silva
Coordenação de Pós-graduação *Stricto sensu***

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

REJANE DE SOUZA REIS

**Incidência e Fatores Associados ao Risco de Desenvolver
Leucemia Aguda em Crianças na Primeira Infância.**

**Tese apresentada ao Instituto Nacional de Câncer
José Alencar Gomes da Silva para obtenção do título
de Doutora em Oncologia**

**Orientador (es): Prof(a). Dr(a). Maria do Socorro Pombo de Oliveira
Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler**

**RIO DE JANEIRO
2015**

R375i Reis, Rejane de Souza.

Incidência e fatores associados ao risco de desenvolver Leucemia Aguda em crianças na primeira infância / Rejane de Souza Reis. – Rio de Janeiro, 2015. 146p.: il. color.

Tese (Doutorado em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2015.

Orientadores: Maria do Socorro Pombo de Oliveira; Luiz Cláudio Santos Thuler.

1. Leucemia. 2. Criança. 3. Epidemiologia Analítica. 4. Brasil. I. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. II. Oliveira, Maria do Socorro Pombo de (Orient.). III. Thuler, Luiz Cláudio Santos (Orient.). IV. Título.

CDD 614.5999419083

“Só existem dois dias do ano em que nada pode ser feito, o dia de ontem e o dia de amanhã. Portanto, hoje é o dia certo. Sonhe, acredite e principalmente Faça.”

(Dalai Lama)

AGRADECIMENTOS

Tão difícil quanto escrever esta Tese foi agradecer, em apenas duas páginas, àquelas pessoas que foram importantes para a concretização deste doutorado. Momentos únicos, e muitas vezes de sentimentos paradoxais, fizeram com que o caminho desta jornada tivesse várias pedras. Pedras essas que só puderam ser removidas pela ajuda e carinho de todos.

A Deus, por me dar saúde e permitir a concretização deste trabalho.

Ao meu marido, Sergio Paulo, que me apoia e nunca desiste de mim, mesmo com todo seu jeito único e peculiar – obrigada velho!

À minha pequena, Maria Clara, que todos os dias me enche de alegria, apresentando-me ao verdadeiro amor, sem limites!

À Dra. Maria do Socorro Pombo de Oliveira que me incentivou e não desistiu, “puxando-me” pra cima sempre que foi preciso – muito obrigada!

Ao Dr. Luiz Thuler pelo apoio e ensinamentos, principalmente com o SPSS – obrigada!

À amiga e exemplo de profissional Marceli de Oliveira Santos, pelo estímulo e extrema dedicação para a realização não só deste trabalho, mas também em todo tipo de dificuldade – obrigada!

Aos amigos de vida, mais que amigos de trabalho, Julio Fernando Pinto Oliveira (sem o “de”) e Juliana Moreira de Oliveira Ferreira, que me aturaram durante todo esse tempo.

À Dra. Marise Rebelo, que me apoia e incentiva desde sempre, e olha que já se vão alguns (muitos) anos - valeu!

À Dra. Beatriz de Camargo, uma nova amiga e excelente profissional que papai do céu colocou na minha vida para incentivar-me sempre e me fazer enxergar que as coisas podem acontecer – muito obrigada!

Aos novos amigos, Neimar Silva, Rafael Garcia e Fernanda Cristina, que foram fundamentais nessa caminhada. Sem vocês minha vida teria sido bem mais complicada – muito obrigada!

À Dra. Sima Ferman por seu carinho sempre – obrigada!

Aos novos e antigos amigos da pós-graduação do INCA pelos momentos de tensão nas disciplinas e pelos “*Chopp*” ao final delas – especialmente à Letícia Casado.

A todos os amigos da Divisão de Vigilância e Análise de Situação, pelo carinho, apoio, incentivo e compreensão devido à minha ausência em alguns momentos durante a realização desse doutorado.

Aos amigos do PHOP, por compreenderem as minhas muitas ausências nos seminários.

Às equipes dos RCBP brasileiros e SINASC que me forneceram os bancos de dados e acreditaram no potencial deste trabalho.

A todos os professores e equipe da pós-graduação do INCA pelos valiosos ensinamentos e auxílio durante toda a minha jornada.

A todos que, indiretamente ou diretamente, colaboraram para a realização deste trabalho.

Finalmente aos amigos e familiares que, com gestos ou palavras, incentivaram e souberam compreender o tempo que estive dedicada a este trabalho.

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	x
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	xi
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1 INTRODUÇÃO.....	15
1.1 Câncer Infantil no Mundo	15
1.2 Câncer Infantil no Brasil	22
1.3 Leucemia Infantil	24
1.3.1 Características Clínicas e Biológicas	24
1.3.2 Classificação.....	25
1.3.3 Leucemia Linfóide Aguda	25
1.3.4 Leucemia Mielóide Aguda	26
1.3.5 Epidemiologia e Fatores de Risco	26
2 JUSTIFICATIVA	38
3 OBJETIVOS.....	39
3.1 Objetivos Gerais	39
3.2 Objetivos Específicos.....	39
4 METODOLOGIA.....	40
4.1 Delineamento do Estudo	40
4.2 Classificação e Codificação de Leucemias	42
4.3 Análise do Perfil da Incidência e Tendência	42
4.3.1 Fontes de Informação.....	42
4.3.2 População	43
4.3.3 Critérios de Inclusão.....	43
4.3.4 Análise de Dados	43
4.4 Estudo Caso-coorte	44
4.4.1 Fontes de Informação.....	44
4.4.2 Classificação e Codificação de Outras Variáveis	46
4.4.3 Critérios de Inclusão e exclusão	46
4.4.4 Análise de Dados.....	48
4.4.5 Análise Estatística.....	49
5 RESULTADOS.....	50
5.1 Análise do Perfil da Incidência e Tendência	50
5.2 Estudo Caso-coorte	59
6 DISCUSSÃO	69
6.1 Análise do Perfil da Incidência e Tendência	69
6.2 Estudo Caso-coorte	75
7 CONCLUSÃO	83

8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	84
9	APÊNDICES.....	98
9.1	APÊNDICE 1.....	98
9.2	APÊNDICE 2.....	110
9.3	APÊNDICE 3.....	111
10	ANEXOS.....	136
10.1	ANEXO A.....	136
10.2	ANEXO B.....	139
10.3	ANEXO C.....	140
10.4	ANEXO D.....	145
10.5	ANEXO E.....	146

LISTA DE TABELAS

Tabelas	Página
Tabela 1. Mediana das taxas* de incidência de leucemia, específicas por idade, Brasil, 1999 – 2010	52
Tabela 2. Taxas de Incidência de leucemias agudas em crianças na primeira infância, por milhão, de acordo com os RCBP nas diversas regiões do Brasil, 1999-2010	53
Tabela 3. Tendência das taxas de incidência de leucemia infantil e subtipos, segundo RCBP e período de referência	56
Tabela 4. Correlação entre alguns indicadores socioeconômicos e as taxas de incidência ajustada por idade para LLA. Brasil, 2010	58
Tabela 5: Distribuição das perdas por localidade, 2000-2009	59
Tabela 6: Características dos casos de leucemias e distribuição das variáveis no estudo, Brasil, 2000-2009	60
Tabela 7: Características sociodemográficas das mães das crianças do estudo, Brasil, 2000-2009	61
Tabela 8: Características gestacionais das mães das crianças do estudo, Brasil, 2000-2009	62
Tabela 9: Características sociodemográficas e clínicas das crianças do estudo, Brasil, 2000-2009	63
Tabela 10: Fatores materno-infantis associados ao risco de desenvolver leucemia em crianças \leq 5 anos de idade, OR brutas, Brasil, 2000-2009	66
Tabela 11: Fatores associados ao risco de desenvolver LLA em crianças \leq 5 anos de idade, OR ajustadas, Brasil, 2000-2009	68

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma das etapas do estudo	41
Quadro 1. Definição das variáveis do banco	45
Figura 2. Mediana das taxas* de incidência de leucemia específicas por idade dos 18 RCBP, Brasil, 1999 – 2010	51
Figura 3. Mediana das taxas de incidência ajustadas por idade, por milhão, por sexo e subtipo de leucemia, Brasil e regiões geográficas	54
Figura 4. Taxas de incidência observada (pontos) e esperada (regressão por <i>joinpoint</i>), de acordo com o RCBP, leucemia e subtipos	55

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAPC – Average Annual Percent Change.

ACCIS – Automated Childhood Cancer Information.

AIDS – Sigla em inglês para a Síndrome da imunodeficiência adquirida (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*).

APC – Annual Percent Change.

APGAR – Teste desenvolvido pela Dra. Virginia Apgar, médica norte-americana, que consiste na avaliação de 5 sinais do recém-nascido no primeiro, no quinto e no décimo minuto após o nascimento, atribuindo-se a cada um dos sinais uma pontuação de 0 a 2, sendo utilizado para avaliar as condições dos recém-nascidos.

BPW – SisBasepop versão WEB - Sistema Informatizado para Registro de Câncer de Base Populacional.

CBO – Classificação Brasileira de Ocupação.

CI5 - X – Cancer Incidence in Five Continent, vol. X.

CICI 3 – Classificação Internacional do Câncer na Infância, 3ª edição.

CID-10 – Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, décima Revisão.

CID-O – Classificação Internacional de Doenças para Oncologia.

CID-O2 – Classificação Internacional de Doenças para Oncologia, 2ª edição.

CID-O3 – Classificação Internacional de Doenças para Oncologia, 3ª edição.

CLIC – Childhood Leukemia International Consortium.

CYP – Cytochrome P460.

DH – Doença de Hodgkin.

DN – Declaração de Nascido Vivo.

EBV – Sigla em inglês para o vírus Epstein-Barr (*Epstein-Barr vírus*).

EUA – Estados Unidos da América.

FAB – Franco-Americano-Britânico.

gr – Gramas.

HHV-8 – Human herpesvirus 8.

I4C – International Childhood Cancer Cohort Consortium.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

IARC – International Agency for Research on Cancer.

IC – Intervalo de Confiança.

IGF – Insulin-like growth factor.

INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.

Kg – Quilograma.

LA – Leucemia aguda.

LH – Linfoma de Hodgkin.

LLA – Leucemia linfóide aguda.

LMA – Leucemia mieloide aguda.

LMC – Leucemia mieloide crônica.

LMMJ – Leucemia mielomonocítica juvenil.

LNH – Linfoma não Hodgkin.

LNLA – Leucemia não linfóide aguda.

LSOE – Leucemia não especificada.

M:F – Razão de masculinidade.

MLL – Mixed lineage leukaemia.

MO – Medula óssea.

MS – Ministério da Saúde.

NCI – National Cancer Institute

NK – Natural killer.

OMS – Organização Mundial de Saúde.

OR – Odds Ratio.

PBCR – Population-based cancer registries.

RCBP – Registro de Câncer de Base Populacional.

ROHA – Registro Oncopediátrico Argentino.

RR – Risco relativo.

SEER – Surveillance, Epidemiology and End Results.

SEI – Sigla em inglês para índice de exclusão social (*Social exclusion index*).

SES – Sigla em inglês para nível socioeconômico (*Social Economic Status*).

SINASC – Sistema de Nascidos Vivos.

SNC – Sistema nervoso central.

SOE – Sem outra especificação.

SP – Sangue periférico.

SULT – Sulfotransferase.

TxA – Taxa de incidência ajustada por idade.

TxB – Taxa bruta de incidência.

UV – Ultra violeta.



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José Alencar
Gomes da Silva
Coordenação de Pós-graduação *Stricto sensu***

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Incidência e Fatores Associados ao Risco de Desenvolver Leucemia Aguda em Crianças na Primeira Infância.

RESUMO

TESE DE DOUTORADO

Rejane de Souza Reis

As leucemias agudas (LA) na infância se originam durante a vida embrionária, a partir de um clone de células com alterações somáticas com potencial oncogênico que podem estar associados a fatores de risco ambientais. Os registros de câncer de base populacional (RCBP) possuem informações que possibilitam testar hipóteses sobre fatores de risco associados às leucemias. O objetivo principal desta pesquisa é identificar quais as características ao nascimento das crianças que estariam associadas ao risco de desenvolver LA na primeira infância. Para alcançar este objetivo foram desenhados dois estudos: a) incidência e tendência; b) caso-coorte. Foram utilizadas informações de duas bases de dados: 1º-RCBP no Brasil, com informações de incidência de LA (≤ 5 anos de idade); 2º-Informações do Sistema de Nascidos Vivos (SINASC) das mesmas cidades dos RCBP com as informações das variáveis selecionadas para o estudo. A análise de incidência foi realizada para 18 RCBP para o período de 1996 a 2010. Para o estudo caso-coorte, foram elegíveis 272 casos e 1.088 controles de 12 cidades. As variáveis para testes de associações de risco de LA foram agrupadas em, (i) características da criança ao nascer (ordem de nascimento, tipo do parto, peso, notas do APGAR, fenótipo de síndrome e/ou malformação congênita) e (ii) características de exposição materna durante a gestação da criança (idade, ocupação, escolaridade). A relação de casos e controles foi de 1:4. As análises para padronização, estruturação do banco de dados e análises estatísticas foram realizadas através dos aplicativos Excel, R-Studio, Epi-Info, e SPSS 21, além do Joinpoint para a análise da tendência. A mediana das taxas de incidência é crescente e diretamente proporcional à faixa etária. Foram observadas taxas de incidência mais elevadas a partir da faixa etária de 24 meses para ambos os sexos (80,64/milhão). Foram encontradas altas taxas de incidência para LLA em meninos na região Norte (77/milhão), e as mais baixas no Nordeste (37/milhão). Nas análises de tendência, foram observados aumentos das taxas de incidência em 8 localidades, entretanto, somente em João Pessoa o aumento é significativo (20,11% ao ano para o período de 1996 a 2007). Na direção oposta, em São Paulo houve um declínio nas taxas de incidência de LA (-4,02% ao ano). Não foram observadas associações de risco com indicadores socioeconômicos e a incidência de LA. Peso $>3,200$ g ao nascimento está associado com a ocorrência de LLA, ainda que não significativo; 3% dos casos de LA apresentavam anomalia congênita. Nas análises de ocupação materna, observou-se associação positiva com LA (OR 2,45; IC 95% = 1,33-4,51), LLA (OR 2,14; IC 95%: 1,06-4,29) e LMA (OR 6,04; 95% IC = 1,77-2,66) e mães que trabalhavam no ramo agropecuário e químico. Esta investigação fortalece a troca de conhecimentos e melhoramento dos bancos de dados e, contribuirá para os estudos de causalidade das leucemias pediátricas.

Palavras-chaves: Brasil; Leucemias infantis; Epidemiologia observacional; Incidência de leucemia; Registros de câncer.



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José Alencar
Gomes da Silva
Coordenação de Pós-graduação *Stricto sensu*

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Fatores Associados ao Risco de Desenvolver Leucemia Aguda em Crianças com ≤ 5 anos de idade.

ABSTRACT

TESE DE DOUTORADO

Rejane de Souza Reis

Acute leukemias (AL) in childhood are originated during embryonic life from a cell clone with somatic mutations in which the oncogenic potential changes might be associated with environmental risk factors. The population-based cancer registries (PBCR) have information that enables us to test whether characteristics of birth would be risk factors associated with childhood leukemia. The aim of this project is to identify what birth characteristics and maternal features would be associated with risk of developing AL in early childhood. To achieve this goal the study were designed in two branches using the secondary dataset on population bases, PBCR and the Live Birth Information System (SINASC); i) the first part concern the incidence and trends according to PBCR; ii) a case-cohort study. Information from selected variables from the two databases were used: 1st, PBCR, with an incidence rate of childhood AL (≤ 5 years); 2nd the SINASC of the same cities of PBCR with the information of the variables selected for the study. The incidence analysis was performed for 18 PBCR for the period 1996 to 2010. For the case-cohort study, 272 eligible cases and 1,088 controls from 12 cities were analyzed. The variables for AL associations risks were grouped into: (i) child characteristics at birth (birth order, type of birth, weight, APGAR notes, syndrome phenotype and / or congenital malformation), and (ii) maternal exposure characteristics during the child's pregnancy (age at pregnancy, education level and occupation). The ratio of cases and controls was 1: 4. Analyses for standardization, database structuring and statistical analyzes were performed using the Excel application, R-Studio, Epi-Info and SPSS 21, in addition to Joinpoint for the trend analysis. The median incidence rate is increasing and directly proportional to age in childhood AL. Higher incidence rates of AL were observed from the age of 24 months for both sexes (80.64 / million). A high incidence rates for acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children was found in the North (77 per million), and the lowest in the Northeast (37 per million) regions. In the analysis of trends, incidence rates of increases were observed in eight localities, however, only in João Pessoa the increase is significant (20.11% per annum for the period 1996-2007). In the opposite direction, in São Paulo there was a decline in incidence rates of AL (-4.02% per year). There were not observed associations with socioeconomic indicators and the incidence of AL. Was observed an associated with weight $> 3,200$ g at birth and the occurrence of LLA, but not significance; 3% of cases of AL had congenital anomaly. In maternal occupation analysis it was observed a positive association to AL (OR 2.45; 95% CI = 1.33 to 4.51), ALL (OR 2.14; IC 95%: 1.06 to 4.29) and AML (OR 6.04; 95% CI = 1.77 to 2.66). This research strengthens the exchange of knowledge and improvement of databases, and contributes to the causation studies of pediatric leukemias.

Key words: Brazil; Childhood neoplasms; Childhood leukemia; Epidemiology; Incidence; Diseases Registries.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Câncer Infantil no Mundo

O termo câncer infantil é usado para as neoplasias malignas que acometem indivíduos com menos de 15 anos de idade (BOYLE; LEVIN, 2009). Entretanto, apesar desse corte etário ser usado na maioria dos estudos, ele é arbitrário. Existem grupos de pesquisadores que englobam a faixa etária adolescente até 19 anos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014; STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2004). A análise desses tumores requer inicialmente a compreensão de que aqueles que afetam as crianças possuem comportamentos distintos daqueles que atingem adultos, principalmente quanto à localização primária, origem histológica e comportamento clínico (LITTLE, 1999). Enquanto os tumores nos adultos estão associados à ação de vários fatores de risco como tabagismo, dieta, ocupação e exposição a outros agentes carcinogênicos, as associações causais para os tumores infantis ainda são pouco exploradas (BUKA; KORANTENG; VARGAS, 2007; PARKIN *et al.*, 1988).

Considerado uma doença rara, seus padrões tanto de incidência quanto de mortalidade variam em todo mundo. A mortalidade do câncer infantil possui diferenças importantes em relação à sua frequência quando comparada à mortalidade geral. Enquanto nos países desenvolvidos o óbito por neoplasia é a segunda causa de morte na infância, correspondendo a 4% a 5% das crianças de 1 a 14 anos de idade, nos países em desenvolvimento, essa proporção é menor, devido às mortes causadas por doenças infecciosas (Capítulo I da Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, décima revisão – CID-10) e pela desnutrição (Capítulo IV – E40-E46 da CID-10) (BOYLE; LEVIN, 2009).

A frequência da incidência dos tumores pediátricos corresponde, em média, entre 0,5% e 3% de todos os tumores malignos (BUKA; KORANTENG; VARGAS, 2007; PARKIN *et al.*, 1988). Em todo o mundo o número anual de casos novos de câncer infantil ultrapassa 200 mil, sendo que mais de 80% desses ocorreriam em países desenvolvidos (BARR *et al.*, 2006). Em populações da América do Norte a incidência do câncer infantil atinge taxas ajustadas por idade de 140 a 240 por milhão de crianças (PARKIN *et al.*, 1998). Na Europa, estima-se que, a cada milhão de crianças, 157 crianças desenvolvem algum tipo de câncer por ano, com

predomínio do sexo masculino (STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2004). Em alguns países em desenvolvimento, onde a população de crianças chega a 50% do total da população geral, a proporção do câncer infantil representa de 3% a 10% do total de neoplasias. Já nos países desenvolvidos, essa proporção diminuiu, chegando a cerca de 1% (BOYLE; LENVIN, 2009).

Em comparação com as grandes variações na incidência de câncer nos adultos entre diferentes regiões do mundo, a incidência total de câncer infantil é relativamente constante. Em geral, as taxas de incidência vêm aumentando ao longo do tempo em todas as faixas etárias infantis. No entanto, existem variações marcantes na incidência de determinados tipos de câncer infantil. Estas variações certamente afetam os padrões da doença, além de também poderem fornecer indicações sobre os fatores etiológicos. A leucemia linfoblástica aguda (LLA), especialmente em crianças abaixo dos 5 anos de idade, por exemplo, é a neoplasia mais comum, principalmente em países com populações com alto nível socioeconômico. Com relação a outros tumores, o risco de desenvolver linfoma de Burkitt, por exemplo, é maior na África tropical e Papua Nova Guiné, e está fortemente associado com a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e intensa estimulação imune pela malária. Outros linfomas também são relativamente comuns nos países em desenvolvimento. O retinoblastoma não hereditário tem maior incidência entre as populações menos desenvolvidas, o que sugere uma associação com más condições de vida e, talvez, etiologia infecciosa. Em contraste, a incidência do tumor de Wilms e do sarcoma de Ewing varia amplamente em linhas étnicas, indicando um papel importante para a predisposição genética. A incidência de sarcoma de Kaposi na infância aumentou substancialmente em países da África por causa da epidemia da AIDS (FERLAY *et al.*, 2004; KAATSCH *et al.*, 2006; STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2004; STILLER; PARKIN, 1996;).

Estudos que demonstraram aumento da incidência do câncer infantil especulam que pode ser um indício para identificar associações ambientais. As taxas globais do câncer infantil na América do Norte e na Europa vêm aumentando desde a década de 1970 (RIES *et al.*, 1999; STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2004). As análises dos dados dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) americanos, divulgadas pelo programa *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) do Instituto Nacional de Câncer Americano (NCI – *National Cancer Institute*)

demonstraram que a taxa de incidência média anual de todos os cânceres na infância foi 233 por milhão de crianças. A incidência máxima de neoplasias infantis ocorre em crianças com idade inferior a 4 anos. Não foram observadas diferenças nas taxas de incidência entre os sexos: 234 por milhão de crianças do sexo feminino e 232 por milhão de crianças do sexo masculino (RIES *et al.*, 1999).

A variação percentual nas taxas de incidência também foi analisada. Os achados sugerem que as taxas de incidência de câncer infantil foram superiores no período 1986 a 1994 comparado com o período de 1976 a 1984, com um aumento de 36%. Esse aumento real na incidência de câncer nos Estados Unidos da América (EUA) pode ser explicado por alguns fatores, tais como, melhoria de coleta dos dados, maior precisão das estimativas do censo e avanços na tecnologia de diagnóstico com melhoria nas classificações morfológicas. Todos esses fatores poderiam efetivamente contribuir para aumento da incidência ao longo do tempo, sendo questionável, portanto, se houve aumento real ou reflexo da melhoria da identificação dos casos (RIES *et al.*, 1999). O neuroblastoma é um excelente exemplo disso. Devido à introdução do ultrassom fetal nas práticas clínicas materno-fetal, houve aumento da detecção precoce desse tumor (BESSHO, 1996; HOLGERSEN *et al.* 1996; WOODS *et al.*, 1997).

A partir das informações do projeto *Automated Childhood Cancer Information System* (ACCIS), Steliarova-Foucher e colaboradores (2004), analisaram a tendência do câncer na criança e no adolescente na Europa. Sessenta e três RCBP europeus foram analisados, totalizando 113 mil casos novos de câncer em crianças e 18 mil em adolescentes, no período de 1970 a 1999. Na década de 1990, as taxas de incidência ajustadas por idade eram 140 por milhão de crianças (0 a 14 anos) e 157 por milhão de crianças e adolescentes (0 a 19 anos). Ao longo das três décadas, a incidência global cresceu 1,0% ao ano ($p < 0,0001$) em crianças (aumento para a maioria dos tipos de tumor) e 1,5% ($p < 0,0001$) em adolescentes de 15 a 19 anos de idade (aumentos foram registrados para carcinomas, linfomas e tumores de células germinativas). Esses resultados mostram clara evidência de aumento na incidência de câncer na infância e adolescência durante as últimas décadas (STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2004).

A sobrevida global em 5 anos para crianças e adolescentes na década de 1990 variou de 64% a 75%, com diferenças entre as regiões para praticamente todos os grupos de tumores (STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2004).

Um recente estudo populacional mundial avaliou a sobrevida de crianças com LLA. Um total de 173 registros, em 42 países, contribuiu para o período de 1995 a 1999, 215 registros em 50 países forneceram suas informações para o período de 2000 a 2004, e 213 registros em 53 países contribuíram para o período de 2005 a 2009. De 53 países, apenas 32 tinham informações com 100% cobertura da população nacional (ALLEMANI *et al.*, 2015). Com a inclusão de países da Europa, América do Norte, América do Sul, Ásia e Oceania, o perfil geográfico da sobrevida foi muito amplo, com variações que podem ser atribuídas às diferenças nos acessos ao diagnóstico e ao tratamento. A estimativa da sobrevida de LLA infantil na América Central e do Sul (16 registros) e Ásia (23 registros) é muito menor do que a apresentada na América do Norte (48 registros), na Europa (83 registros), e na Oceania (sete registros). Para pacientes diagnosticados durante o último período (2005 a 2009), a sobrevida foi de 90%, ou superior, em países desenvolvidos como Áustria, Bélgica, Canadá, Alemanha e Noruega. Nos demais países, a sobrevida variou de 89% a menos de 60%, chegando a uma sobrevida inferior a 50% na Indonésia e Mongólia. Em referência aos países da América Central e do Sul, devido ao pequeno número de registros de casos de LLA, deve-se ter cautela na interpretação dessas informações. Observa-se sobrevida de 60% a 79% na Argentina e no Equador, com pouca ou nenhuma mudança ao longo do tempo, enquanto no Brasil, os resultados apontam para queda na sobrevida, de 72% para 66% (ALLEMANI *et al.*, 2015).

Os fatores etiológicos para o câncer infantil são objeto de estudo em diversas pesquisas tendo, principalmente, as leucemias agudas como modelo (ALTIERI *et al.*, 2006; GREAVES, 1997; MERKS; CARON; HENNEKAM, 2005; PAPADOPOULOU, 2012; RATNER, 2010; WIEMELS, 2012). As exposições ambientais também são de difícil avaliação em crianças, devido a problemas no controle de exposição pessoal no ambiente da criança, e porque muitos riscos são onipresentes em níveis baixos. Entre as exposições relacionadas ao ambiente, estão os agentes físicos, químicos e biológicos (MCBRIDE, 1998). Além disso, por ter seu início cedo na vida, exposição a fatores ambientais podem ser determinantes para o desenvolvimento do câncer

infantil diferentemente dos adultos. Na criança na primeira infância (menores de cinco anos de idade) essa exposição é de forma indireta, onde os contatos com os adultos são muito importantes como vias da exposição. Poucos estudos apresentaram exposição ambiental como fator causal do câncer na infância (BOYLE; LENVIN, 2009).

Em relação aos estudos epidemiológicos e de etiopatogênese das leucemias em crianças com ≤ 5 anos, Greaves postulou que a diversidade de anormalidades moleculares presentes no momento do diagnóstico de LLA de células precursoras B pode ser, em grande parte, explicada pela complexidade dos circuitos genéticos que regulam a diferenciação e morte das diferentes células-tronco hematopoiética, bem como, genes responsáveis pela desintoxicação de exposições ambientais (GREAVES, 1997).

Defeitos moleculares constitucionais são conhecidos por desempenhar papel na oncogênese (PLON; MALKIN, 2002). Por exemplo, um estudo com 1.073 pacientes em Amsterdã, na Holanda, mostrou aumento na incidência de tumores embrionários, de um modo geral, nas crianças com síndromes genéticas. O interessante é que existe associação direta de síndromes com os diversos tipos de neoplasias pediátricas. Tumores embrionários em geral foram mais incidentes em crianças com síndrome de Beckwith-Wiedemann. Para as leucemias, foi visto aumento nas crianças com síndrome de Down e com síndrome de Bardet-Biedl. A presença de tumor de Wilms foi associada à disostose cleidocraniana; já a síndrome de Kabuki e a síndrome de Leopard foram associadas com neuroblastoma (MERKS; CARON; HENNEKAM, 2005).

Ratner e colaboradores (2010) analisaram a exposição ambiental em uma coorte de enfermeiras que trabalharam em hospitais oncológicos. Os resultados mostraram que os filhos dessas profissionais tinham risco de 3,46 maior (IC 95%: 1,08;11,14) de nascer com alguma anomalia ocular. Entretanto, não foram achadas associações de risco para leucemia ou outro tipo de câncer (RATNER, 2010).

Com isso, o estudo das relações entre o ambiente e o câncer tem aumentado, mas a evidência de associação causal ainda está nos estágios preliminares. Um estudo de revisão dos fatores de risco, que poderiam fazer parte do desenvolvimento do câncer na infância, foi publicado (BUKA; KORANTENG; VARGAS, 2007). Dentre

esses fatores destacam-se exposições à irradiação ionizante; substâncias medicamentosas; hábitos alimentares e uso de drogas; pesticidas e poluição do ar; e infecções virais:

- **Radiação.** Os efeitos cancerígenos resultantes da exposição às radiações ionizantes (proximidade residencial a instalações nucleares, exposições ocupacionais dos pais a radiações ionizantes e os diagnósticos por raio-X) e não ionizantes (radiação UV e baixa frequência do campo eletromagnético) durante a concepção, pré-natal, pós-natal, têm sido amplamente estudados. A exposição à radiação ionizante ainda pode ser dividida em duas categorias: radiação de alta dose e radiação de baixa dose. A radiação de alta dose corresponde àquela na qual a criança é sobrevivente, por exemplo, de um bombardeio, como o de Hiroshima e Nagasaki em 1945; do acidente nuclear de Chernobyl, na Ucrânia, em 1986; ou após radioterapia para tratar um câncer de infância prévio. A radiação de baixa dose corresponde àquela na qual a criança tem contato com a radiação aos poucos por meio da exposição ocupacional de seus pais, proximidades a zonas nucleares, radiografias diagnósticas, além de outras. Dependendo do período de latência, a radiação induz o câncer, que pode ser apresentado durante a infância ou décadas após a exposição (CARDIS *et al.*, 2005; FARAHATI *et al.*, 2000; JABLON; KATO, 1970; TRONKO *et al.*, 1999).
- **Infecções Virais.** As infecções em seres humanos e o câncer têm sido cada vez mais objeto de estudos. O vírus da hepatite B, por exemplo, está associado ao carcinoma hepatocelular; o vírus EBV com doença de Hodgkin (DH), com o linfoma não Hodgkin (LNH) e especialmente com o linfoma de Burkitt; o Herpesvirus humano tipo 8 (HHV-8) com sarcoma de Kaposi associado à AIDS e com os LNH em crianças mais velhas do que 5 anos de idade (CHANG *et al.*, 2000; JARRETT, 2003; LANIER *et al.*, 2003; NI *et al.*, 2004). Um estudo sueco, por meio de informações de registros de bases populacionais, avaliou os riscos de neoplasias linfoproliferativas de acordo com o número de irmãos na família. Os resultados mostraram que a partir de quatro irmãos existe um excesso

de risco em LLA (RR = 2,11, IC 95%: 1,62;2,75) e leucemia mielóide aguda (LMA) (RR = 2,51, IC 95%: 1,37;4,60). Essas informações são importantes para as interpretações no contexto da etiologia infecciosa (ALTIERI *et al.*, 2006). Em relação às leucemias em crianças menores de 5 anos de idade, atualmente algumas hipóteses, como a miscigenação populacional e a hiper-higienização, vem sendo testadas de acordo com os mecanismos de patogênese e principais marcadores celulares e moleculares ao diagnóstico (KINLEN, 1988, 1995; KINLEN; HUDSON, 1991; SMITH, 1997).

- **Poluição do ar.** Diversos componentes orgânicos das partículas presentes nas emissões produzidas por motores a diesel (incluindo benzeno e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos), assim como a poluição industrial (monóxido de carbono, dioxinas e compostos orgânicos voláteis), mostraram efeitos mutagênicos e/ou aberrações cromossômicas em bactérias, animais e células de origem humana. Em relação ao tabaco, não foi observada associação com significância estatística entre o câncer infantil e o tabagismo dos pais antes da gravidez ou fumo ativo materno durante a gravidez (BOCSKAY *et al.*, 2005; IARC, 1989; LIN *et al.*, 2005; PAHJALA *et al.*, 2003; PERERA *et al.*, 2002).
- **Medicamentos, alimentação e drogas.** Exposição intrauterina a dietilestilbestrol em mulheres jovens foi identificada como um fator de risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma vaginal entre as idades de 15 e 29 anos em meninas nascidas de mães que fizeram uso dessa medicação. O uso de anti-histamínicos durante a gravidez também está relacionado ao maior risco de desenvolver leucemia aguda na infância (BISHUM *et al.*, 1977; WEN *et al.*, 2002). Com relação à alimentação, os resultados dos estudos ainda são controversos. Sabe-se que o consumo regular de frutas pelas crianças reduz o risco de desenvolver leucemia infantil. Um estudo de meta análise mostrou que a ingestão de carne vermelha curada durante a gestação aumenta o risco de tumores de cérebro nas crianças (RR = 1,68, IC 95%: 1,30;2,17) (HUNCHAREK; KUPELNICK, 2004; INFANTE-RIVARD *et al.*, 2001;

PETERS *et al*, 1994). O uso de anfetaminas e psicotrópicos pelos progenitores também contribuem para o desenvolvimento da leucemia infantil (OR = 2,8, IC 99% = 0,5;15,6 para anfetaminas; OR = 1,8, IC 99% = 1,1;3,0 para psicotrópicos) (WEN *et al*, 2002). Apesar desses resultados, ainda são necessárias mais investigações sobre o tema.

- **Pesticidas e exposições ocupacionais.** Exposições ocupacionais e residenciais a pesticidas por qualquer um dos pais ou pela própria criança mostraram um risco reduzido de desenvolver tumores diversos (FLOWER *et al*, 2004; MA *et al*, 2002). Vários pesquisadores procuram ligações entre a incidência do câncer infantil e as exposições a substâncias químicas por meio da ocupação dos pais durante o período de concepção, gravidez e infância de seus filhos (CORDIER *et al*, 2001; DE ROOS *et al*, 2001; INFANTE-RIVARD *et al*, 2005; MCKINNEY; FEAR; STOCKTON, 2003; SCHUZ *et al*, 2000). Um estudo de câncer infantil no Reino Unido examinando ocupação dos pais e suas exposições no período que antecedeu a gravidez, não encontrou evidências ligando essas exposições com um risco aumentado de câncer infantil. Um pequeno aumento do risco para a leucemia infantil foi associado com a exposição ocupacional paterna de trabalhadores que tinham contato com descarga de fumaças, em particular com partículas inaláveis de hidrocarbonetos (OR = 1,14, IC 95%: 0,90;1,45), tais como guarda de trânsito e motoristas (MCKINNEY; FEAR; STOCKTON, 2003). Entretanto, devido a limitações metodológicas, fazem-se necessárias mais investigações, uma vez que a avaliação da exposição a esses fatores requer biomarcadores precisos.

1.2 Câncer Infantil no Brasil

Os RCBP são estruturas organizadas e responsáveis pelas informações de incidência de câncer. Eles são centros que coletam, consolidam, analisam e divulgam, de forma contínua e sistemática, informações sobre o comportamento da doença, suas características e tendências. Além disso, subsidiam o monitoramento e a avaliação das ações de controle, bem como a pesquisa epidemiológica em câncer. A importância dessas estruturas foi evidenciada na Resolução sobre Prevenção e Controle do Câncer, aprovada pela 58ª Assembleia Mundial de Saúde da

Organização Mundial da Saúde (OMS), de 2005, e reafirmada no Brasil pelo Ministério da Saúde (MS) com a publicação da Portaria 2.607/GM (INCA, 2010, 2012).

No Brasil, a vigilância sobre a ocorrência de câncer na população tem como um de seus principais pilares os RCBP. Atualmente, 24 RCBP com informações disponíveis permitem conhecer a real magnitude dos diferentes tipos de câncer. Portanto, os RCBP desempenham papel fundamental no planejamento e avaliação das ações da Política Nacional de Atenção Oncológica (INCA, 2010). Estimativas de câncer apontam que em 2015 ocorrerão cerca de 11.840 casos novos de câncer em crianças e adolescentes até os 19 anos de idade (INCA, 2014). A variação dos tumores infantis em relação ao total de neoplasias é de 1,5% a 6% (INCA, 2008, 2013).

Para a mortalidade, em 2012, ocorreram 3.147 óbitos por câncer em crianças e adolescentes (0 a 19 anos). As neoplasias ocupam a segunda posição (8,0%) de óbitos ocorridos em 2012 no Brasil para crianças e adolescentes (1 a 19 anos de idade), perdendo somente para óbitos por causas externas, configurando-se como a doença que mais mata. Dentre as neoplasias, as leucemias são o tipo de câncer de maior mortalidade seguido pelos tumores do sistema nervoso central (SNC) e pelos tumores ósseos (BRASIL, 2014).

Recentemente, cinco estudos brasileiros analisaram as informações sobre incidência e mortalidade do câncer infantil (DE CAMARGO *et al.*, 2009, 2011; FERMAN *et al.*, 2013; FERREIRA *et al.*, 2012; REIS *et al.*, 2011). Camargo e colaboradores (2009) avaliaram a informação da incidência do câncer infantil em 14 RCBP e mostraram que a mediana das taxas foi de 154,3 por milhão de crianças e adolescentes com idade entre 0 a 19 anos. As crianças com idade entre 1 a 4 anos foram as que apresentaram as mais altas taxas de incidência. Em todos os RCBP analisados, a leucemia foi o tumor mais incidente, com uma taxa variando de 67,5 por milhão em Goiânia a 21 por milhão em Salvador (DE CAMARGO *et al.*, 2009). Um estudo focado nas leucemias, em crianças de 0 a 14 anos de idade, analisou as diferenças da incidência entre 16 RCBP brasileiros e mostrou que a mediana das taxas foi de 47 por milhão de crianças. Além disso, fica claro que existem diferenças regionais importantes (REIS *et al.*, 2011). Dois estudos analisaram as taxas de incidência do câncer infantil de acordo com os níveis socioeconômicos (SES – Social

Economic Status) das regiões estudadas. O primeiro analisou as diferenças nas taxas de incidência de 4 tumores embrionários (retinoblastoma, neuroblastoma, tumor de Wilms e meduloblastoma). Foram observadas variações regionais diretamente associadas com o SES principalmente para as taxas de neuroblastomas e retinoblastomas (DE CAMARGO *et al.*, 2011). O segundo estudo se refere às taxas de incidência de linfomas em crianças e adolescentes no Brasil. Nesse estudo foram analisados os índices de exclusão social (Social Exclusion Index – SEI) como sendo uma variável de aproximação do nível socioeconômico. Foram observados que os maiores SEI tinham correlação com maior incidência de linfoma de Hodgkin (LH) ($p = 0,06$), embora não significativa (FERREIRA *et al.*, 2012). Finalmente, estudo mais recente analisou a mortalidade do câncer infantil em cinco regiões brasileiras ao longo de três décadas. De um modo geral, as taxas de mortalidade de câncer infantil diminuíram nas regiões Sul e Sudeste, mantiveram-se estáveis na região Centro-Oeste, e aumentaram nas regiões Norte e Nordeste. Analisando os tumores separadamente, a mortalidade por leucemia diminuiu significativamente durante todo o período (1979 a 2008). Embora as taxas de mortalidade não tenham diminuído de forma unilateral em todas as regiões, elas foram relativamente semelhantes entre as cinco regiões brasileiras no último período analisado (2006-2008) (FERMAN *et al.*, 2013).

Essas informações sobre incidência, sua magnitude e tendências, são de grande importância para elaboração de estudos que buscam o conhecimento dos fatores que estão associados às neoplasias.

1.3 Leucemia Infantil

1.3.1 Características Clínicas e Biológicas

As leucemias surgem em células do sistema hematopoiético. São originadas das células imaturas da medula óssea. No estágio inicial de desenvolvimento do linfoblasto, por exemplo, resulta uma doença de início rápido, denominada LLA. Quando tem origem nas células relacionadas ao desenvolvimento das células granulocíticas e monocíticas, são denominadas de LMA. Em crianças as leucemias crônicas são raras, ocorrendo somente na forma denominada de leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ). Nos últimos 20 anos, a melhoria no diagnóstico e no tratamento de LLA tem resultado no aumento da sobrevivência dos pacientes. Avanços no tratamento, com inclusão de transplante de medula óssea, contribuíram para que

sobrevida em cinco anos atingisse o patamar de 80% a 92% entre as crianças. Estas taxas de sobrevida variam consideravelmente entre países desenvolvidos e em desenvolvimento, em parte, devido ao acesso diferencial a um tratamento de alto custo, bem como, aos cuidados referentes a um esquema de tratamento diferenciado (BOYLE; LENVIN, 2009).

1.3.2 Classificação

O diagnóstico das leucemias se baseia em estudos da medula óssea (MO) e do sangue periférico (SP), como análise morfológica, imunofenotipagem, padrões citogenéticos e de rearranjos dos genes. A divisão em grupos específicos é importante para decisão terapêutica, prognóstico e também para padronização de estudos científicos. As recomendações de classificações estabelecidas por especialistas através da OMS são de grande utilidade clínica e prognóstica e vêm sendo adotadas mundialmente (BAIN, 2010; CREUTZIG *et al.*, 2012).

Para fins epidemiológicos e de uniformização de informações para os registros de câncer, a leucemia corresponde ao Grupo I na Classificação Internacional do Câncer na Infância, terceira edição (CICI-3), subdivididas da seguinte forma: I.a. Leucemia linfóide; I.b. Leucemia não linfocítica aguda (LNLA ou LMA); I.c. Leucemia mielóide crônica (LMC); I.d. Outras leucemias especificadas; I.e. Leucemias não especificadas (LSOE) (ANEXO A) (KRAMÁROVÁ; STILLER, 1996).

1.3.3 Leucemia Linfóide Aguda

A primeira tentativa de harmonizar as categorias de leucemias agudas foi estabelecida por meio das descrições detalhadas de blastos. De acordo com os aspectos morfológicos, o grupo Franco-Americano-Britânico (FAB) classificou as LLA em 3 categorias (L1, L2 e L3), segundo um sistema de pontuação considerando os seguintes parâmetros: relação núcleo-citoplasma, presença e número de nucléolos, regularidade da membrana nuclear e tamanho da célula (MARGOLIN; STEUBER; POPLACK, 2002).

Com o avanço no conhecimento da natureza biológica das células, a OMS estabeleceu uma classificação para as leucemias agudas de uma forma global. Parâmetros morfológicos foram agregados aos marcadores imunofenotípicos que determinam a origem celular (linfóide ou mielóide) e estágio de diferenciação celular

(células B ou T). As LLA podem ser subdivididas em dois grandes grupos: LLA de células precursoras B e LLA de células T. As leucemias de células B maduras são menos frequentes e tratadas na categoria de linfomas (MARGOLIN; STEUBER; POPLACK, 2002; POMBO-DE-OLIVEIRA, 2008).

- **Marcadores de célula B:**

O CD19, CD10, CD22, CD79 e CD20 são marcadores de célula B, expressos na membrana em estágios imaturos e maduros de diferenciação. A caracterização dos vários estágios de diferenciação da LLA de células precursoras B está baseada na expressão de diferentes antígenos como CD10, CD19, CD20, bem como nos vários padrões de expressão das cadeias de imunoglobulina (BORST *et al.*, 1993; ENVER; GREAVES; 1998; LÉCUYER; HOANG, 2004; ORKIN, 2000; POMBO-DE-OLIVEIRA, 2008).

- **Marcadores de célula T**

As células de linhagem T expressam o antígeno CD2 e CD7. Além disto, o os receptores de células T, com expressão na superfície da membrana (TCR), TCR $\alpha\beta$ ou TCR $\gamma\delta$, resultando no complexo TCR-CD3, são também marcadores de leucemias de células T. Os outros marcadores de célula T, CD1a, CD4, CD5, e CD8, permitem uma caracterização da etapa maturativa (BORST *et al.*, 1993; ENVER; GREAVES; 1998; LÉCUYER; HOANG, 2004; ORKIN, 2000; POMBO-DE-OLIVEIRA, 2008).

1.3.4 Leucemia Mielóide Aguda

A distinção entre os diversos subtipos de LMA depende da proporção de células com evidência de maturação granulocítica, monocítica, eritrocítica e/ou megacariocítica. Na classificação Franco-Americano-Britânica (FAB), o diagnóstico de LMA é estabelecido quando $\geq 30\%$ das células nucleadas da MO são blastos. A classificação define a linhagem e o grau de maturação, além de alterações citogenéticas e de mutações gênicas (CREUTZIG *et al.*, 2012).

1.3.5 Epidemiologia e Fatores de Risco

A leucemia é o tipo de câncer mais frequente em crianças e adolescentes na maioria das populações, correspondendo entre 25% e 35% de todas as neoplasias

pediátricas, sendo a LLA a de maior ocorrência em crianças de 0 a 14 anos (BOYLE; LEVIN, 2009; LITTLE, 1999).

Na maioria dos países, a LLA é mais incidente entre as crianças menores de 5 anos, sua frequência diminui com o aumento da idade e acomete mais os meninos do que as meninas com uma razão de sexo normalmente entre 1,1 e 1,4 (LITTLE, 1999; PARKIN *et al.*, 1988). Entretanto, o pico etário da incidência da LLA ocorre entre 2 a 5 anos de idade na maioria das populações e independente de sexo, etnia e região geográfica (BUKA; KORANTENG; VARGAS, 2007; REYNOLDS; BEHREN; ELKIN, 2002). O principal tipo desta leucemia é o de células B-precursoras com CD10+ (GREAVES; WIEMELS, 2003). Em crianças menores de 12 meses, podem ocorrer tipos distintos de LLA, com um fenótipo pró-B (CD10-) ou com fenótipos mielo-monocíticos, com rearranjos envolvendo o gene *MLL* (Mixed lineage leukaemia). Este grupo possui um prognóstico mediano, embora já tenha melhorado com o advento dos transplantes de medula óssea (PUI *et al.*, 2014; VAN DER LINDEN *et al.*, 2015).

Em relação às LMA, essas têm incidência cinco vezes menor do que todas as leucemias juntas, um prognóstico intermediário mais reservado e de acordo com alguns grupos de tratamento, aproximadamente 55% de remissão completa ao longo de cinco anos de sobrevida (GREAVES; WIEMELS, 2003). Leucemias mielóides geralmente estão associadas com terapia antineoplásica prévia. O efeito tem uma magnitude maior quando os pacientes são tratados com quimioterapia e radioterapia. A exposição ocupacional ao benzeno é também uma causa reconhecida para o desenvolvimento da leucemia, em especial, para a LMA. Observou-se um aumento do risco de 3 a 5 vezes em várias coortes de trabalhadores após a exposição a níveis elevados de benzeno, como ocorreu no passado na fabricação de calçado e de borracha. O papel da exposição a doses baixas permanece obscuro. O tabagismo também é um dos fatores de risco para a LMA, possivelmente, por causa dos níveis relativamente elevados de benzeno presentes na fumaça (BOYLE; LENVIN, 2009).

Existem alguns trabalhos que demonstraram aumento na incidência de LMA em pacientes de origem latina. Douer e colaboradores (1996) demonstraram um aumento da frequência de LMA-M3 em pacientes de origem hispânica nos protocolos de tratamento de LMA nos Estados Unidos (DOUER *et al.*, 1996). Um

estudo brasileiro também observou um aumento de casos de leucemia promielocítica aguda em crianças menores de dois anos de idade. Porém, esse aparente excesso pode estar relacionado a fatores ambientais distintos ao invés da origem étnica por si só (MENDES *et al.*, 2004).

Uma pequena variação na relação idade-incidência foi demonstrada para algumas populações que se assemelham entre si em relação a níveis socioeconômico e heterogeneidade genética. Nos estudos do Brasil, Argentina e México a relação idade-incidência é semelhante com um pico em 2 e 3 anos de idade, em ambos os sexos, e um padrão de continuidade decrescente mais amplo do que o descrito nas curvas de incidência dos países ricos (LITTLE, 1999; MORENO *et al.*, 2013; PÉREZ-SALDIVAR *et al.*, 2011; REIS *et al.*, 2011). O estudo brasileiro analisou informações de 16 RCBP do país. A mediana das taxas médias de incidência ajustadas por idade para leucemia em crianças de 0 a 14 anos de idade foi de 53,3 por milhão. Foram observadas também diferenças entre as taxas de incidência de LLA e de desordens mieloproliferativas, variando de 24,8 a 76,8 por um milhão de crianças (REIS *et al.*, 2011). No estudo mexicano, foram analisadas 228 crianças com leucemia, no período de 2006 a 2007, residentes na Cidade do México. A taxa média foi de 57,6 por milhão de crianças, sendo a LLA o tipo mais frequente, constituindo 85,1% dos casos. O grupo etário de 1 a 4 anos de idade teve a maior taxa de incidência 77,7 por milhão. As idades de pico para LLA foram 2 a 6 anos e 8 a 10 anos (PÉREZ-SALDIVAR *et al.*, 2011). Para o estudo argentino, foram analisadas 11.447 crianças de 0 a 14 anos diagnosticadas com câncer entre o período de 2000 a 2008. Essas informações foram obtidas através do ROHA (Registro Oncopediátrico Argentino) que é alimentado a partir das bases dos RCBP argentinos. A taxa média de incidência ajustada por idade para leucemia foi de 47,5 por milhão de crianças, com o mesmo padrão de pico etário para ambos os sexos (MORENO *et al.*, 2013).

A etiologia da leucemia infantil está em constante análise por meio de estudos epidemiológicos de grande escala (BEHREN *et al.*, 2011; HIJALGRIM *et al.*, 2004; MILNE *et al.*, 2013; PALTIEL *et al.*, 2015; ROMAN *et al.*, 2013; O'NEIL *et al.*, 2015). Apesar desta intensa investigação, uma compreensão básica do momento da origem das anormalidades moleculares cruciais, ou da "história natural" dos clones leucêmicos, é incompleta. Uma evidência inequívoca de que a leucemia tem uma

origem pré-natal foi derivada de estudos em gêmeos idênticos com leucemia. Esses estudos, utilizando gêmeos com leucemia concordantes, sugerem que um evento de marca genética nessas leucemias tenha origem pré-natal (FORD *et al.*, 1997, 1998; HARTLEY; SAINSBURY, 1981; MAHMOUD *et al.*, 1995). A taxa de concordância dos tipos de leucemia entre os irmãos é relativamente alta, podendo chegar a um nível de concordância de 50% para LLA. Tal fato faz pensar que exista uma susceptibilidade hereditária comum, além de algumas experiências pós-natais comuns (como infecções) (GREAVES *et al.*, 2003). Além desta, existem evidências biológicas moleculares, indicando que a maioria dos casos de leucemia aguda em lactentes e crianças é realmente iniciada por alterações cromossômicas e genéticas pré-natais. Foram realizados estudos retrospectivos de análise molecular de arquivos de sangue neonatal de crianças diagnosticadas com leucemia posteriormente; além de triagem molecular de sangue do cordão umbilical, identificando a presença de clones leucêmicos funcionais (GALE *et al.*, 1997; WIEMELS *et al.*, 1999). Porém, a maioria desses estudos se limitou ao subtipo linfóide. O estudo de Wiemels (2002) indicou que a translocação $t(8,21)$ *AML1-ETO* presente nas LMA da infância pode surgir no útero, estabelecendo um clone estável que requer alterações genéticas adicionais para provocar a leucemia (WIEMELS *et al.*, 2002). Estas histórias naturais proporcionam um quadro importante para a consideração de eventos etiológicos-chaves na leucemia pediátrica (GREAVES, 2005).

Embora a causa da maioria das leucemias não seja completamente elucidada, há evidências consistentes da associação com a exposição a radiações ionizantes, agentes alquilantes utilizados na quimioterapia, e exposição ocupacional ao benzeno. Alguns fatores já estão bem estabelecidos como sendo fator de risco para o desenvolvimento da leucemia como, por exemplo, a exposição intrauterina à radiação ionizante (LITTLE, 1999). Outros, embora já apresentem alguns resultados, ainda precisam de maiores esclarecimentos:

- **Exposição Materna.** As exposições maternas ocorridas durante a gestação da criança vêm sendo investigadas (COUTO *et al.*, 2013; GREAVES, 1997, 2009; LOOK, 2008; PUI; ROBISON; WIEMELS, 2012; SMITH, 1997;). O estudo de Couto e colaboradores (2013) observou uma associação de risco com o uso de tinta de cabelo pela mãe durante a gestação e a ocorrência de

leucemia aguda (LA) em crianças menores de 2 anos de idade (COUTO *et al.*, 2013). De acordo com Smith (1997) a ocorrência de LLA decorre da exposição a infecções virais ainda no útero materno, que por consequência, apresentam algumas alterações fenotípicas ao nascimento (SMITH, 1997). Tratamentos de fertilização também são objetos de alguns estudos. Rudant e colaboradores (2013), com base no registro francês nacional ESCALE, no período de 2003 a 2004, analisaram leucemia infantil com alguns fatores de risco, dentre eles o tratamento de fertilização. Ao todo, foram incluídos 764 casos de LA (648 linfoblástica e 101 mieloblástica) e 1.681 controles. Foi encontrada associação positiva entre LLA e o uso de tratamentos de fertilidade (OR = 1,9, IC 95%: 1,3;2,8). Entre os tratamentos de fertilização, o risco só existiu quando era feita a indução da ovulação (OR = 2,6, IC 95%: 1,6;4,3). A associação positiva também foi observada para a dificuldade de engravidar sem tratamento de fertilidade (OR = 1,5, IC 95%: 1,0;2,1). Os resultados sugerem que a infertilidade e a indução da ovulação podem estar associadas com um maior risco de desenvolver LLA na infância (RUDANT *et al.*, 2013). Um estudo brasileiro foi realizado para testar o potencial papel dos fatores intrauterinos e perinatais (uso materno durante a gravidez de hormônios, dipirona, metronidazol e misoprostol) relacionados com o risco de desenvolver LA na infância. Foram analisadas 202 crianças com LA (idades entre 0-21 meses), diagnosticadas no período de 1999 a 2005. Observou-se uma associação positiva entre o uso materno de hormônios durante a gravidez e LA (OR = 8,76, IC 95%: 2,85;26,93). Também foram observadas associações positivas de LA com exposição materna a dipirona (OR = 1,45, IC 95%: 0,75;2,86), metronidazol (OR = 1,72, IC 95%: 0,64;4,58), quinolonas (OR = 2,25, IC 95%: 0,7;25,70). Estas associações sugerem a ocorrência de interações entre as exposições maternas durante a gravidez e o desenvolvimento da LA são devido a rearranjos do gene *MLL* (POMBO-DE-OLIVEIRA; KOIFMAN; BRAZILIAN COLLABORATIVE STUDY GROUP OF INFANT ACUTE LEUKEMIA, 2006).

- **Peso ao Nascimento.** Além das exposições maternas, as características da criança ao nascimento têm sido alvo de investigações de modo a identificar fatores associados à leucemia aguda. Em particular o peso da criança ao nascimento foi associado ao desenvolvimento de leucemia na infância em

alguns estudos recentes. Estudos recentes de meta análise foram publicados e concluíram que as crianças que nascem com peso elevado, em geral mais de 4 kg, tem um maior risco de desenvolver LLA comparadas com aquelas crianças que nascem com baixo peso (BUKA; KORANTENG; VARGAS, 2007; CAUGHEY; MICHELS, 2009; HJALGRIM *et al.*, 2003, 2004; KOIFMAN; POMBO-DE-OLIVEIRA, 2008; MILNE *et al.*, 2009; OCKU *et al.*, 2002; REYNOLDS; BEHREN; ELKIN, 2002; SMITH, 1997;). Não existe um padrão para alto peso ao nascimento. Em alguns estudos na Europa Ocidental, o alto peso é definido como crianças nascidas com peso superior a 4 kg, já em populações asiáticas, o alto peso se caracteriza por crianças nascidas acima de 3,5 kg (CAUGHEY; MICHELS, 2009; CHOKKALINGAM *et al.*, 2012; GLINIANAIA *et al.*, 2011; MARKLUMB *et al.*, 2013; OKSUZYAN *et al.*, 2012; O'NEIL *et al.*, 2012; PALTIEL *et al.*, 2004; PARTAP *et al.*, 2011; SCHUZ; FORMAN, 2007; SMITH *et al.*, 2009; WESTERGAARD *et al.*, 1997;). Reynolds e colaboradores (2002) investigaram a relação entre características ao nascimento e leucemia infantil na Califórnia. Não foram observadas associações de risco para o desenvolvimento de LLA em crianças nascidas com peso acima de 4 kg (OR = 1,09, IC 95%: 0,90;1,31) (REYNOLDS; BEHREN; ELKIN, 2002). No Brasil, as características ao nascer de 201 lactentes com diagnóstico de leucemia, através de um estudo caso-controle, no período de 1999 a 2005, foram estudadas. Uma associação positiva para o risco de desenvolver leucemia foi observada nas crianças que nasceram com peso acima de 3 kg. Em comparação com a população em geral, os casos com peso ao nascer entre 3000 a 3999 gr apresentaram uma associação positiva de 1,68 (IC 95%: 1,03;2,76) para o desenvolvimento de leucemia. Essa associação aumentou ao analisar as crianças nascidas com mais de 4 kg (OR = 2,28, 1,08;4,75) (KOIFMAN; POMBO-DE-OLIVEIRA, 2008). Smith e colaboradores (2009) também analisaram a relação entre o peso ao nascer e o risco de câncer na infância utilizando informações nacionais do Reino Unido. Em geral, os casos de leucemia foram, em média, 50 gr mais pesados ao nascimento do que os controles ($p < 0,001$). Uma interação entre peso ao nascer e sexo foi encontrada para leucemia aguda ($p = 0,04$) e, quando estratificado por sexo, a associação entre o elevado peso ao nascer e risco de LLA foi visto nas meninas (>4.000 gr, OR = 1,86, $p < 0,001$) (SMITH *et al.*, 2009). O'Neill e colaboradores (2012), avaliaram a associação com o peso ao

nascer em um total de 7.826 casos de leucemia na infância, incluindo mais de 6.200 casos de LLA e 1.100 casos de LMA, diagnosticados na Inglaterra, Escócia e País de Gales. Foi encontrado um maior risco para LLA para cada aumento de 500 gr no peso ao nascer. Não foram observados riscos para leucemia mieloide e outros subtipos mais raros de leucemia na infância, incluindo a crônica e outras doenças mieloproliferativas, como a síndrome mielodisplásica (O'NEIL *et al.*, 2012). Poucos são os estudos que investigam a relação entre o risco de LLA e o peso ao nascimento levando em conta a idade gestacional como um determinante do peso ao nascer (MILNE *et al.* 2007; REYNOLDS; BEHREN; ELKIN, 2002; SCHUZ; FORMAN, 2007). Para entender os mecanismos biológicos potenciais que podem explicar a ligação entre o alto peso ao nascer e risco de LLA, é importante diferenciar o alto peso absoluto e o alto peso relativo ao nascimento. O estudo de Glinianaia e colaboradores (2011) analisou o risco de LLA em relação ao peso ao nascimento ajustado pela idade gestacional utilizando informações de duas bases de dados da Inglaterra. Não foram encontradas associações significativas para peso ao nascer (absoluto e ajustado pela idade gestacional). Também não houve associação significativa (OR = 1,14; $p = 0,79$) entre peso ao nascimento acima de 4 kg com LLA. Apesar da não significância dos resultados, não se pode refutar a evidência de uma associação entre o risco de LLA e o elevado peso ao nascimento (GLINIANAIA *et al.*, 2011). O peso elevado tem sido repetidamente associado a um aumento do risco de leucemia infantil. Embora os processos desta relação ainda precisem de investigações, sugere-se que o alto peso ao nascer dos filhos também está associado a um risco de leucemia na mãe. Em uma coorte em Israel mães que tiveram filhos com peso acima de 4,5 kg tiveram um risco três vezes maior de desenvolver leucemia do que as mães de filhos nascidos com peso normal (PALTIEL *et al.*, 2008). Estimulado por estas observações, Marklumb e colaboradores (2013) avaliaram a relação entre o peso ao nascer e o risco de desenvolvimento de leucemia nos pais de mais de dois milhões de crianças dinamarquesas. Aproximadamente 5% dos pais tiveram pelo menos uma criança nascida com peso igual ou superior a 4,5 kg. Os resultados mostraram um duplo aumento no risco de desenvolvimento de LLA em pais que tiveram filhos nascidos com peso acima de 4,5 kg (HR = 2,27, IC 95%: 1,14;4,50). Também foi observado um aumento

no risco de desenvolver LMC em pais que tiveram filhos nascidos com alto peso (HR = 1,26, IC 95%: 1,00;1,58). Essas descobertas indicam que o peso ao nascer da criança está fortemente associado, não só ao desenvolvimento de leucemia infantil, mas também como sendo responsável pelo desenvolvimento de leucemia nos progenitores. Tal fato merece uma atenção especial, uma vez que a explicação biológica pode fazer toda a diferença, nesse caso, o peso ao nascimento pode ser uma derivação não só de fatores gestacionais, mas também de fatores hereditários (MARKLUMB *et al.*, 2013). A plausibilidade biológica que tenta explicar estas associações traça especulações sobre a função dos receptores de *insulin-like*, família de gene *IGF-I* (*Insulin-like growth factor-I*), no crescimento intrauterino do feto como um possível fator de risco para o desenvolvimento das leucemias na primeira infância (MILNE *et al.*, 2009). O *IGF-I* tem sido mostrado positivamente associado com o peso ao nascimento, peso da placenta, e o índice ponderal (JAVAID *et al.*, 2004). Um estudo de revisão relatou altos níveis circulantes de *IGF-I* em recém-nascidos com alto peso ao nascer (MURPHY *et al.*, 2006). Ross e colaboradores (1996) também relataram 30% a mais de níveis de *IGF-I* em recém-nascidos grandes (ROSS *et al.*, 1996). Além disso, outros estudos sobre peso ao nascer e *IGF-I* reportaram correlações positivas (MURPHY *et al.*, 2006).

- **Outros fatores perinatais.** Fatores como idade materna, idade gestacional, tipo de parto, índice de APGAR, ordem do nascimento e anomalias congênitas também são alvos de estudos para identificar fatores associados ao risco de desenvolver leucemia aguda na infância. Reynolds e colaboradores (2002) observaram uma associação positiva de LLA em crianças que nasceram de mães com idade superior a 35 anos de idade (OR = 1,25, IC 95%: 1,04;1,52) (REYNOLDS; BEHREN; ELKIN, 2002). Em 2004, Hjalgrim e colaboradores estudaram fatores de risco ao nascimento para o desenvolvimento de leucemia na infância em quatro países nórdicos (Dinamarca, Suécia, Noruega e Islândia). Observaram que a idade gestacional foi inversamente associada com risco de desenvolver LLA de células B precursoras, sendo um fator protetor (HJALGRIM *et al.*, 2004). O tipo de parto também vem sendo investigado como possível fator de risco para o desenvolvimento de leucemia na infância. Evidências crescentes

sugerem que o tipo de parto tem papel chave na indução e adaptação da função imunológica inata. O parto vaginal *per se* tem um papel importante no estímulo imunológico da criança durante os primeiros momentos de vida. O parto cesáreo tem sido investigado como fator de risco em diversos estudos de outros agravos crônicos como asma, diabetes tipo I e doença celíaca (CARDWELL *et al.*, 2008; DECKER *et al.*, 2010; THAVAGNANAM *et al.*, 2008). Para as leucemias, ainda existem divergências quanto ao tipo de parto e o risco de desenvolver a doença (JOHNSON *et al.*, 2008; PODVIN *et al.*, 2006; REYNOLDS; BEHREN; ELKIN, 2002). Entretanto, o parto cesáreo pode ser um importante fator de risco para o desenvolvimento da leucemia infantil, uma vez que nele a criança é privada do contato com agentes potencialmente patogênicos, presentes no organismo humano, capazes de modular a resposta imune em todo curso da vida (HOOPER; LITTMAN; MACPHERSON, 2012). Um estudo norte-americano mostrou que o parto cesáreo é um fator de risco para o desenvolvimento de leucemia na infância. A conclusão desse estudo foi que, como a maioria dos partos cesáreos é eletiva, uma possível redução desse tipo de parto combinada com métodos alternativos de indução da flora bacteriana intestinal do neonato, poderia desempenhar um papel importante na prevenção da leucemia infantil (FRANCIS *et al.*, 2014). Li e colaboradores (2012) examinaram a associação entre o índice de APGAR de 5 minutos após o nascimento e o risco de desenvolver câncer infantil. Seus achados mostraram que um baixo índice de APGAR não influenciou o risco de desenvolver neoplasias linfo-hematopoiéticas (LI *et al.*, 2012). Com relação à ordem de nascimento, a maioria dos estudos descobriu que existe associação entre a redução do risco de desenvolver leucemias em crianças nascidas após o primeiro filho (HJALGRIM *et al.*, 2004; WESTERGAARD *et al.*, 1997). Apesar disso, poucos estudos encontraram resultados inversos. Para LMA, estudos têm detectado associação positiva ou nenhuma associação com a ordem de nascimento (CNATTINGIUS *et al.*, 1995; HJALGRIM *et al.*, 2004; MILNE *et al.*, 2007; OU *et al.*, 2002; ROMAN 2005; SCHUZ; FORMAN, 2007;). Westergaard e colaboradores (1997) observaram que crianças nascidas após o primeiro irmão tiveram um aumento no risco de desenvolver LMA quando comparadas com aquelas primogênicas (WESTERGAARD *et al.*, 1997). Além da idade gestacional, Hjalgrim e colaboradores (2004) mostraram em seus resultados que a ordem de

nascimento não influenciou o aumento de risco para o desenvolvimento da leucemia na infância (HJALGRIM *et al.*, 2004). Behren e colaboradores (2011) também analisaram a ordem do nascimento e viram que houve um aumento no risco com o aumento da ordem de nascimento para LMA, mas para LLA foi observada uma discreta diminuição no risco (BEHREN *et al.*, 2011). O estudo de Agha e colaboradores (2005) avaliou as anomalias congênitas e o câncer infantil. As crianças que nasceram com algum tipo de anomalia apresentaram um aumento no risco de desenvolver leucemia de 2,7 vezes (IC 95%: 2,1;3,6) (AGHA *et al.*, 2005). No estudo da Califórnia, Reynolds e colaboradores (2002), observaram um maior risco de desenvolvimento de leucemia em crianças que nasceram com síndrome de Down (22 casos e nenhum controle) (REYNOLDS; BEHREN; ELKIN, 2002).

- **Infecções.** No caso das leucemias na primeira infância, os estudos sugerem que alterações celulares se originam na vida intrauterina (GREAVES, 2005; GREAVES; WIEMELS, 2003; WIEMELS, 2012; WIEMELS *et al.*, 2002). Estes estudos se baseiam nos achados de fusões gênicas anômalas e mutações encontradas em material biológico das crianças com leucemia no momento do diagnóstico. A hipótese de Greaves, é que as LLA do tipo célula B-precursora, cujo pico de incidência ocorre justamente na primeira infância, entre dois e cinco anos de idade, surjam de outras mutações espontâneas adicionais ao clone originado na vida intrauterina (GREAVES, 1988). Variações socioeconômicas e sazonais na incidência de leucemia infantil sugerem que a infecção pode desempenhar um papel importante no seu desenvolvimento. A hipótese de Greaves refere que a origem da leucemia tem seu início na vida intrauterina, e que eventos pós-natais, como infecções, influenciam as sucessivas mutações necessárias para a ocorrência da leucemia (GREAVES, 1988). Já Kinlen estudou a ocorrência de leucemia em populações que migraram para as regiões rurais do Reino Unido, após a segunda guerra. Ele propôs que a mistura de populações propiciou a disseminação de infecções virais. Sua série de oito estudos independentes envolveu exemplos especiais de misturas populacionais no Reino Unido, mostrando um consistente aumento do risco relativo da ocorrência da leucemia aguda na infância logo após essas misturas (KINLEN, 1988, 1995; KINLEN; HUDSON, 1991). Ambos, Greaves e Kinlen, concluíram que um atraso na exposição à infecção

pode resultar em um elevado risco de leucemia infantil. Além disso, Smith hipotetiza que a LLA infantil em países desenvolvidos socioeconomicamente é causada pela exposição intrauterina a infecções. A associação entre leucemia infantil e infecção, incluindo a hiper-higienização, a amamentação, a ordem de nascimento, a mistura populacional e o nível socioeconômico, tem sido amplamente estudada. Um estudo sueco, através das informações de registros de bases populacionais, avaliou os riscos de neoplasias linfoproliferativas de acordo com o número de irmãos na família. Os resultados mostraram que a partir de quatro irmãos existe um excesso de risco de LLA (RR = 2,11, IC 95%: 1,62;2,75) e LMA (RR = 1,02, IC 95%: 0,81;1,29). Estas informações são importantes para as interpretações no contexto de uma etiologia infecciosa (ALTIERI *et al.*, 2006). O padrão de infecções nos primeiros anos de vida modula o sistema imunológico, e uma baixa incidência dessas infecções tem sido associada a um risco aumentado de LLA infantil. Schmiegelow e colaboradores (2008) apresentaram uma nova interpretação dessas observações na “hipótese da adrenal”, que propõe que o risco de LLA infantil é reduzido quando infecções na primeira infância induzem mudanças, qualitativas e quantitativas, no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, responsáveis pelo aumento dos níveis de cortisol no plasma. Esse aumento pode eliminar células leucêmicas, assim como pré-leucêmicas, nos primeiros anos de vida da criança. Podem também estar relacionado com a supressão de resposta das células Th1, que desempenham um papel importante no sistema imune, em particular no sistema imunitário adaptativo (SCHMIEGELOW *et al.*, 2008). A associação entre leucemia infantil e inúmeras formas de exposição infecção (creche, amamentação, miscigenação da população, nível socioeconômico e profissão dos pais) têm sido amplamente estudadas, mas com resultados inconsistentes. Diante disso, outro fator de risco para o desenvolvimento da leucemia na infância relacionado à infecção que vem sendo estudado é o nível socioeconômico. Apesar desse indicador estar relacionado como fator de risco ou proteção em alguns tumores da infância, para as leucemias ainda não foi claramente associado, parecendo não haver correlação quanto ao nível educacional dos pais (CAROZZA *et al.*, 2010; FELLER *et al.*, 2010; SWENSEN *et al.*, 1997). Esses fatores sociais, econômicos e nutricionais já são descritos, em alguns estudos, como tendo papel fundamental no prognóstico da criança com

leucemia e são, conseqüentemente, fatores importantes para a sobrevida (COEBERGH *et al.*, 1996; LOBATO-MENDIZABAL; RUIZ-ARGUELLES; MARÍN-LÓPEZ, 1989; MARCOTTE *et al.*, 2014; PEDROZA *et al.*, 2000; RIBEIRO; BUFFLER; METAYER, 2008; STILLER; BUNCH; LEWIS, 2000; URAYAMA *et al.*, 2011; VIANA *et al.*, 1994; WALTERS; BUSHORE; SIMONE, 1972). No Brasil, estudos demonstraram que a desnutrição foi um fator prognóstico independente nas crianças com LLA (VIANA *et al.*, 1994; PEDROZA *et al.* 2000). Porém, ainda não está claro se os fatores étnicos e socioeconômicos são fatores prognósticos independentes (INCA, 2008).

Embora haja um acúmulo de evidências que reúnem associações ambientais ao desenvolvimento do câncer infantil, a resposta para a pergunta de um pai/ mãe, “Por que minha criança adquiriu câncer?”, ainda é evasiva. Devido à lacuna nos conhecimentos epidemiológicos observacionais e plausibilidade biológica esta pergunta ainda é difícil de responder. Portanto, fazem-se necessárias investigações relacionadas às diferenças de incidências e suas possíveis associações com os fatores de exposição (BUKA; KORANTENG; VARGAS, 2007).

2 JUSTIFICATIVA

A etiologia da leucemia infantil continua sendo um desafio para os pesquisadores. Por ser uma doença multifatorial, permanece em grande parte desconhecida. Algumas características perinatais vêm sendo associadas à leucemia infantil de um modo geral, mas as associações especificamente ligadas aos seus subtipos e faixas etárias precisam ser mais bem elucidadas. O aprimoramento do reconhecimento das leucemias em subtipos distintos, e a falta de estudos brasileiros de base populacional a esse respeito, justificam a necessidade de ampliar o conhecimento em nosso país. Já existe uma contribuição da literatura internacional sobre fatores ao nascimento que estão associados ao risco de desenvolver leucemia na primeira infância. Porém, como as variáveis estudadas estão associadas a fatores socioeconômicos e culturais, existem poucos estudos brasileiros com esse tema e nenhum de caráter populacional.

Os estudos de associação de base populacional possibilitam uma análise da relação entre fatores de risco e a doença, permitindo comparar populações com características diferentes.

A incidência de leucemia infantil, entre as regiões brasileiras, aponta uma heterogeneidade nas taxas entre os diferentes RCBP. Diante deste cenário, justifica-se a realização de estudos analíticos que tentem explicar estas diferenças e proporcionem maior compreensão sobre associação de risco das leucemias agudas em crianças no Brasil.

Para este estudo, as cidades de Aracaju, Belém, Belo Horizonte, Campo Grande, Cuiabá, Curitiba, Fortaleza, Goiânia, João Pessoa, Manaus, Natal, Porto Alegre, Recife, Salvador, São Paulo, Teresina e Grande Vitória, e o Distrito Federal foram selecionadas por possuírem Registros de Câncer de Base Populacional e informações disponíveis para o período de 1996 a 2010. As informações provenientes dos RCBP brasileiros foram consideradas de alta qualidade regional pela IARC, como mostrado nos indicadores de qualidade no ANEXO B (FERLAY *et al.*, 2013).

O estudo aborda um tema de relevante importância para a Saúde Pública: conhecer os potenciais fatores para o risco para desenvolver leucemia em crianças. Apesar da compreensão nessa área do câncer ter aumentado com o passar dos

anos, ainda são escassas as informações sobre estudos do tipo caso-coorte de base populacional para o Brasil.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos Gerais

1. Comparar as taxas de incidência de leucemias agudas em crianças menores de 5 anos de idade nas diferentes regiões do Brasil;
2. Identificar fatores ao nascimento associados ao risco de desenvolver leucemia aguda na primeira infância em crianças com idade entre 0 e 5 anos, nascidas e diagnosticadas no período de 2000 a 2009.

3.2 Objetivos Específicos

1. Descrever o perfil da incidência e tendência das crianças com leucemias, por idade, incluindo os subtipos de leucemias agudas nas cidades selecionadas para estudo de acordo com indicadores socioeconômico;
2. Identificar quais os fatores presentes ao nascimento estão associados ao risco de desenvolver leucemia aguda na primeira infância.

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento do Estudo

O estudo é composto por dois tipos de delineamentos estratégicos:

1º) Uma análise do perfil da incidência de leucemia infantil e tendência;

2º) Um estudo caso-coorte de base populacional utilizando duas bases de dados secundárias.

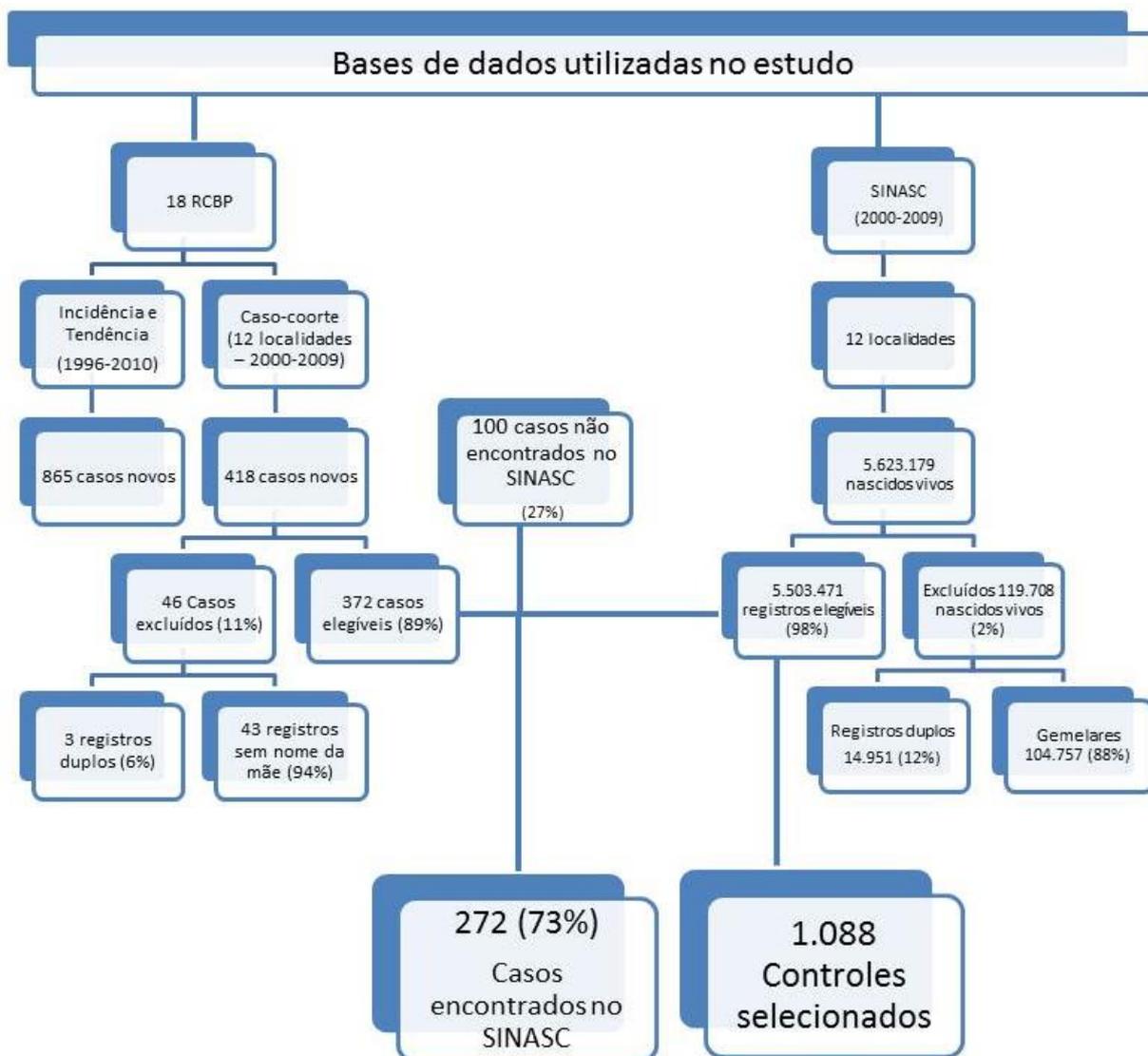
A vantagem de se fazer um estudo caso-coorte se dá pelo fato do grupo controle ser formado por indivíduos da base populacional, selecionados antes que os casos comecem a aparecer. Essa estratégia permite que todos os indivíduos da base populacional tenham a mesma probabilidade de serem selecionados para formar o grupo controle, independente do tempo que contribuíram para o total de pessoa-tempo na base. Por outro lado, a relação entre casos e controles (1:4) para uma doença rara como as leucemias na primeira infância, a chance de um controle vir a apresentar a doença é mínima.

As bases de dados com as informações dos casos de leucemia foram provenientes dos RCBP, utilizadas para os cálculos da análise do perfil da incidência e tendência, bem como para identificação dos casos no estudo caso-coorte.

A segunda base de dados utilizada foi a do Sistema de Nascidos Vivos (SINASC), de onde foram selecionados os controles e obtidas as informações maternas gestacionais e perinatais tanto para os casos como para os controles.

A figura 1 mostra o fluxograma das etapas do estudo com relação às bases de dados.

Figura 1: Fluxograma das etapas do estudo e estratégia de seleção



Nota: Dos 372 casos elegíveis, identificados no RCBP, 100 não foram encontrados nos registros do SINASC das respectivas localidades onde houve o registro do diagnóstico do caso; Para as análises de incidência/tendência foram considerados 18 RCBP; Para as análises do caso-coorte foram escolhidos 12 RCBP.

4.2 Classificação e Codificação de Leucemias

Os RCBP codificam os casos incidentes baseados na Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O). Para o período de 1996 a 2004 foi utilizada a CID-O 2ª edição (CID-O2), a partir no ano de 2005 foi utilizada a CID-O 3ª edição (CID-O3). Após essa codificação, os casos são digitados no aplicativo SisBasepop, versão web – BPW, que converte automaticamente os casos incidentes para a Classificação Internacional do Câncer na Infância – 3ª edição (CICI 3), seguindo as normas de conversão utilizadas internacionalmente (STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2005).

Para o estudo do perfil da incidência e tendência, as leucemias foram categorizadas em leucemias linfoides agudas (LLA) (grupo I.a da CICI) e não linfoides agudas (LNLA) (grupos I.b e I.e da CICI). Para o estudo caso-coorte, as leucemias foram categorizadas em leucemias linfoides agudas (LLA) (grupo I.a da CICI), leucemias mielóides agudas (LMA) (grupo I.b da CICI) e leucemias sem outras especificações (LSOE) (grupo I.e da CICI). Não foram observados diagnósticos incluindo os grupos I.c e I.d da CICI.

Este trabalho foi aprovado no comitê de ética do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) na data de 20 de junho de 2013 com número de protocolo 309.809 (ANEXO C).

4.3 Análise do Perfil da Incidência e Tendência

4.3.1 Fontes de Informação

As informações sobre os casos novos de leucemia foram obtidas a partir dos RCBP das cidades de Aracaju, Belém, Belo Horizonte, Campo Grande, Cuiabá, Curitiba, Fortaleza, Goiânia, João Pessoa, Manaus, Natal, Porto Alegre, Recife, Salvador, São Paulo, Teresina e Grande Vitória, e o Distrito Federal. Essas localidades foram selecionadas para a análise do perfil da incidência e análise de tendência por possuírem Registros de Câncer de Base Populacional e informações disponíveis para o período de 1996 a 2010. Essas informações foram obtidas da página do INCA, acessada em outubro de 2014 (<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/estatisticas/site/home/rcbp/>).

4.3.2 População

Para o cálculo das taxas de incidência foram utilizadas as populações do censo e as estimativas intercensitárias fornecidas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE de cada localidade, desagregadas por sexo e idade.

4.3.3 Critérios de Inclusão

Foram consideradas as informações sobre leucemia, para o período de 1996 a 2010, que estavam disponíveis na página do INCA em outubro de 2014, para a faixa etária de 0 a 4 anos de idade, das localidades supracitadas.

4.3.4 Análise de Dados

Foram calculadas taxas médias anuais de incidência de leucemia (brutas e ajustadas por idade), incluindo os seus subtipos, específicas por idade (≤ 11 meses, 12-23 meses, 24-35 meses, 36-47 meses, 48-59 meses), desagregadas por sexo, para o último período de referência de cada RCBP. A taxa específica, por milhão de habitantes, refere-se ao risco de ocorrência de casos novos de leucemia devido a um atributo (idade ou sexo). Traduz-se pelo quociente entre o total de casos novos por determinado atributo e a população sob risco. Optou-se por utilizar a mediana das taxas de incidência como uma medida central de aproximação para Brasil. Também foram calculadas as razões de masculinidade e razões entre os subtipos de leucemia.

Devido à grande variabilidade regional no Brasil, variáveis relacionadas com o nível socioeconômico e atividade econômica foram selecionadas e correlacionadas com a incidência de LLA utilizando o teste de Spearmam. Além disso, foi realizado também o teste Kruskal-Wallis (que é uma extensão do teste U de Mann-Whitney para K amostras) para a comparação das cinco regiões geográficas com relação a LLA e LNLA, por sexo.

A análise de tendência foi realizada em 11 RCBP que possuíam no mínimo 8 anos de informações consolidadas. Foram excluídos aqueles que obtiveram valor zero na taxa em algum ano do período. A análise de regressão por *Joinpoint* foi utilizada para avaliar as tendências de incidência. O método envolve ajustar um conjunto de pontos lineares em escala logarítmica para obter a variação anual. A direção e magnitude dos resultados das tendências são descritas pela Variação

Percentual Anual (*Annual Percent Change – APC*). Esse Método é descrito em detalhes em KIM *et. al*, 2000. Para facilitar a comparação entre os RCBP, utilizou-se a Variação Percentual Média Anual (*Average Annual Percent Change – AAPC*). A AAPC é estimada pelo cálculo da média geométrica ponderada das diferentes APC. O aplicativo Joinpoint é disponibilizado pelo SEER (<http://ser.cancer.gov/seerstat>).

4.4 Estudo Caso-coorte

4.4.1 Fontes de Informação

Para a análise de caso-coorte, foram selecionados os RCBP de Aracaju, Belém, Belo Horizonte, Cuiabá, Curitiba, Fortaleza, João Pessoa, Manaus, Natal, Porto Alegre, Recife, e Grande Vitória, por aceitarem participar do estudo, com informações disponíveis para o período de 2000 a 2009, bem como por utilizarem o sistema informatizado para registros de câncer de base populacional – BPW desenvolvido pelo INCA, o que facilita sua padronização e comparação.

As variáveis selecionadas para este estudo foram obtidas nos RCBP por meio da ficha de coleta padronizada (ANEXO D). As variáveis selecionadas para o estudo foram: ano de diagnóstico, sexo, raça/cor, idade e tipo de leucemia.

As informações sobre o nascimento dos casos e dos controles foram obtidas a partir do banco de dados do SINASC de Aracaju, Belém, Belo Horizonte, Cuiabá, Curitiba, Fortaleza, João Pessoa, Manaus, Natal, Porto Alegre, Recife e Vitória, para o período de 2000 a 2009.

As características ao nascimento analisadas foram: ano de nascimento, sexo, raça/cor, idade da criança, local de nascimento, idade materna, estado civil materno, escolaridade materna, ocupação materna durante a gestação da criança, quantidade de filhos vivos em gestações anteriores, quantidade de filhos mortos em gestações anteriores, idade gestacional, tipo de gravidez, tipo de parto, número de consultas pré-natal, índice de APGAR de 5 minutos, peso ao nascer, presença de anomalia congênita, tipo da anomalia congênita. O documento de entrada do SINASC é a Declaração de Nascido Vivo (DN), padronizada em todo país (ANEXO E) (FUNASA 2001).

A definição das variáveis do estudo, selecionadas a partir das bases de dados secundárias estão descritas no quadro 1.

Quadro 1: Definição das variáveis do banco

Nome da variável	Definição	Categorias
Localidade	Local do RCBP/ SINASC	Aracaju, Belém, Belo Horizonte, Cuiabá, Curitiba, Fortaleza, João Pessoa, Manaus, Natal, Porto Alegre, Recife e Vitória
Ano da incidência	Ano do diagnóstico	AAAA
Idade	Idade do caso	Idade do caso - idade na data do diagnóstico
Sexo	sexo do caso/ controle	Masculino; feminino; ignorado
Raça/Cor	Raça/cor do caso/ controle	Branca; não branca (inclui preta, amarela, parda e indígena); ignorada
Leucemia	Tipo morfológico da leucemia com base na CID-O	LLA - Leucemias linfóides agudas; LMA - Leucemias mielóides agudas; LSOE - Leucemias sem outras especificação
Local de nascimento	Estabelecimento em que ocorreu o nascimento	Hospital; outro (inclui outros estabelecimentos de saúde e domicílio); ignorado
Idade materna	Idade da mãe	Idade materna em anos - XX;
Estado civil	Estado civil da mãe	Casada (inclui união consensual); não casada (inclui solteira, separada ou divorciada e viúva); ignorada
Escolaridade materna	Escolaridade da mãe em anos de estudos	< 4 anos de estudos (inclui nenhum); >= 4 anos de estudos; 9 - ignorado
Ocupação materna	Código da ocupação da mãe - CBO 2002	Código da CBO 2002 agrupado em: Não trabalhadoras (inclui do lar e estudante); Trabalhadoras do ramo agropecuário, químico e petroquímico; Trabalhadoras em outras ocupações não bem definidas; Sem informação
Ordem ao nascimento	Ordem ao nascimento	Somatório da quantidade de filhos nascidos vivos e quantidade de filhos nascidos mortos acrescido de 1 - em número XX
Idade gestacional	Idade gestacional no momento do parto	Até 36 semanas; acima de 37 semanas
Tipo do parto	Tipo do parto	Vaginal; cesáreo; ignorado
Número de consultas pré-natal	Número de consultas pré-natal	Menos de 3 consultas (inclui nenhuma); 4 a 6 consultas; mais de 7 consultas; ignorado
Apgar 5º minuto	Nota APGAR do 5º minuto	Em número XX; 0 a 5; 6 a 8; 9 a 10
Peso	Peso ao nascimento - em gramas	Em número XXXX
Presença de anomalia	Existência de anomalia ao exame clínico no momento do nascimento	Sim; não; ignorada
Código da anomalia	Categorização da existência de anomalia ao exame clínico no momento do nascimento	Código da CID-10 para a anomalia; NA - não se aplica (crianças sem anomalias); 99 – sem informação

RCBP: Registro de Câncer Base Populacional; SINASC: Sistema de Nascidos Vivos; Ano da incidência - AAAA (padrão ONU de quatro dígitos para o ano); CID-O - Classificação Internacional de doenças para Oncologia; Idade materna - XX (dois dígitos para a idade materna em anos); CBO 2002 - Classificação Brasileira de Ocupação, edição de 2002; Ordem de nascimento - XX (dois dígitos numéricos); APGAR - XX (dois dígitos numéricos); Peso - XXXX (quatro dígitos numéricos do peso em gramas); CID-10 - Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10ª Revisão.

4.4.2 Classificação e Codificação de Outras Variáveis

- Ocupação materna: Codificada a partir da Classificação Brasileira de Ocupação, 2002 (CBO 2002). A CBO é um documento normalizador das ocupações do mercado de trabalho brasileiro. Como essa informação é preenchida na sua menor especificação, para a realização deste estudo ela foi reagrupada em três categorias:

- Não trabalhadoras (inclui: do lar e estudante);
- Trabalhadoras do ramo agropecuário, químico e petroquímico (grupos 6 – Trabalhadoras agropecuários, florestais e da pesca; 7 – Trabalhadoras da produção de bens e serviços industriais (têxteis e madeireiros) e 8 – Trabalhadoras da produção de bens e serviços industriais (químicos e petroquímicos) da CBO); e
- Trabalhadoras sem classificação bem definida - outras (grupos: 0 – Membros das forças armadas, policiais e bombeiros militares; 1 – Membros superiores do poder público, dirigentes de organizações de interesse público e de empresas, e gerentes; 2 – Profissionais das ciências e das artes; 3 – Técnicos de nível médio; 4 – Trabalhadoras de serviços administrativos; 9 – Trabalhadoras de serviços de reparação e manutenção).

- Ordem de nascimento: Classificada com base no somatório das informações “quantidade de filhos vivos e quantidade de filhos mortos em gestações anteriores” acrescido de 1.

4.4.3 Critérios de Inclusão e exclusão

Foram considerados casos as crianças de 0 a 5 anos de idade, no período de 2000 a 2009, diagnosticadas com leucemia nas localidades já citadas anteriormente. Essa faixa etária foi escolhida para o estudo porque é onde se encontra a maior incidência das leucemias agudas da infância. Além disso, foram excluídas as crianças que não possuíam preenchimento do nome da mãe na base do RCBP, bem como aquelas crianças gemelares.

As informações perinatais dos casos foram obtidas a partir do banco de dados do SINASC do mesmo local de onde os casos vieram. As variáveis “nome da mãe”,

“data de nascimento”, “sexo” e “cor da pele” são variáveis comuns aos dois sistemas de informação (RCBP e SINASC). A identificação do caso no SINASC ocorreu por meio das variáveis “nome da mãe”, “data de nascimento”, “sexo”, “raça/cor” e “endereço de residência”. Para essa identificação foi utilizado o aplicativo *R-Studio* e seus pacotes de relacionamento (BORG; SARIYVAR, 2015; MARCELINO, 2015; R CORE TEAM, 2014). Mais detalhes sobre o processo de relacionamento entre os dois bancos de dados estão descritos no Apêndice 1.

As variáveis sexo e cor da pele apresentam diferenças no preenchimento entre os dois sistemas de informação. Essas variáveis foram confrontadas e a informação final utilizada neste estudo foi a proveniente do banco de dados do RCBP. Quando a informação era ignorada no RCBP, a mesma foi obtida a partir do banco de dados do SINASC.

Os controles foram obtidos a partir da base de dados do SINASC das mesmas localidades dos casos, de forma aleatória. Eles foram selecionados por meio do aplicativo *R-Studio*. Para cada caso foram selecionados quatro controles. Os parâmetros para o cálculo da quantidade de controle para cada caso foram: frequência de alto peso ao nascimento na população - 10%; risco estimado $\geq 1,5$ e nível de confiança de 95%.

O planejamento amostral utilizado foi o de amostragem sistemática com uma prévia preparação no cadastro de nascidos vivos de forma a separá-los por ano de nascimento e por gênero. As etapas da seleção da amostra dos controles foram realizadas para cada localidade. Utilizou-se o aplicativo *R-Studio* para calcular o primeiro número aleatório da amostra, bem como toda a seleção amostral. Este procedimento garante que: a aleatoriedade seja preservada, cada um dos subgrupos esteja representado de maneira proporcional ao seu tamanho e cada localidade esteja representada também de forma proporcional ao seu tamanho no universo total (COCHRAN, 1977; HANSEN; HURWITZ; MADOW, 1953; KALTON, 1983). Mais detalhes sobre o processo de seleção dos controles no aplicativo *R-Studio* encontram-se descritos no Apêndice 2.

4.4.4 Análise de Dados

Foram analisadas as seguintes variáveis:

Características maternas:

- Idade materna (em anos) nas seguintes categorias: < 35 anos (desagregada em < 25 anos e 25-35 anos); ≥ 35 anos; Sem informação.
- Ocupação materna (grupo categorizado) nas seguintes categorias: Não trabalhadoras; Trabalhadoras do ramo agropecuário, químico e petroquímico; Trabalhadoras em outras ocupações não bem definidas; Sem informação.
- Escolaridade materna (em anos de estudo) nas seguintes categorias: < 4 anos de estudos; ≥ 4 anos de estudos; Sem informação.

Histórico da gravidez e parto:

- Número de consultas pré-natal nas seguintes categorias: ≤ 3 consultas; 4 a 6 consultas; ≥ 7 consultas; Sem informação.
- Tipo de parto nas seguintes categorias: Cesário; Vaginal; Sem informação.
- Idade gestacional nas seguintes categorias: Pré-termo (< 37 semanas); A termo e pós-termo (≥ 37 semanas); Sem informações.

Características da criança:

- Ordem de nascimento nas seguintes categorias: Primeiro; Não Primeiro; Sem informação.
- Sexo nas seguintes categorias: Masculino; Feminino; Sem informação.
- Cor da pele nas seguintes categorias: Branca; Não branca; Sem informação.
- Peso ao nascer (em gramas) nas seguintes categorias: < 3.200 gramas; ≥ 3.200 gramas; Sem informação.
- Anomalia ou defeito congênito observado ao nascimento nas seguintes categorias: Presente; Ausente; Sem informação.

- Tipo da leucemia aguda nas seguintes categorias: Todas as leucemias; LLA; LMA; LSOE.

4.4.5 Análise Estatística

Os casos e controles foram descritos segundo suas características. Foram calculadas frequências para cada variável. O ponto de corte de cada variável foi estabelecido em função da sua distribuição descrita na literatura, bem como na população do estudo.

Foram calculadas as *Odds Ratio* (OR) brutas e ajustadas, bem como seus Intervalos de Confianças 95% (IC 95%) das variáveis: idade materna, escolaridade materna, ocupação materna, idade gestacional, tipo de parto, ordem ao nascimento, sexo da criança, peso ao nascimento, anomalia congênita e APGAR 5^o.

A análise univariada dos casos e controles foi realizada pelo cálculo da OR não ajustada. A OR ajustada foi obtida para identificar confundimento entre as variáveis. Todas as variáveis trabalhadas na análise univariada, devido à relevância epidemiológica, foram incluídas no cálculo da OR ajustada por meio de um modelo de regressão logística multivariada, tendo como variável dependente a ocorrência da doença e como variáveis independentes às citadas acima. Uma análise inicial levou em conta todas as leucemias agrupadas independente dos subgrupos categorizados nos RCBP. Em seguida, devido às características de patogênese e magnitude de incidência, as leucemias foram desagregadas em LLA e LMA e analisadas separadamente. As análises estatísticas foram realizadas nos programas EPI-Info 7 e SPSS 21 (IBM SPSS STATISTICS 21, 2012; OMS, 2013).

5 RESULTADOS

5.1 Análise do Perfil da Incidência e Tendência

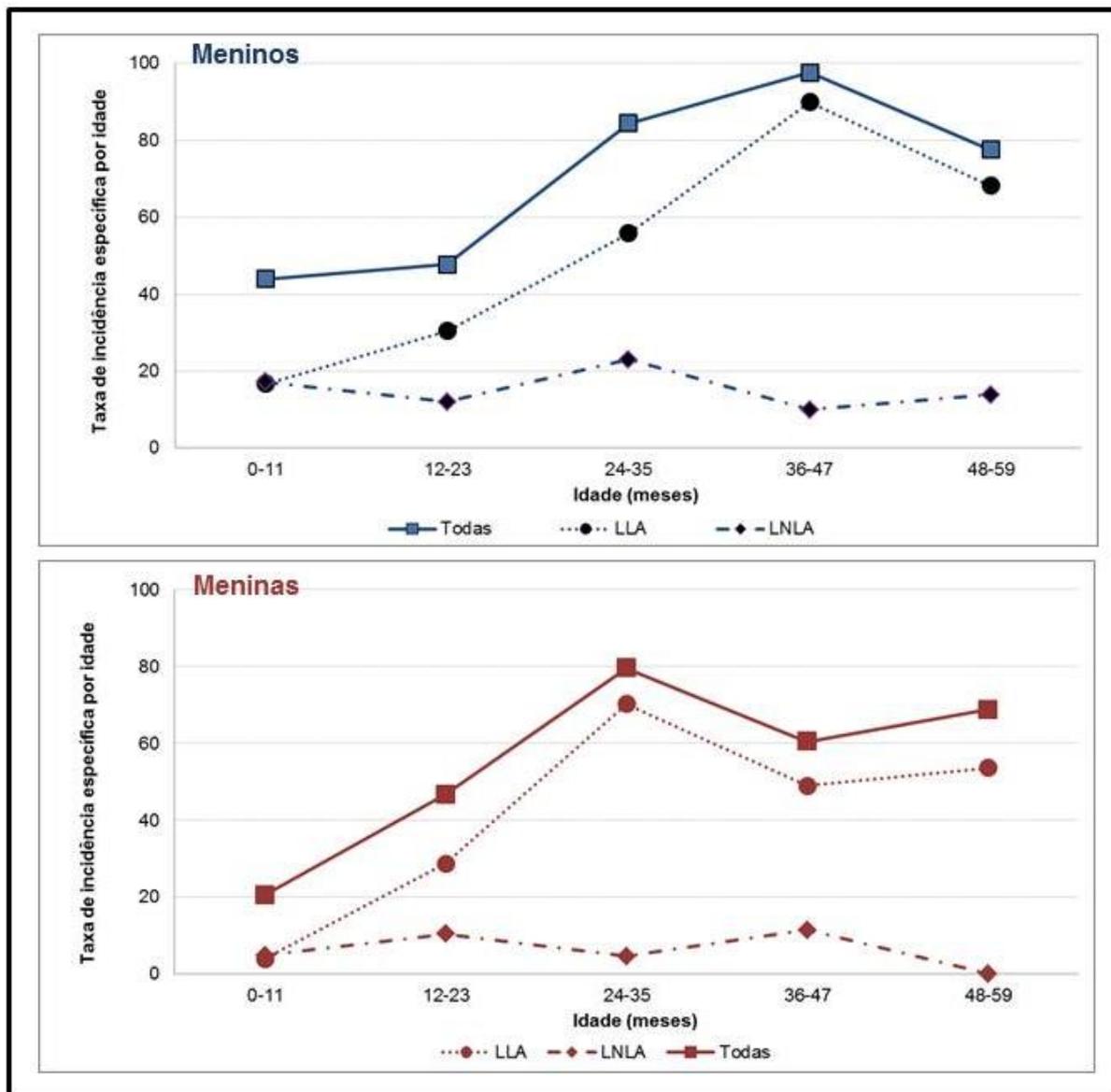
A mediana das taxas de incidência de leucemias por faixa etária e gênero, obtida através dos 18 RCBP brasileiros analisados é mostrada na Tabela 1. A mediana é crescente no total das leucemias, diretamente proporcional à faixa etária até 35 meses, quando se observa uma diminuição. O mesmo se observa na análise por subtipo de leucemia aguda (LLA e LMA). Foi observado um pico de incidência de LNLA de 18,32 por milhão de lactentes até 11 meses de idade, apresentando um declínio conforme o aumento da idade. Em relação LLA, foi observado o inverso. Existe uma menor taxa de incidência nos lactentes até os 11 meses de idade (12,88 por milhão), e um aumento da taxa de incidência a partir de 24 meses de idade. Quando analisado a idade com o sexo, foi observado que os meninos ≤ 11 meses de idade tiveram taxas de incidência duas vezes mais elevadas (44 por milhão) do que as meninas (20 por milhão).

A razão entre LLA/LNLA também difere de acordo com a idade. Em lactentes com ≤ 11 meses de idade ao diagnóstico a razão foi de 0,7. Enquanto que em crianças com 48-59 meses de idade, a proporção média foi de 6,1.

Em ambos os sexos, as taxas de incidência mais elevadas foram observadas na faixa etária a partir de 24 meses. As diferenças nas taxas de incidência, por gênero e faixa etária, podem ser melhores observadas na Figura 2.

As taxas brutas de incidência (TxB) e as taxas de incidência ajustadas por idade (TxA) de leucemia aguda em crianças na primeira infância, de acordo com os subtipos se LLA e LNLA, as regiões geográficas e RCBP, no período entre 1999 e 2010, estão descritas na Tabela 2. A TxA para todos os casos de leucemias variou de 44,77 por milhão a 94,72 por milhão de crianças. As menores TxA foram observadas em Salvador (44,77 por milhão), e em Aracaju (45,39 por milhão). As maiores TxA foram observadas em Goiânia (94,72 por milhão), Curitiba (91,83 por milhão) e Manaus (87,19 por milhão). A incidência foi ligeiramente maior no sexo masculino, com exceção de Recife (M:F 0,6), Campo Grande (M:F 0,7), João Pessoa (M:F 0,8) e Curitiba (M:F 0,9). A mediana das TxA de LLA para todos os 18 RCBP analisados foi 44,18 por milhão, e para o LNLA foi 14,32 por milhão. A razão

LLA/LNLA apresentou uma variação de 1,0 a 8,1(Teresina e Cuiabá, respectivamente).



* Por milhão
 LLA: Leucemia linfoblástica aguda; LNLA: Leucemia não linfóide aguda

Figura 2. Mediana das taxas* de incidência de leucemia específicas por idade dos 18 RCBP, Brasil, 1999 – 2010

Tabela 1. Mediana das taxas* de incidência de leucemia, específicas por idade, Brasil, 1999 – 2010

Idade (meses)	Meninos			Meninas			Razão (M/F) Leucemias	Total			Razão (LLA/LNLA)
	LLA	LNLA	Leucemias	LLA	LNLA	Leucemias		LLA	LNLA	Leucemias	
0-11	16,76	17,14	43,95	3,91	4,77	20,48	2,15	12,88	18,32	32,11	0,70
12-23	30,41	12,08	47,70	28,69	10,35	46,63	1,02	27,26	13,85	40,42	1,97
24-35	55,84	23,05	84,48	70,19	4,61	79,56	1,06	59,54	16,46	80,64	3,62
36-47	89,93	10,01	97,56	48,98	11,37	60,43	1,61	51,76	10,65	72,58	4,86
48-59	68,16	13,86	77,62	53,61	0,00	68,72	1,13	67,77	11,20	74,52	6,05

Nota: Mediana das taxas de incidência dos 18 Registros de Câncer de Base Populacional analisados.

* Por milhão

LLA: Leucemia linfoblástica aguda; LNLA: Leucemia não linfóide aguda

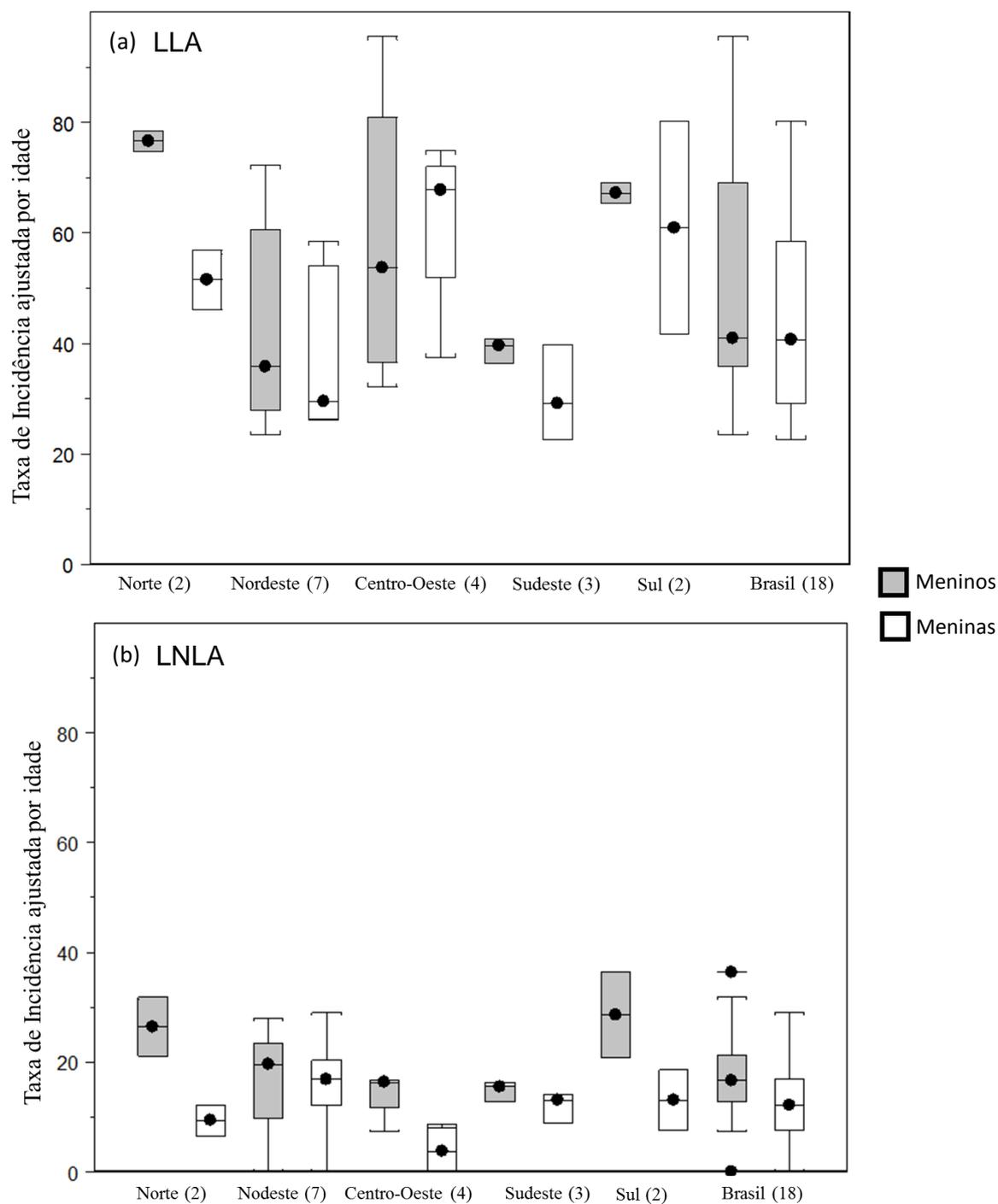
As medianas das taxas de incidência ajustadas por idade por milhão, segundo sexo e subtipos de leucemia nas regiões do Brasil são apresentados na Figura 3. Apesar da visual diferença regional observada entre as taxas de incidência, o teste Kruskal-Wallis não mostrou significância estatística (para o sexo masculino: LLA – $p=0,1167$, LNLA – $p = 0,184$; para o sexo feminino: LLA – $p = 0,0734$, LNLA – $p = 0,113$). As mais altas taxas de LLA foram observadas em meninos e na região Norte, enquanto a mais baixa está no Nordeste. Nas meninas, as maiores taxas foram observadas na região Centro-Oeste, enquanto a mais baixa foi observada no Sudeste. Para as LNLA, as taxas de incidência diferem também entre as regiões.

Tabela 2. Taxas de Incidência de leucemias agudas em crianças na primeira infância, por milhão, de acordo com os RCBP nas diversas regiões do Brasil, 1999-2010

Regiões Geográficas	RCBP (Período)	n	Razão (M/F)	Razão (LLA/LNLA)	LLA		LNLA		Todas as leucemias	
					TxB	TxA	TxB	TxA	TxB	TxA
Norte										
	Belém (1999-2003)	65	1,63	3,7	60,74	60,46	16,67	16,57	77,41	77,03
	Manaus (2001-2005)	81	1,74	3,51	67,84	67,84	19,38	19,35	87,22	87,19
Nordeste										
	Aracaju (2004-2008)	12	2,73	-	45,73	45,39	0,00	0,00	45,73	45,39
	Fortaleza (2002-2006)	71	1,68	2,73	45,31	44,77	19,03	18,86	64,34	63,62
	João Pessoa (2003-2007)	18	0,78	2,56	46,77	46,13	17,99	18,00	64,76	64,13
	Natal (2001-2005)	16	0,96	1,67	29,79	29,73	17,88	17,82	47,67	47,55
	Recife (2003-2007)	36	0,62	3,00	44,80	44,59	14,93	14,84	59,74	59,43
	Salvador (2001-2005)	49	1,08	2,27	31,07	31,09	13,71	13,68	44,74	44,77
	Teresina (2000-2002)	12	0,96	1,00	28,43	28,32	28,43	28,25	56,86	56,57
Centro-Oeste										
	Campo Grande (2000-2003)	14	0,75	5,78	48,93	47,39	8,15	8,29	57,08	56,22
	Cuiabá (2002-2006)	28	1,10	8,11	70,55	70,55	8,47	8,70	79,01	79,25
	Distrito Federal (1999-2002)	38	1,07	5,41	39,31	39,68	7,37	7,34	46,68	47,01
	Goiânia (2005-2009)	45	1,44	6,39	82,66	81,91	12,72	12,81	95,37	94,72
Sudeste										
	Belo Horizonte (2001-2005)	45	1,01	3,48	38,03	37,97	10,87	10,90	48,90	48,87
	Grande Vitória (2004-2008)	34	1,56	2,08	31,85	31,73	15,23	15,28	47,09	47,00
	São Paulo (2006-2010)	198	1,31	3,39	34,47	34,17	14,28	14,29	48,74	48,46
Sul										
	Curitiba (2004-2008)	61	0,88	3,59	72,66	71,81	19,68	20,02	92,34	91,83
	Porto Alegre (2002-2006)	42	2,14	2,53	55,62	56,10	22,25	22,18	77,86	78,28
Mediana		40	1,09	3,00	45,52	44,18	15,08	14,32	58,41	60,81

RCBP: Registros de Câncer de Base Populacional; LLA: Leucemia linfoblástica aguda; LNLA: leucemias não linfóide aguda; TxB: Taxa bruta de incidência; TxA: Taxa de incidência ajustada por idade; (*) Ajustada pela população padrão mundial (1960) por milhão.

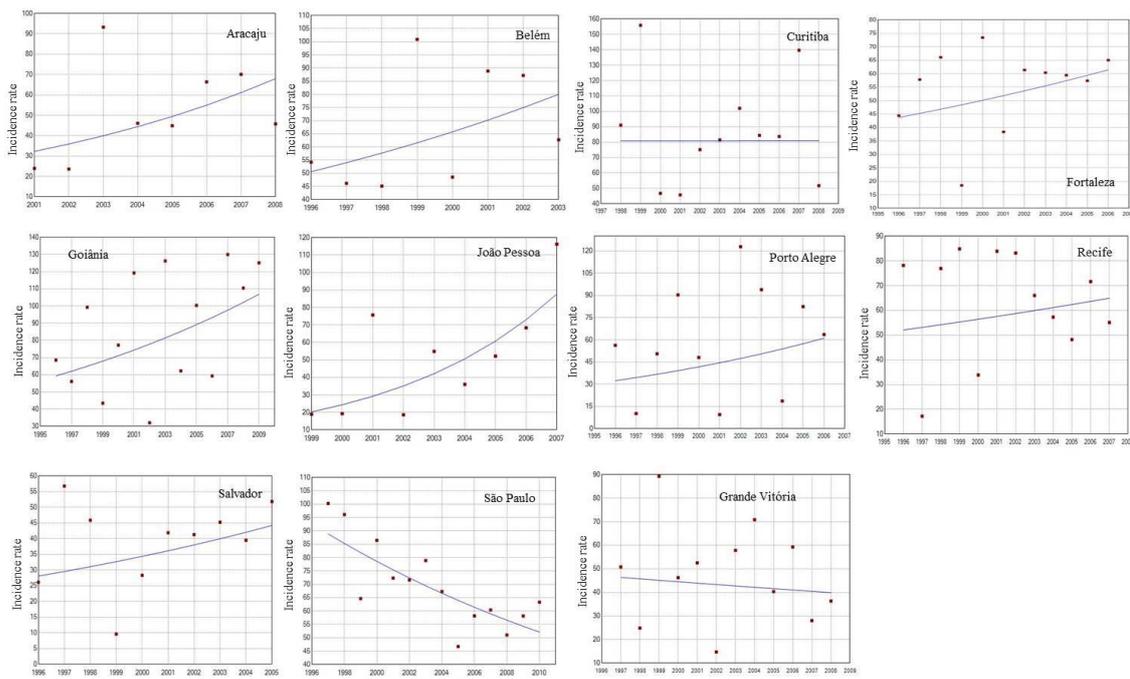
Fontes: Registros de Câncer de Base Populacional; MP/ Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (<http://www.datasus.gov.br>).



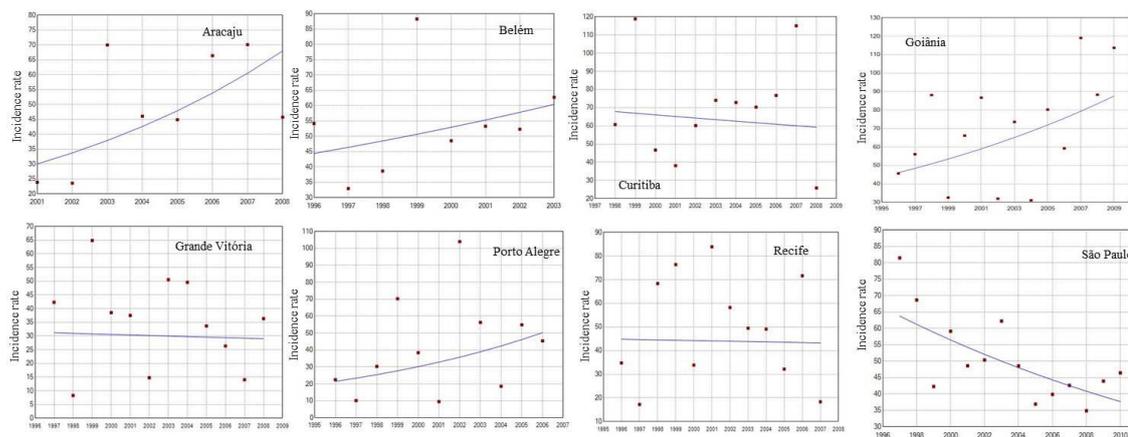
(a) LLA: Leucemia linfoblástica aguda; (b) LNLA: Leucemia não linfóide aguda.
 Taxa de Incidência ajustada por idade pela população padrão mundial de 1960
 Fontes: Registros de Câncer de Base Populacional;
 MP/ Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (<http://www2.datasus.gov.br>);
 MS/INCA/Conprev/ Divisão de Vigilância e Análise de Informação (www.inca.gov.br).

Figura 3: Mediana das taxas de incidência ajustadas por idade, por milhão, por sexo e subtipo de leucemia nas diferentes regiões do Brasil

(a) Leucemia



(b) Leucemia linfoblástica aguda



(c) Leucemia não linfóide aguda

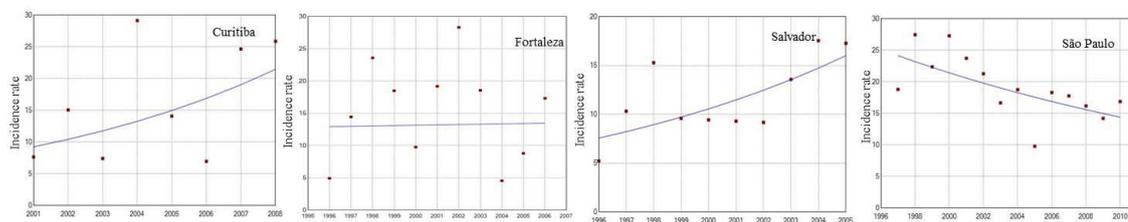


Figura 4: Taxas de incidência observada (pontos) e esperada (regressão por *joinpoint*), de acordo com o RCBP, leucemia e subtipos

Tabela 3. Tendência das taxas de incidência de leucemia infantil e subtipos, segundo RCBP e período de referência

RCBP por região geográfica	Leucemia					LLA				LNLA			
	Período	AAPC	IC 95%	<i>p</i>	Período	AAPC	IC 95%	<i>p</i>	Período	AAPC	IC 95%	<i>p</i>	
Norte													
	Belém	1996-2003	6,77	[-4,9;19,9]	0,2150	1996-2003	4,50	[-6,7;17,0]	0,377	-			
Nordeste													
	Aracaju	2001-2008	11,24	[-6,1;31,8]	0,1751	2001-2008	12,38	[-2,0;28,9]	0,0819	-			
	Fortaleza	1996-2006	3,46	[-4,9;12,5]	0,3851	1996-2006	1,44	[-6,0;9,5]	0,6781	-			
	João Pessoa	1999-2007	20,11*	[3,5;39,4]	0,0226	-				-			
	Recife	1996-2007	2,02	[-6,8;11,7]	0,6342	1996-2007	-0,32	[-10,2;10,6]	0,9469	-			
	Salvador	1996-2005	5,17	[-7,9;20,1]	0,4074	-				1996-2005	8,68*	[1,0;16,9] 0,0305	
Centro-Oeste													
	Goiânia	1996-2009	4,64	[-1,4;11,1]	0,1244	1996-2009	5,07	[-1,1;11,7]	0,1021	-			
Sudeste													
	Grande Vitória	1999-2008	-1,35	[-10,4;8,6]	0,7596	1999-2008	-0,66	[-11,9;12,0]	0,9052	-			
	São Paulo	1997-2010	-4,02*	[-6,1;-1,9]	0,0014	1997-2010	-3,97*	[-6,4;-1,4]	0,0528	1997-2010	-3,90*	[-6,9;-0,8] 0,1846	
Sul													
	Curitiba	1998-2008	0,01	[-8,8;9,6]	0,9981	1998-2008	-1,35	[-10,8;9,2]	0,7687	2001-2008	12,79	[-8,8;39,4] 0,2142	
	Porto Alegre	1996-2006	6,57	[-12,5;29,8]	0,4846	1996-2006	8,87	[-7,6;28,2]	0,2702	-			

RCBP: Registro de Câncer de Base Populacional; AAPC: *Average Annual Percent Change* (Variação Percentual Anual Estimada); IC: Intervalo de Confiança; LLA: Leucemia linfoblástica aguda; LNLA: Leucemia não linfóide aguda; (*) *p*-valor < 0,05.

A tabela 3 e a figura 4 mostram os resultados da análise de tendência das taxas de incidência de leucemia infantil nas diferentes regiões do Brasil, para o período de 1996 a 2010. Foram observados aumentos das taxas de leucemia geral em 8 RCBP brasileiros, entretanto somente João Pessoa apresentou um aumento significativo (AAPC = 20,11%; IC 95%: 3,5;39,4). Uma tendência crescente da incidência também foi observada em Salvador para LNLA (AAPC = 8,68%; IC 95%: 1,0;16,9). Em São Paulo observou-se declínio estatisticamente significativo (AAPC = -4,02%; IC 95%: -6,1;-1,9) entre o período de 1997 e 2010.

Os resultados do teste de correlação entre as taxas de LLA e alguns indicadores socioeconômicos, com a finalidade de verificar a existência de diferenças entre o perfil da incidência de leucemias agudas nos diferentes RCBP, são apresentados na Tabela 4. A mediana das taxas de incidência ajustadas por idade para LLA foi de 44,18 por milhão de crianças (variando de 28,32 a 81,91 por milhão). O IDH apresentou uma mediana de 0,77 (variando de 0,74 a 0,85). O percentual de pobreza foi de 15,3% (variando de 3,5% a 24,1%). O percentual de densidade populacional foi de 24,6% (variando de 13,3% a 50,2%). A razão de analfabetismo foi de 4,1 (variando de 2,22 a 9,66) e a taxa de mortalidade foi de 15,2 por mil crianças (variando de 12,0 a 19,9 por mil crianças). Não existem diferenças quanto ao IDH, os níveis de pobreza regionais, a razão de analfabetismo, a mortalidade infantil e a LLA.

Tabela 4. Correlação entre alguns indicadores socioeconômicos e as taxas de incidência ajustada por idade para LLA. Brasil, 2010

Regiões geográficas	Cidades	TxA	IDH	Pobreza (%) ^a	Densidade populacional (%) ^b	Analfabetismo ^c	Mortalidade até 5 anos de idade ^d
Norte							
	Belém	77,03	0,75	21,4	43,2	3,47	17,2
	Manaus	87,19	0,74	20,6	50,2	4,00	15,2
Nordeste							
	Aracaju	45,39	0,77	20,9	23,0	6,93	16,9
	Fortaleza	63,62	0,75	21,3	31,5	7,30	16,9
	João Pessoa	64,13	0,76	20,1	22,2	8,54	13,2
	Natal	47,55	0,76	19,9	26,8	8,73	15,4
	Recife	59,43	0,77	24,1	25,8	7,44	12,5
	Salvador	44,77	0,76	20,5	27,2	4,12	12,0
	Teresina	56,57	0,75	24,1	28,5	9,66	17,5
Centro-Oeste							
	Campo Grande	56,22	0,78	9,3	20,7	4,16	19,9
	Cuiabá	79,25	0,79	10,7	27,2	4,47	18,7
	Distrito Federal	47,01	0,82	9,4	23,5	3,66	15,8
	Goiânia	94,72	0,80	6,5	15,7	3,46	14,8
Sudeste							
	Belo Horizonte	48,87	0,81	8,8	17,0	2,99	15,1
	Vitória	47,00	0,85	8,4	16,0	3,10	13,3
	São Paulo	48,46	0,81	8,6	32,3	3,30	14,7
Sul							
	Curitiba	91,83	0,82	3,5	13,3	2,22	13,6
	Porto Alegre	78,28	0,81	9,7	19,0	2,34	13,1
Coeficiente de correlação			-0,12474	-0,09293	-0,06092	-0,19505	0,05989
p-valor			0,6100	0,7048	0,8050	0,4237	0,8083

TxA: Taxa de incidência ajustada por idade para LLA; IDH: índice de desenvolvimento humano; ^a Renda familiar *per capita* ≤ R\$ 140,00; ^b Percentual de dois ou mais indivíduos vivendo no mesmo cômodo; ^c Proporção de indivíduos com ≥18 anos de idade que não sabem ler ou escrever; ^d Probabilidade de morte do nascimento até 5 anos de idade por 1.000 crianças.

Fonte: http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/o_atlas/o_atlas/.

5.2 Estudo Caso-coorte

Para esta análise foram identificados 372 casos de leucemias agudas em crianças com idade inferior a 5 anos e nascidas entre 2000 e 2009, de acordo com a distribuição de 12 RCBP. Por falta de informações dos casos nos registros do SINASC, 27% do total de casos (n=100) foram excluídos das análises caso-coorte. A distribuição entre os casos no RCBP de cada localidade e SINASC correspondente é mostrado na Tabela 5. As discordâncias expressivas de casos nos RCBP de Recife, Porto Alegre e Vitória foram superiores as demais localidades analisadas (47,4%, 45,5% e 31,0% respectivamente). No entanto, os testes para avaliar se as características dos casos de leucemias e as variáveis do estudo entre os 272 casos selecionados e os 100 casos excluídos, não apontaram diferenças estatísticas entre os dois grupos. As distribuições das variáveis podem ser observadas na Tabela 6. Entre os incluídos existe um predomínio de LLA (76,1%), crianças brancas (41,5%) com pico de idade entre 1 a 4 anos ao diagnóstico (77,9%).

Tabela 5: Distribuição das perdas por localidade, 2000-2009

RCBP (Período de referência)	Total	Casos com SINASC incluídos no estudo N(%)	Casos sem SINASC excluídos do estudo N(%)
	372	272 (73,1)	100 (26,9)
Aracaju (2000-2009)	16	13 (81,2)	3 (18,8)
Belém (2000-2003)	15	11 (73,3)	4 (26,7)
Belo Horizonte (2000-2005)	26	22 (84,6)	4 (15,4)
Cuiabá (2000-2007)	31	25 (80,6)	6 (19,4)
Curitiba (2000-2008)	70	55 (78,6)	15 (21,4)
Fortaleza (2000-2006)	46	33 (71,7)	13 (28,3)
João Pessoa (2000-2007)	17	15 (88,2)	2 (11,8)
Manaus (2000-2005)	40	29 (72,5)	11 (27,5)
Natal (2000-2005)	9	8 (88,9)	1 (11,1)
Porto Alegre (2000-2006)	22	12 (54,5)	10 (45,5)
Recife (2000-2007)	38	20 (52,6)	18 (47,4)
Vitória (2000-2008)	42	29 (69,0)	13 (31,0)

RCBP: Registro de Câncer Base Populacional; SINASC: Sistema de Nascidos Vivos.

Tabela 6: Características dos casos de leucemias e distribuição das variáveis no estudo, Brasil, 2000-2009

Variáveis	Casos com SINASC (%)	IC 95%	Casos sem SINASC (%)	IC 95%	p-valor
Total de crianças	272	-	100	-	
Sexo					
Masculino	155 (57,0)	(50,9 - 65,9)	44(44,0)	(34,1 - 54,3)	0,4819
Feminino	117 (43,0)	(37,0 - 49,0)	56 (56,0)	(45,7 - 65,9)	
Idade					
< 1 ano	46 (16,9)	(12,6 - 21,9)	20 (20,0)	(12,7 - 29,2)	0,255
1-4 anos	212 (77,9)	(72,5 - 82,7)	77 (77,0)	(67,5 - 84,8)	
5 anos	68 (5,2)	(2,8 - 8,5)	3 (3,0)	(0,6 - 8,5)	
Raça/ Cor					
Branco	113 (41,5)	(35,6 - 47,6)	40 (40,0)	(30,3 - 50,3)	0,1746
Não branco	91 (33,5)	(27,9 - 39,4)	30 (30,0)	(21,2 - 40,0)	
Sem informação	68 (25,0)	(20,0 - 30,6)	30 (30,0)	(21,2 - 40,0)	
Tipo de leucemia					
LLA	207 (76,1)	(70,58 - 81,1)	72 (72,0)	(62,1 - 80,5)	0,1475
LMA	41 (15,1)	(11,0 - 20,0)	20 (20,0)	(16,7 - 29,2)	
LSOE	24 (8,8)	(5,7 - 12,8)	8 (8,0)	(3,5 - 15,2)	

LLA, leucemia linfóide aguda, LMA, leucemia mielóide aguda, LMC, leucemia mielóide crônica, LSOE, leucemia sem outra especificação; IC: Intervalo de confiança.

Foram incluídos, no estudo caso-coorte, 1.360 crianças, sendo 272 casos de leucemias agudas e 1.088 controles. O grupo controle foi selecionado de forma que garantiu a preservação da aleatoriedade para as análises comparativas. Cada um dos subgrupos foi representado de maneira proporcional ao tamanho de cada localidade, de acordo com o tamanho do universo total. A relação de caso-controle foi de 1 caso para 4 controles.

As características sociodemográficas das mães dos casos e dos controles estão apresentadas na Tabela 7. Casos e controles apresentaram, predominantemente, mães não trabalhadoras, que possuíam mais de 4 anos de estudo e não solteiras. Entretanto, vale ressaltar que os casos apresentaram proporção maior de mães que trabalhavam no ramo agropecuário e químico do que os controles (Tabela 7).

Tabela 7: Características sociodemográficas das mães das crianças do estudo, Brasil, 2000-2009

Variáveis	Casos (%)	IC 95%	Controles (%)	IC 95%	p-valor
Total de crianças	272	-	1.088	-	
Idade materna					
< 25 anos	132 (48,5)	(42,5 - 54,6)	557 (51,2)	(48,2 - 54,2)	
25-35 anos	104 (38,2)	(32,4 - 44,3)	419 (38,5)	(35,6 - 41,5)	
>= 35 anos	36 (13,2)	(9,4 - 17,9)	111 (10,2)	(8,5 - 12,2)	
Sem informação	-	-	1 (0,1)	(0,0 - 0,6)	0,4915
Estado civil materno					
Solteira	107 (39,3)	(33,5 - 45,5)	483 (44,4)	(41,4 - 47,4)	
Não solteira	163 (60,0)	(53,8 - 65,8)	583 (53,6)	(50,6 - 56,6)	
Sem informação	2 (0,7)	(0,1 - 2,6)	22 (2,0)	(1,3 - 3,1)	0,0855
Escolaridade materna					
< 4 anos de estudo	25 (9,2)	(6,0 - 13,3)	94 (8,6)	(7,1 - 10,5)	
>= 4 anos de estudo	240 (88,2)	(83,8 - 91,8)	954 (87,7)	(85,6 - 89,6)	
Sem informação	7 (2,6)	(1,0 - 5,2)	40 (3,7)	(2,7 - 5,0)	0,6541
Ocupação materna ^c					
Não trabalhadoras	158 (58,1)	(52,0 - 64,0)	646 (59,4)	(56,4 - 62,3)	
Trabalhadoras do ramo agropecuário, e químico	18 (6,6)	(4,0 - 10,3)	30 (2,8)	(1,9 - 3,9)	
Trabalhadoras sem classificação bem definida (outras)	74 (27,2)	(22,0 - 32,9)	335 (30,8)	(28,1 - 33,6)	
Sem informação	22 (8,1)	(5,1 - 12,0)	77 (7,1)	(5,7 - 8,8)	0,0419

IC: Intervalo de Confiança.

^a Não solteira: inclui casada, união estável, viúva e divorciada/separada.

^b < 4 anos inclui nenhum

Em relação às características gestacionais das mães das crianças (Tabela 8), tanto as mães dos casos como as mães dos controles tiveram acompanhamento pré-natal (60,7% e 58,4%, respectivamente) e as crianças nasceram a termo. Com relação ao local de nascimento, houve uma diferença entre os casos e controles nascidos em ambientes hospitalares. Entretanto, essa diferença pode ter sido influenciada pelo alto percentual de sem informação desta variável dos casos em comparação aos controles. Para o tipo de parto, observa-se que 51% dos casos nasceram de parto cesáreo, enquanto que 55% dos controles nasceram de parto vaginal.

Tabela 8: Características gestacionais das mães das crianças do estudo, Brasil, 2000-2009

Variáveis	Casos (%)	IC 95%	Controles (%)	IC 95%	p-valor
Total de crianças	272	-	1.088	-	
Consultas pré-natais ^a					
<= 3 consultas	26 (9,5)	(6,3 - 13,7)	104 (9,6)	(7,9 - 11,5)	
4 a 6 consultas	74 (27,2)	(22,0 - 32,9)	321 (29,5)	(26,8 - 32,3)	
>= 7 consultas	165 (60,7)	(54,6 - 66,5)	635 (58,4)	(55,3 - 61,3)	
Sem informação	7 (2,6)	(1,0 - 5,2)	28 (2,6)	(1,7 - 3,7)	0,8985
Idade gestacional					
< 37 semanas	255 (93,7)	(90,2 - 96,3)	1013 (93,1)	(91,4 - 94,5)	
>= 37 semanas	13 (4,8)	(2,6 - 8,0)	66 (6,1)	(4,8 - 7,7)	
Sem informação	4 (1,5)	(0,4 - 3,7)	9 (0,8)	(0,4 - 1,6)	0,4556
Local de nascimento ^b					
Hospital	238 (87,5)	(83,0 - 91,2)	1085 (99,7)	(99,1 - 99,9)	
Outro	1 (0,4)	(0,0 - 2,0)	2 (0,2)	(0,0 - 0,7)	
Sem informação	33 (12,1)	(8,5 - 16,6)	1 (0,1)	(0,0 - 0,6)	<0,001
Tipo de parto					
Cesáreo	139 (51,1)	(44,9 - 57,2)	493 (45,3)	(42,3 - 48,3)	
Vaginal	132 (48,5)	(42,5 - 54,6)	594 (54,6)	(51,6 - 57,6)	
Sem informação	1 (0,4)	(0,0 - 2,0)	1 (0,1)	(0,0 - 0,6)	0,1228

IC: Intervalo de Confiança.

^a<= 3 consultas: inclui nenhuma.

^bHospital: refere-se às unidades de saúde; Outro local: refere-se a qualquer outro local que não for estabelecimento hospitalar, inclusive domicílio.

A maioria das crianças do estudo é do sexo masculino, tanto casos como controles, entretanto observa-se uma maior proporção de meninos entre os casos. Entre os casos, a raça/cor branca apresentou frequência maior. Contudo, foi observado maior percentual de sem informação nos controles quando comparado com os casos. Não houve diferenças em ser o primeiro filho ou não entre casos e controles. A maioria dos casos e controles apresentou o índice de APGAR no 5º minuto entre 9 e 10. Também não foram observadas diferenças nos pesos entre casos e controles (Tabela 9). Dos 272 casos, sete apresentaram anomalias ao nascimento (Q35.9 – Fenda palatina, SOE, Q66.1 – Pé torto calcaneovaro, Q79.3 – Gastrosquise, Q89.9 – Anomalia, SOE e Q90.9 – Síndrome de Down) representando 2,6%. Já nos controles, esse percentual foi bem menor, 0,6% das crianças nasceram com alguma anomalia (Q17.9 – Malformação congênita da orelha, SOE, Q27.0 – Artéria umbilical única, Q37.9 – Fenda palatinal unilateral com fenda labial, SOE,

Q54.9 – Hipospádia, SOE, Q89.8 – Outras malformações congênitas especificadas e Q90.9 – Síndrome de Down) .

Tabela 9: Características sociodemográficas e clínicas das crianças do estudo, Brasil, 2000-2009

Variáveis	Casos (%)	IC 95%	Controles (%)	IC 95%	p-valor
Total de crianças	272	-	1.088	-	
Sexo da criança					
Masculino	155 (57,0)	(50,9 - 62,9)	555 (51,0)	(48,0 - 54,0)	
Feminino	117 (43,0)	(37,1 - 49,1)	532 (48,9)	(45,9 - 51,9)	
Sem informação	-	-	1 (0,0)	(0,0 - 0,6)	0,1906
Raça/ cor da criança ^a					
Branca	140 (51,5)	(45,4 - 57,6)	509 (46,8)	(43,8 - 49,8)	
Não branca	125 (46,0)	(39,9 - 52,1)	465 (42,7)	(39,8 - 45,8)	
Sem informação	7 (2,5)	(1,0 - 5,2)	114 (10,5)	(8,7 - 12,5)	0,0002
Ordem de nascimento					
Primeiro	90 (33,1)	(27,5 - 39,0)	363 (33,4)	(30,6 - 36,3)	
Outros	137 (50,4)	(44,3 - 56,5)	521 (47,9)	(44,9 - 50,9)	
Sem informação	45 (16,5)	(12,3 - 21,5)	204 (18,8)	(16,5 - 21,2)	0,6504
APGAR 5º minuto					
0-5	1 (0,4)	(0,0 - 2,0)	11 (1,0)	(0,5 - 1,9)	
6-8	29 (10,7)	(7,2 - 14,9)	107 (9,8)	(8,2 - 11,8)	
9-10	223 (82,0)	(76,9 - 86,4)	938 (86,2)	(84,0 - 88,2)	
Sem informação	19 (6,9)	(4,3 - 10,7)	32 (2,9)	(2,0 - 4,2)	0,0111
Peso ao nascimento					
< 3000 gr	77 (28,3)	(23,0 - 34,1)	324 (29,8)	(27,1 - 32,6)	
3000-3500 gr	108 (39,7)	(33,9 - 45,8)	455 (41,8)	(38,9 - 44,8)	
>= 3500 gr	86 (31,6)	(26,1 - 37,5)	307 (28,2)	(25,6 - 31,0)	
Sem informação	1 (0,4)	(0,0 - 2,0)	2 (0,2)	(0,0 - 0,7)	0,6597
Anomalia ao nascimento					
Presente	7 (2,6)	(1,0 - 5,2)	7 (0,6)	(0,3 - 1,4)	
Ausente	250 (91,9)	(88,0 - 94,9)	1026 (94,3)	(92,7 - 95,6)	
Sem informação	15 (5,5)	(3,1 - 8,9)	55 (5,1)	(3,9 - 6,6)	0,0175

IC: Intervalo de Confiança.

^a Não branca: inclui preta, amarela, parda e indígena.

Os resultados das análises de associação (OR brutas) para todas as leucemias, bem como para LLA e LMA, são descritos na tabela 10. Para todas as leucemias, das variáveis analisadas, escolaridade materna, outro tipo de ocupação que não relacionada à agropecuária, têxtil ou química, e ordem de nascimento não apresentaram associação com o desenvolvimento com a doença. A variável ordem de nascimento apresentou proteção, apesar de não ter sido estatisticamente significativo. O Índice APGAR no 5º minuto também não apresentou associação com o desenvolvimento da leucemia. Crianças que nasceram de mães com idade superior a 30 anos tiveram uma OR bruta = 1,3 ($p = 0,056$) de desenvolver leucemia. A ocupação materna relacionada a atividades agropecuárias, têxteis e químicas mostrou uma OR bruta = 2,45 ($p = 0,004$). Crianças nascidas a termo e pós-termo também apresentaram uma chance maior de desenvolver leucemia com OR = 1,28 ($p = 0,430$), apesar da não significância estatística. O tipo de parto foi outra variável que, apesar da não significância estatística, revelou um maior risco de desenvolver leucemia naquelas crianças nascidas de parto cesáreo (OR = 1,27, $p = 0,080$). Ser do sexo masculino apresentou associação positiva com o desenvolvimento de leucemia (OR = 1,27, $p = 0,080$). Crianças nascidas com peso superior a 3.200 gramas apresentaram uma associação positiva com a leucemia (OR = 1,22, $p = 0,141$), entretanto, não se pode afirmar que exista de fato essa associação. Crianças que nasceram com algum tipo de anomalia congênita apresentaram quatro vezes mais chance de desenvolver a doença do que aquelas crianças que nasceram sem anomalia (OR bruta = 4,10; $p = 0,009$) (Tabela 10).

Para LLA, das variáveis analisadas, outro tipo de ocupação que não relacionada à agropecuária, têxtil ou química, escolaridade materna, idade gestacional, ordem de nascimento, APGAR no 5º minuto e presença de anomalia não apresentaram associação com o desenvolvimento da doença. A idade materna superior a 30 anos apresentou associação com o desenvolvimento da doença (OR = 1,42, $p = 0,034$). A ocupação materna relacionada às atividades agropecuárias, têxteis e químicas também mostrou uma associação positiva com o desenvolvimento de LLA (OR = 2,41, $p = 0,033$). O tipo de parto revelou um maior risco de desenvolver leucemia naquelas crianças nascidas de parto cesáreo (OR = 1,33, $p = 0,063$), apesar de não ser estatisticamente significativo. Ser do sexo masculino também apresentou associação positiva com o desenvolvimento de leucemia (OR =

1,32, $p = 0,069$), apesar da não significância estatística. Crianças nascidas com peso superior a 3.200 gramas também possuem uma maior chance de desenvolver leucemia (OR = 1,32, $p = 0,070$), apesar de não ser estatisticamente significativa (Tabela 10).

Os resultados para LMA foram semelhantes aos resultados para todas as leucemias e LLA. De todas as variáveis analisadas, somente a ocupação materna, principalmente aquela relacionada a atividades agropecuárias, têxteis e químicas, e a presença de anomalia congênita apresentaram associação com o desenvolvimento da LMA. Crianças que nasceram de mães que trabalharam no ramo agropecuário e químico apresentam quase sete vezes mais chance de desenvolver LMA do que os controles (OR = 6,80, $p < 0,001$). Com relação à presença de anomalia congênita, crianças que nasceram com algum tipo de anomalia apresentaram um risco doze vezes maior de desenvolver LMA do que aquelas que nasceram sem anomalias (OR = 12,56, $p < 0,001$) (Tabela 10).

Tabela 10: Fatores materno-infantis associados ao risco de desenvolver leucemia em crianças ≤ 5 anos de idade, OR brutas, Brasil, 2000-2009

Variáveis	Todas as Leucemias				LLA			LMA		
	Controles (%)	Casos (%)	OR bruta (IC 95%)*	p	Casos (%)	OR bruta (IC 95%)*	p	Casos (%)	OR bruta (IC 95%)*	p
	1.088	272	-	-	207	-	-	41	-	-
Idade materna										
< 30 anos	818 (75,2)	189 (69,5)	1		141 (68,1)	1		29 (70,7)	1	
≥ 30 anos	270 (24,8)	83 (30,5)	1,33 (0,99 - 1,78)	0,056	66 (31,9)	1,42 (1,03 - 1,96)	0,034	12 (29,3)	1,25 (0,63 - 2,49)	0,519
Escolaridade materna										
≤3 anos de estudos	94 (9,0)	25 (9,4)	1		16 (8,0)	1		4 (9,8)	1	
≥ 4 anos de estudos	954 (91,0)	240 (90,4)	0,95 (0,60 - 1,50)	0,810	185 (92,0)	1,14 (0,65 - 1,98)	0,644	37 (90,2)	0,91 (0,32 - 2,61)	0,863
Ocupação materna										
Não trabalhadoras	646 (63,9)	158 (63,2)	1		121 (63,7)	1		19 (50,0)	1	
Agro e química	30 (3,0)	18 (7,2)	2,45 (1,33 - 4,51)	0,004	12 (6,3)	2,136 (1,06 - 4,29)	0,033	6 (15,8)	6,80 (2,53 - 18,27)	< 0,001
Outras	335 (33,1)	74 (29,6)	0,90 (0,66 - 1,23)	0,514	57 (30,0)	0,91 (0,65 - 1,28)	0,581	13 (34,2)	1,32 (0,64 - 2,70)	0,449
Gestação										
Pré-termo (≤36 semanas)	66 (6,1)	13 (4,9)	1		8 (3,9)	1		4 (9,8)	1	
A termo e pós termo (≥ 37 semanas)	1013 (93,9)	255 (95,1)	1,28 (0,70 - 2,35)	0,430	195 (96,1)	1,59 (0,75 - 3,36)	0,227	37 (90,2)	0,60 (0,21 - 1,74)	0,350
Tipo de parto										
Vaginal	594 (54,6)	132 (48,7)	1		98 (47,6)	1		20 (48,8)	1	
Cesáreo	493 (45,4)	139 (51,3)	1,27 (0,97 - 1,66)	0,080	108 (52,4)	1,33 (0,98 - 1,79)	0,063	21 (51,2)	1,26 (0,68 - 2,36)	0,460
Ordem de nascimento										
Não primeiro	521 (58,9)	137 (60,4)	1		105 (60,0)	1		21 (65,6)	1	
Primeiro	363 (41,1)	90 (39,6)	0,94 (0,7 - 1,27)	0,699	70 (40,0)	0,96 (0,69 - 1,33)	0,794	11 (34,4)	0,75 (0,36 - 1,58)	0,451
Sexo da criança										
Feminino	532 (48,9)	117 (43,0)	1		87 (42,0)	1		19 (46,3)	1	
Masculino	555 (51,1)	155 (57,0)	1,27 (0,97 - 1,66)	0,080	120 (58,0)	1,32 (0,98 - 1,79)	0,069	22 (53,7)	1,11 (0,59 - 2,07)	0,744
Peso ao nascimento										
< 3.200 gr	507 (46,7)	113 (41,7)	1		82 (39,8)	1		18 (43,9)	1	
≥ 3.200 gr	579 (53,3)	158 (58,3)	1,22 (0,93 - 1,60)	0,141	124 (60,2)	1,32 (0,98 - 1,79)	0,070	23 (56,1)	1,12 (0,60 - 2,10)	0,726
Anomalia										
Ausente	1026 (99,3)	250 (97,3)	1		192 (98,5)	1		35 (92,1)	1	
Presente	7 (0,7)	7 (2,7)	4,10 (1,42 - 11,81)	0,009	3 (1,5)	2,29 (0,59 - 8,93)	0,233	3 (7,9)	12,56 (3,12 - 50,63)	< 0,001
APGAR 5º minuto										
> 8	938 (88,8)	223 (88,1)	1		170 (89,0)	1		33 (86,8)	1	
≤8	118 (11,2)	30 (11,9)	1,07 (0,70 - 1,64)	0,758	21 (11,0)	0,98 (0,60 - 1,61)	0,942	5 (13,2)	1,20 (0,46 - 3,14)	0,704

Foram excluídos os valores para a categoria sem informação, com isso os totais para cada variável podem variar.

O valor de *p* estatisticamente significativo está representado em negrito.

* OR – Odds Ratio; IC - Intervalo de Confiança.

Antes de realizar o ajuste do modelo, avaliou-se a existência de colinearidade entre as variáveis, por meio da matriz de correlação dos coeficientes. Como este efeito não foi observado, o cálculo das OR ajustadas, pela regressão logística, foi realizado pela metodologia *stepwise*, independente do nível de significância.

Para todas as leucemias, o padrão de associação entre as variáveis analisadas neste estudo e o risco de desenvolver leucemia se manteve, entretanto somente a variável anomalia congênita apresentou associação com o desenvolvimento da leucemia (OR = 3,74, $p = 0,037$) (Tabela 11).

Para as LLA, perfil da associação entre as variáveis incluídas neste estudo e o risco de desenvolver a LLA também se manteve, entretanto nenhuma variável apresentou nível de significância abaixo de 0,05 (Tabela 11).

Já para as LMA, a relação entre as variáveis e a doença também apresentou o mesmo perfil. As variáveis “Ocupação materna relacionada a atividades agropecuárias, têxteis e químicas” e “presença de anomalia” mantiveram a associação com o desenvolvimento de LMA, mesmo após o ajuste, mantendo os valores de p estatisticamente significativos (OR = 6,04, $p = 0,004$; OR = 11,97, $p = 0,007$, respectivamente) (Tabela 11). Tal fato, fez com que fosse gerado um novo ajuste contendo somente essas variáveis. Os resultados mostraram que as duas variáveis se mantiveram com associação positiva. A ocupação materna relacionada a atividades agropecuárias, têxteis e químicas apresentou uma OR = 8,22 (IC 95%: 2,99 – 22,58, $p = < 0,001$). A presença de anomalia apresentou uma OR = 15,15 (IC 95%: 3,70 – 62,10, $p = < 0,001$). Após o ajuste, essas duas variáveis mostraram-se associadas ao risco de desenvolver LMA.

Tabela 11: Fatores associados ao risco de desenvolver LLA em crianças ≤ 5 anos de idade, OR ajustadas, Brasil, 2000-2009

Variáveis	Todas as Leucemias				LLA			LMA		
	Controles (%)	Casos (%)	OR ajustada (IC 95%)*	p	Casos (%)	OR ajustada (IC 95%)*	p	Casos (%)	OR ajustada (IC 95%)*	p
	1.088	272	-	-	207	-	-	41	-	-
Idade materna										
< 30 anos	818 (75,2)	189 (69,5)	1		141 (68,1)	1		29 (70,7)	1	
≥ 30 anos	270 (24,8)	83 (30,5)	1,25 (0,85 - 1,83)	0,260	66 (31,9)	1,33 (0,87 - 2,05)	0,191	12 (29,3)	0,82 (0,32 - 2,08)	0,672
Escolaridade materna										
≤3 anos de estudos	94 (9,0)	25 (9,4)	1		16 (8,0)	1		4 (9,8)	1	
≥ 4 anos de estudos	954 (91,0)	240 (90,4)	1,06 (0,56 - 1,98)	0,860	185 (92,0)	1,40 (0,64 - 3,07)	0,394	37 (90,2)	1,05 (0,23 - 4,80)	0,946
Ocupação materna										
Não trabalhadoras	646 (63,9)	158 (63,2)	1		121 (63,7)	1		19 (50,0)	1	
Agro e química	30 (3,0)	18 (7,2)	1,76 (0,851 - 3,64)	0,128	12 (6,3)	1,41 (0,61 - 3,27)	0,421	6 (15,8)	6,04 (1,77 - 2,66)	0,004
Outras	335 (33,1)	74 (29,6)	0,78 (0,54 - 1,14)	0,202	57 (30,0)	0,73 (0,48 - 1,11)	0,146	13 (34,2)	1,40 (0,58 - 3,41)	0,455
Gestação										
Pré-termo (≤36 semanas)	66 (6,1)	13 (4,9)	1		8 (3,9)	1		4 (9,8)	1	
A termo e pós termo (≥ 37 semanas)	1013 (93,9)	255 (95,1)	1,03 (0,51 - 2,06)	0,941	195 (96,1)	1,09 (0,48 - 2,46)	0,835	37 (90,2)	0,61 (0,15 - 2,48)	0,487
Tipo de parto										
Vaginal	594 (54,6)	132 (48,7)	1		98 (47,6)	1		20 (48,8)	1	
Cesáreo	493 (45,4)	139 (51,3)	1,28 (0,91 - 1,80)	0,161	108 (52,4)	1,39 (0,95 - 2,05)	0,090	21 (51,2)	1,04 (0,46 - 2,36)	0,927
Ordem de nascimento										
Não primeiro	521 (58,9)	137 (60,4)	1		105 (60,0)	1		21 (65,6)	1	
Primeiro	363 (41,1)	90 (39,6)	0,96 (0,68 - 1,37)	0,843	70 (40,0)	0,96 (0,65 - 1,42)	0,837	11 (34,4)	0,66 (0,28 - 1,54)	0,333
Sexo da criança										
Feminino	532 (48,9)	117 (43,0)	1		87 (42,0)	1		19 (46,3)	1	
Masculino	555 (51,1)	155 (57,0)	1,04 (0,75 - 1,44)	0,801	120 (58,0)	1,12 (0,77 - 1,61)	0,556	22 (53,7)	0,88 (0,41 - 1,92)	0,755
Peso ao nascimento										
< 3.200 gr	507 (46,7)	113 (41,7)	1		82 (39,8)	1		18 (43,9)	1	
≥ 3.200 gr	579 (53,3)	158 (58,3)	1,17 (0,84 - 1,65)	0,351	124 (60,2)	1,21 (0,83 - 1,77)	0,325	23 (56,1)	1,30 (0,57 - 2,95)	0,530
Anomalia										
Ausente	1026 (99,3)	250 (97,3)	1		192 (98,5)	1		35 (92,1)	1	
Presente	7 (0,7)	7 (2,7)	3,74 (1,08 - 12,90)	0,037	3 (1,5)	2,07 (0,40 - 10,76)	0,385	3 (7,9)	11,97 (1,96 - 73,10)	0,007
APGAR 5º minuto										
> 8	938 (88,8)	223 (88,1)	1		170 (89,0)	1		33 (86,8)	1	
≤8	118 (11,2)	30 (11,9)	0,97 (0,58 - 1,64)	0,921	21 (11,0)	0,96 (0,53 - 1,74)	0,904	5 (13,2)	0,87 (0,24 - 3,09)	0,827

Foram excluídos os valores para a categoria sem informação, com isso os totais para cada variável podem variar.

LLA – Leucemia linfoblástica aguda

O valor de *p* estatisticamente significativo está representado em negrito.

* OR – Odds Ratio; IC - Intervalo de Confiança.

6 DISCUSSÃO

6.1 Análise do Perfil da Incidência e Tendência

Os RCBP são centros sistematizados que tem por objetivo coletar, armazenar e analisar as informações de todos os casos novos de câncer, a fim de produzir estatísticas confiáveis dessas ocorrências. Oferecem também uma estrutura organizada para estabelecer e controlar o impacto que o câncer apresenta na comunidade a que o registro atende. Devem coletar informações de todos os casos novos de câncer identificados dentro de uma população específica, sob um dado período de tempo (INCA, 2012). Isso implica que o registro vai operar dentro de uma área geográfica definida, sendo capaz de distinguir quais são os residentes dessa área e aqueles estranhos a ela. Além disso, tem informação suficiente sobre cada caso, evitando o registro duplo, e tendo acesso a um número adequado de fontes dentro da área de cobertura (JENSEN *et al.*, 1995). Desta forma, as informações obtidas são excelentes para testar hipóteses geradas em epidemiologia observacional.

Com a melhoria significativa, na última década, do acesso e dos cuidados de saúde com relação aos cuidados básicos e ao câncer infantil, observa-se um aumento da qualidade dos dados e continuidade dos RCBP como instrumento de vigilância de câncer nos países em desenvolvimento (MAGRATH *et al.*, 2013).

Em um estudo prévio, utilizando as informações de base populacional, nós demonstramos as diferenças nas taxas de incidência entre as regiões geográficas brasileiras no que se refere às leucemias pediátricas (≤ 19 anos de idade). Nesse estudo, Goiânia apresentou a maior taxa de incidência para leucemia (67,51 por milhão de crianças) enquanto que a menor foi em Salvador (21,36 por milhão de crianças). Entretanto, esses resultados preliminares requerem outras análises para a melhor compreensão dessas diferenças reportadas na primeira análise. Os primeiros resultados foram gerados a partir das análises em tumores pediátricos de uma forma global (DE CAMARGO *et al.*, 2009). Na análise mais direcionada para as leucemias agudas, os resultados confirmaram que as taxas de incidência de leucemia infantil são superiores em Manaus, Cuiabá, e Goiânia (76,80; 71,00; 70,00 por milhão de crianças, respectivamente) (REIS *et al.*, 2011).

Estudos epidemiológicos, baseados em evidências, demonstraram que as leucemias na primeira infância (criança até 5 anos de idade) estão associadas às alterações somáticas específicas que ocorrem durante a vida intrauterina (GALE *et al.*, 1997; GREAVES; WIEMELS, 2003). Além destas evidências biológicas, existem hipóteses de que os efeitos de substâncias que danificam as estruturas genômicas durante as gestações podem ser consequência de exposições ambientais (FERREIRA *et al.*, 2013; MCBRIDE, 1998). Com estes argumentos, nós desenhamos este estudo de forma a rever estas diferenças regionais na incidência de leucemias agudas, focando na leucemia da primeira infância. Inicialmente realizamos uma análise descritiva onde reavaliamos a incidência e a tendência ao longo de uma década no Brasil. Em seguida, testamos, através de um estudo caso-controle, quais as possíveis associações de risco, como as características ao nascimento, poderiam ser elementos importantes na história natural da leucemia na primeira infância.

De acordo com a literatura internacional, observamos que a incidência de leucemia, de um modo geral, é maior no sexo masculino do que no sexo feminino, com ressalva para as leucemias que ocorrem em lactentes. Nas análises do Programa de Epidemiologia e Vigilância dos Estados Unidos (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program – SEER*) em lactentes, as taxas de leucemia foram duas vezes mais elevadas nos meninos do que nas meninas (ROSS *et al.*, 1994; 1997). Em relação aos subtipos (LLA e LNLA) nossos resultados mostram que a incidência de leucemias em lactentes possuem magnitude semelhante em relação ao sexo.

As análises em relação às taxas de LNLA nos RCBP brasileiros demonstraram um pico de LNLA em lactentes, igualmente ao descrito pela literatura (FELIX; LANGE, 1999; ROSS *et al.*, 1994). Entretanto, a mediana da razão de LLA e LNLA foi 3:1, enquanto que as informações disponíveis no SEER mostram uma razão de oito vezes (HOWLADER *et al.* 2014).

Existe ainda uma questão controversa entre estudos sobre a categoria denominada como lactente. Para estudos europeus referentes às LNLA a definição de leucemia de lactente está associada às crianças com idade inferior a 24 meses. Desta forma, considerando como lactentes (0 a 23 meses), os nossos resultados com relação à razão de LLA e LNLA são semelhantes aos encontrados no registro

de Piemonte, na Itália (LLA/LNLA = 1,00), enquanto as informações do SEER são de 2,00 (DALMASSO *et al.*, 2005).

Em uma recente publicação da IARC (CI5-X), as taxas de incidência para leucemia infantil (0 a 4 anos de idade) apresentaram uma grande variação com relação ao sexo no Chile, Argentina, Equador, Martinica e Jamaica, com a mediana das taxas de incidência de 40,65 por milhão nos meninos e 42,06 por milhão nas meninas (FORMAN *et al.*, 2013). Essas informações mostram que a razão de masculinidade parece ser diferente em países da América do Sul e Central, incluindo o Brasil, do que em outros países orientais. Entretanto, ainda não estão claros os motivos para essas diferenças (BHOPAL; MANN; PEARCE, 2012). Culturalmente, não existe discriminação entre meninos e meninas quanto às oportunidades no Brasil. Dessa forma, acreditamos que essas diferenças não refletem aspectos culturais ou religiosos. Em um estudo recente do tipo caso-controle, algumas associações específicas relacionadas ao gênero foram observadas em relação à susceptibilidade genética para *CYP3A4*1B* e *CYP3A5*1*, além de variantes genéticas do gene *SULT1*, genes esses que são cruciais no processo do metabolismo do estrogênio (LOPES *et al.*, 2015; PACIFICI, 2005; THANGAVEL; BOOPATHI; SHAPIRO, 2011). Diante desta evidencia, embora nosso estudo não fosse desenhado com análises de susceptibilidade genética, pode-se especular que a presença de determinadas variantes no sistema de genes xenobióticos (p.ex. *CYP*) estaria envolvida nas associações de risco específicas para gênero em algumas configurações de leucemia de infância. Existem, claramente, diferenças na frequência da leucemia infantil com relação à idade e ao gênero em todo o mundo, onde meninos são mais afetados do que meninas (HJALGRIM *et al.*, 2003; MORENO *et al.*, 2013; PÉREZ-SALDIVAR *et al.*, 2011).

A incidência específica por idade para LLA de células precursoras B mostra que existe um pico na faixa etária de 2 a 5 anos de idade. Os países com maiores níveis de desenvolvimento apresentam esse pico etário bem marcado (2-3 anos). Já os países ainda em desenvolvimento apresentam esse pico deslocado para a direita (incluindo 6 anos). Este perfil nos induz a interpretar, tal fato como as hipóteses Kinlen-Greaves, que ocorre com base no atraso da exposição a infecções, como o risco de desenvolvimento de LLA de células B precursora (LLA-BCP). Os relatos sobre exposições a fatores ambientais, como as infecções comuns (virais) que, em

situações especiais (mistura rural-urbana) de crescimento populacional e isolamento imunológico, geraram as hipóteses de Kinlen-Greaves. Esta hipótese, sobre o papel das infecções na etiopatogenese das leucemias na primeira infância, foi pouco testada em países em desenvolvimento. Um estudo brasileiro que se assemelha aos trabalhos ingleses (GREAVES, 2002; KINLEN; DOLL, 2004) foi realizado por Cordoba (2005) avaliando, nos registros de óbitos em crianças no Distrito Federal, a ocorrência de óbitos por leucemias, a ocorrência de infecções com variação sazonal e o período migratório da construção de Brasília (CORDOBA, 2005). Nesse estudo, o autor utilizou as informações do censo do IBGE, as informações climáticas fornecidas pelo Instituto Nacional de Meteorologia (Inmet) e as informações do registro de mortalidade.

Recentemente, ainda explorando as diferenças de incidência de leucemias na primeira infância, Schmiegelow propôs uma hipótese, baseado na biologia das células linfoides com sensibilidade a ação de glicocorticoides que ocorre ao longo de infecções repetitivas, para tentar explicar essas diferenças entre países desenvolvidos e em desenvolvimento. O efeito protetor em países menos desenvolvidos pode ser explicado pela redução de leucemias quando existem mudanças qualitativas e quantitativas no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal relacionadas às infecções da primeira infância (GREAVES, WIEMELS, 2003; SCHMIEGELOW *et al.*, 2008). Estudos em populações geneticamente mais homogêneas também demonstraram que, aliado à higienização, polimorfismos no sistema HLA antigênico desempenham um papel importante na leucemogênese (TAYLOR *et al.*, 2002).

Grandes estudos de base populacional investigaram associações entre indicadores socioeconômicos como aproximações para testar a hipótese de atraso na exposição a infecções virais e a diminuição no risco de LLA (MARCOTTE *et al.*, 2014; URAYAMA *et al.*, 2011). O presente estudo avaliou alguns indicadores socioeconômicos das cidades selecionadas com a finalidade de tentar especular alguma resposta para as diferenças na distribuição das taxas de incidência da leucemia infantil. No entanto, como as cidades selecionadas correspondem às capitais, os indicadores foram muito semelhantes entre si. Possivelmente, os resultados dos testes de comparações entre LLA e SES com resultado impreciso podem ser consequência do formato de avaliação do SES. Uma observação

interessante nos nossos estudos é que o padrão atual da taxa de incidência média brasileira em leucemia infantil entre crianças <5 anos de idade inclui aqueles normalmente observados nos países desenvolvidos. Um estudo ecológico realizado em São Paulo avaliou a ocorrência de leucemia e níveis socioeconômicos através do índice de exclusão social (IES) (RIBEIRO; BUFLER; METAYER, 2008). As crianças foram avaliadas de acordo com indicadores de pobreza, educação e violência (CAMPOS *et al.*, 2003). Os níveis de exclusão social atribuído à população de base demonstrou ser um bom marcador preditivo para o SES. Crianças que residiam em locais com baixo IES apresentaram menor risco de LLA quando comparadas com as crianças que residiam em locais de maior IES (RIBEIRO; BUFLER; METAYER, 2008).

O presente estudo demonstrou que as taxas de incidência em leucemias na infância vêm aumentando desde os últimos 15 anos nas regiões brasileiras. As tendências de incidência de leucemia infantil têm resultados controversos, apesar de ter um sutil aumento observado em alguns países (BAADE *et al.*, 2010; DALMASSO *et al.*, 2005; HAGOPIAN *et al.*, 2010; LINABERY; ROSS, 2008; PETRIDOU *et al.*, 2013). A presente análise indicou um aumento global da leucemia infantil nas cidades localizadas nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. Observou-se um aumento significativo em João Pessoa (AAPC 20,11% $p=0,0226$) para a leucemia em geral e Salvador (AAPC 8,68% $p=0,0305$) para o subtipo LNLA. Esta tendência pode ser interpretada como consequência da melhora no atendimento a criança com câncer, do reconhecimento da leucemia como agravo da primeira infância e da melhoria nos sistemas de informação e registros de câncer.

Um achado importante foi a diminuição de LA no RCBP de São Paulo e no RCBP de Vitória. Nossa interpretação para o declínio observado leva em consideração a reorganização do sistema de saúde e o atendimento em oncologia que foram criados para permitir melhores tratamentos oncológicos regionais e evitar a migração de pacientes de centros rurais para centros urbanos na região sudeste. Entretanto, deve-se ter cautela na interpretação dessas informações e, considerar também, que ocorreu grande melhoria nos procedimentos de diagnóstico e na qualidade da coleta de dados. Os registros de câncer melhoraram significativamente nos últimos quinze anos devido às várias ações de supervisão e assessoria técnica local. Nas últimas duas décadas, o Ministério da Saúde do Brasil vem melhorando

progressivamente a qualidade das informações sobre câncer em todo o país. Vinte e cinco RCBP foram implementados e atualmente 14 RCBP têm informações com pelo menos 8 anos de informação. Essa evidência de melhoria pode ser observada com a inclusão de RCBP brasileiros nas publicações da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer – IARC (CURADO *et al.*, 2007; FORMAN *et al.*, 2013; PARKIN *et al.*, 2002).

As altas taxas de incidência de leucemia infantil observadas em Goiânia, Curitiba e Manaus merecem uma atenção especial, uma vez que a principal atividade econômica dessas localidades é baseada no agronegócio. Tal fato pode ser considerado uma variável de aproximação para a exposição ambiental/atividade ocupacional dos pais destas crianças e merece que outros estudos ecológicos e de associação de risco sejam realizados. O processo de industrialização produz novos riscos ambientais, tais como produtos químicos, metais e poeira. Além disso, induz mudanças no estilo de vida de toda uma população. Atualmente a grande participação das mulheres na força de trabalho também pode ser considerada uma atividade plausível à exposição transplacentária-fetal. A este respeito, já existe uma compreensão biológica ocorrência da leucemogênese durante a vida intrauterina, apesar das causas dessas alterações somáticas ainda não serem bem estabelecidas (ALEXANDER *et al.*, 2001; MAIA *et al.*, 2003; MORI *et al.*, 2002; ROSS *et al.*, 1994).

Vale ressaltar que existem algumas limitações neste estudo, e que seus resultados devem ser olhados com cautela. A tentativa de se correlacionar as taxas de incidência com o SES provavelmente foi afetada por conter informações apenas das capitais e de forma global. Outra limitação importante é que existem diferenças entre o número de casos de alguns RCBP. No entanto, é importante destacar que o presente estudo é o primeiro a abordar uma análise de incidência e tendência em leucemia na primeira infância. Apesar das limitações já descritas, os padrões do perfil e de tendência seguem os descritos na literatura, bem como são úteis, principalmente, para direcionar estudos ecológicos e etiológicos futuros. Em conclusão, ao primeiro objetivo deste estudo, os resultados demonstram que as diferenças nas taxas de incidência de LA entre as regiões brasileiras não foram decorrentes de uma possível baixa cobertura dos RCBP.

6.2 Estudo Caso-coorte

O conceito de causalidade estabelecido há muito tempo continua sendo base para testar hipóteses científicas. Isto é, particularmente, verdadeiro em saúde coletiva e ciências sociais. Para agravos na área da saúde, alguns modelos foram propostos, como, por exemplo, tabagismo e câncer de pulmão. Para as leucemias, um modelo de causalidade deverá levar em consideração que as leucemias são de vários subtipos biológicos, idade-dependente e patogênese multifatorial.

Estudos de coorte são importantes para avaliação de efeito relacionado a uma determinada exposição. Para doenças raras, como as leucemias agudas infantis, um estudo de coorte torna-se muito difícil de ser realizado. Com isso, estudo de caso-controle é uma ótima opção alternativa. No entanto, se uma exposição for rara, um estudo caso-controle clássico pode ser pouco eficiente. Uma alternativa metodológica é aliar um estudo caso-controle a uma coorte. Para testar as possíveis associações de risco que determinam as diferenças de incidência regionais no Brasil, nós escolhemos um modelo de estudo tipo caso-coorte cujas fontes de informação são bases secundárias populacionais (RCBP e SINASC).

Por definição, um estudo caso-coorte é um estudo caso-controle no qual a fonte populacional é uma coorte e, dentro da amostra, cada indivíduo tem a mesma chance de ser incluído no estudo como controle, não importando se esse indivíduo desenvolverá a doença em questão no futuro (ROTHMAN; GREELAND; LASH, 2008). Para a escolha de tal modelo, a fonte de informação do SINASC é o ideal, pois coleta todas as variáveis dos nascidos vivos testadas nos modelos (características da criança ao nascer e características das mães durante a gestação e no momento do parto).

Em 1990, o Ministério da Saúde implantou o SINASC com o objetivo de reunir e fornecer informações epidemiológicas referentes aos nascimentos informados em todo território nacional para todas as instâncias do sistema de saúde. Anteriormente no Brasil, o Registro Civil constituía a principal fonte de informação para o conhecimento da frequência e características dos nascimentos vivos. As informações, muitas vezes, apresentavam omissão nos números, além de muitos nascimentos terem seus registros atrasados. Esses fatores contribuíam para o não conhecimento real de nascidos vivos a cada ano no Brasil (MELLO JORGE *et al.*,

1993; MELLO JORGE; LAURENTI; GOTLIEB, 2007). A implantação do SINASC ocorreu de forma lenta e gradual em todas as Unidades da Federação. Em 1999, passou a ser utilizada, em todo território nacional, uma nova versão do SINASC, para a qual foi desenhada uma nova DN (FUNASA, 2001). A partir do ano 2000, a coleta de dados, o fluxo e a periodicidade do envio das informações sobre os nascidos vivos para o nível central foram regulamentados por meio da Portaria nº 475 do MS (MELLO JORGE; LAURENTI; GOTLIEB, 2007).

O estudo realizado por Pedrazza fez uma análise crítica da literatura com relação à qualidade do SINASC. A maioria dos estudos apresentou resultados de cobertura superior a 90%, indicando assim a viabilidade para utilização do banco de dados para outros estudos. As variáveis sobre escolaridade e instrução materna, paridade e número de consultas pré-natal demonstraram inconsistências. A variável paridade apresentou maior incompletude (PEDRAZZA, 2012). Em nosso estudo, o percentual de sem informação da variável escolaridade e da variável de número de consultas pré-natais foi baixo, sendo aproximadamente 3% de todos os indivíduos do estudo.

As principais fontes de informações sobre casos de câncer geralmente são hospitais ou centros de oncologia, porém podem envolver também clínicas particulares, laboratórios, hospitais de apoio, empresas de seguro saúde, programas de rastreamento e arquivos centralizados. O uso de todas essas fontes vai assegurar a cobertura, de modo que poucos casos deixem de ser registrados (INCA, 2010, 2012; JENSEN *et al.*, 1995). Contar com as informações provenientes dos RCBP para o delineamento de estudos epidemiológicos assegura o conhecimento total dos casos de câncer de uma determinada população. Tanto em âmbito nacional como em comunidades, os registros de câncer são fundamentais para a pesquisa sobre a natureza e a causa do câncer; para o planejamento de recursos para a saúde pública e programas de controle do câncer; e para a aferição da eficácia destes últimos. O RCBP é desta forma parte de um sistema de informação em saúde (JENSEN *et al.*, 1995).

A tentativa de se conhecer e de se ter respostas sobre as associações de risco na etiologia da leucemia infantil faz com que as características ao nascimento da criança com leucemia e as gestacionais das suas mães sejam objetos de estudo. Um estudo conduzido por Podvin e colaboradores (2006), utilizando também bases

de dados secundárias, avaliou as características maternas ao nascimento de crianças diagnosticadas com o desenvolvimento de leucemia no estado de Washington, nos EUA. Seus resultados mostraram que a idade materna superior a 35 anos teve uma associação positiva (OR = 1,5), além do alto peso (≥ 4.000 gr), presença de icterícia e Síndrome de Down (PODVIN *et al.*, 2006). Ainda nos EUA, outro estudo conduzido com informações populacionais, demonstrou um discreto aumento no risco de desenvolver LLA em crianças nascidas de mães com idade superior a 35 anos (OR = 1,25, IC 95%: 1,04-1,52). Entretanto, essa associação perdeu significância quando a variável foi ajustada com outros fatores como a raça/cor da criança, educação parental e assistência pré-natal (REYNOLDS; BEHREN; ELKIN, 2002). No nosso estudo, observamos uma associação de risco para todas as leucemias (OR bruta = 1,33; IC 95%: 0,99-1,78) e para LLA (OR bruta = 1,42; IC 95%: 1,03-1,96). Entretanto, após o ajuste, essas associações perderam a significância.

O alto peso ao nascimento é de forma consensual, nos resultados na literatura, um fator de risco para o desenvolvimento de leucemia na infância (CAUGHEY; MICHELS, 2009; HJALGRIM *et al.*, 2003, 2004; KOIFMAN; POMBO-DE-OLIVEIRA, 2008; OKSUZYAN *et al.*, 2012; REYNOLDS; BEHREN; ELKIN, 2002; ROMAN *et al.*, 2013; SMITH *et al.*, 2009; WESTERGAARD *et al.*, 1997). Para consolidar os resultados anteriormente descritos, um recente estudo do tipo caso-controle com base populacional analisou 40.000 casos de leucemias nos EUA. Os resultados mostraram que o risco entre o peso ao nascimento e a leucemia infantil aumenta linearmente a cada 500 gr (OR = 1,1) (O'NEIL *et al.*, 2015). Além desse, o Estudo de Coorte Internacional para o Câncer Infantil (*International Childhood Cancer Cohort Consortium–I4C*) também publicou recentemente a existência de um maior risco para o desenvolvimento da leucemia na infância para as crianças que nascem com peso acima de 4,000 gr (PALTIEL *et al.*, 2015).

No presente estudo observamos associação de risco, entre peso (≥ 3.200 gr) ao nascimento pra todas as leucemias (OR bruta = 1,22; IC 95%: 0,93-1,60) e LLA (OR bruta = 1,32; IC 95%: 0,98-1,79). Pedreira e colaboradores (2011) avaliou peso ao nascimento de acordo com idade gestacional. As crianças brasileiras nascem com peso inferior quando comparadas às crianças de países desenvolvidos. As crianças nascidas a termo (idade gestacional de 38 semanas) nascem com,

aproximadamente, 3.200 gr (PEDREIRA *et al.*, 2011). Cerca de 20 milhões de crianças nascem com baixo peso em todo o mundo (WHO, 2012).

É importante ressaltar que o peso *per si* pode não ser o fator de risco principal. O grupo do *Childhood Leukemia International Consortium* (CLIC) investigou as associações entre o crescimento fetal com o peso gestacional e o risco de desenvolver LLA. As evidências mostraram que o crescimento fetal acelerado está associado com um aumento no risco de desenvolver LLA. Essa evidência se substancia nos mecanismos de estruturação do crescimento pelos genes da família *IGF* (MILNE *et al.*, 2013).

A América do Sul, em particular, possui as mais altas taxas de crianças nascidas prematuramente e de baixo peso (WOODHOUSE *et al.*, 2014). O peso gestacional tem dependência direta da idade gestacional, principalmente em relação se o parto ocorre de forma natural ou se é previamente marcado de forma cirúrgica (cesáreo). Informações provenientes do SINASC demonstram que o baixo peso ao nascimento parece não ter correlação direta com o tipo de parto, porém existe uma tendência sugestiva de baixo peso com cesárea (SILVA *et al.*, 2010). Kaye e colaboradores (1991) identificaram um aumento de 42% no risco de desenvolver LLA em crianças menores de 18 anos de idade do estado de Minnesota, nos EUA, diagnosticadas no período de 1969 a 1988 nascidas de parto cesáreo (KAYE *et al.*, 1991). Um recente estudo mostrou uma associação positiva entre o desenvolvimento de LLA na primeira infância e o tipo de parto cesáreo (OR = 1,44; IC 95%: 1,0-2,06) em crianças Californianas (FRANCIS *et al.*, 2014). Em nosso estudo também observamos um risco de desenvolver leucemia em crianças que nasceram de parto cesáreo (OR bruta = 1,27; IC 95%: 0,97-1,66; OR ajustada = 1,28; IC 95%: 0,91-1,80). Para as LLA, foi observado um perfil semelhante sugerindo uma associação positiva entre o tipo de parto cesáreo e a LLA (OR bruta = 1,33 IC 95%: 0,98-1,79; OR ajustada = 1,39; IC 95%: 0,95-2,05). Já para as LMA, não podemos observar um aumento no risco (OR bruta = 1,26; IC 95%: 0,68-2,36; OR ajustada = 1,04; IC 95%: 0,46-2,36). As exposições microbianas ocorridas durante o parto vaginal, em grande parte, podem ser responsáveis pelas diferenças na composição da microflora intestinal dos primeiros 12 meses de vida da criança. Este período é conhecido como crítico para o desenvolvimento imunitário adaptativo. Alguns estudos apontam para um papel de colonização microbiana diferencial em doenças autoimunes e

outras doenças crônicas (CARDWELL *et al.*, 2008; HOOPER; LITTMAN; MACPHERSON, 2012; KOPLIN *et al.*, 2008). Diante disso, as hipóteses de Greaves, Kinlen e Smith, de que um atraso a infecções poderia resultar em um elevado risco de leucemia infantil, têm sido objeto em estudos para investigar uma possível associação entre o tipo de parto e o desenvolvimento de leucemia aguda na infância (FRANCIS *et al.*, 2014; KAYE *et al.*, 1991).

Um indicativo de que fatores causais ocorridos na vida intrauterina ou no início da vida neonatal é o fato da leucemia ser o tipo de câncer que mais acomete criança até os 5 anos de idade. Entretanto, poucos fatores de risco foram identificados. O índice APGAR no 5º minuto tem sido estudado como uma medida preditiva, associada ao comprometimento do sistema imune, para o desenvolvimento de doenças ao longo da vida, incluindo o câncer infantil de um modo geral. Crianças que tiveram o índice APGAR no 5º minuto entre 0-5 tiveram um risco aumentado em 46% de desenvolver algum tipo de câncer antes dos 14 anos de idade, comparadas com as crianças que tiveram nota 9-10. Entretanto, para as leucemias, parece que o índice APGAR no 5º minuto não possui relação de risco (LI *et al.*, 2012). Em nosso estudo também não observamos uma associação de risco entre o índice APGAR no 5º minuto e o desenvolvimento de leucemia na primeira infância.

Outro importante marcador de risco para o desenvolvimento de LA é a presença de anomalias genéticas. Muitas alterações genéticas ligadas à LA são diretamente relacionadas a algumas síndromes (Down, Neurofibromatose, Ataxia telengectasia). Vários estudos já descreveram que existe uma forte associação de risco entre anomalias congênitas e o desenvolvimento de leucemia na infância (AGHA *et al.*, 2005; ALTMANN; HALLIDAY; GILES, 1998; CAROZZA *et al.*, 2012; JOHNSON *et al.*, 2008; RANKIN *et al.*, 2008; RUDANT *et al.*, 2013). Altmann e colaboradores (1998) mostraram uma forte associação entre o desenvolvimento de leucemia na infância e Síndrome de Down (OR = 64,2; $p < 0,001$). Quando analisada separadamente, o risco para LLA permanece alto (OR = 23,9; $p < 0,001$). Para as LNLA, foi observada uma OR = 20,3 ($p = 0,01$) associada a anomalias não Down. (ALTMANN; HALLIDAY; GILES, 1998). Agha e colaboradores (2005) mostraram, em seu estudo de coorte, que crianças nascidas com anomalia congênita possuíam um alto risco para desenvolver leucemia (RR = 2,7; IC 95%: 2,1-3,6) (AGHA *et al.*, 2005). No estudo de Rankin e colaboradores (2008) foi observado um aumento no

risco de desenvolver leucemia na presença de alguma anomalia congênita, incluindo a Síndrome de Down. Esse risco foi maior para as LMA (RR = 22,0; IC 95%: 12,1-40,0) do que para as LLA (RR = 2,7; IC 95%: 1,5-5,0) ou para as outras leucemias (RR = 7,5; IC 95%: 1,3-43,6). A associação, entre a presença de anomalia congênita e o desenvolvimento de leucemia, apresentou o mesmo perfil mesmo excluindo posteriormente da análise os casos com Síndrome de Down (RANKIN *et al.*, 2008). Mais recentemente, Carozza e colaboradores (2012) também mostraram um alto risco no desenvolvimento de leucemia infantil para crianças portadoras de alguma anomalia congênita (RR = 1,39; IC 95%: 1,09-1,75) (CAROZZA *et al.*, 2012). Em nosso estudo também podemos observar um aumento no risco de desenvolver leucemia na primeira infância na presença de anomalia congênita ao nascimento. Essa associação é estatisticamente significativa quando analisamos leucemia como um todo (OR bruta = 4,10; IC 95%: 1,42-11,81; OR ajustada = 3,74; IC 95%: 1,08 – 12,90) e LMA (OR bruta = 12,56; IC 95%: 3,12-50,63; OR ajustada = 11,97; IC 95%: 1,96-73,10). Por outro lado, não podemos afirmar que existe de fato uma associação entre LLA e a presença de anomalia congênita ao nascimento uma vez que o resultado não mostrou significância estatística (OR bruta = 2,29; IC 95%: 0,59-8,93; OR ajustada = 2,07; IC 95%: 0,40-10,76).

A ordem ao nascimento tem sido utilizada, em alguns estudos, como uma variável de aproximação para avaliar exposição infecciosa pré-natal e pós-natal e o desenvolvimento de câncer infantil. De todos os tipos de câncer infantil, a leucemia é o tipo que tem sido mais amplamente estudado. Apesar disso, os estudos apontam resultados paradoxais. Alguns mostram uma associação positiva para o desenvolvimento de leucemia em crianças não primogênicas, enquanto que outros estudos mostram uma sugestiva proteção para essas mesmas crianças (BEHREN *et al.*, 2011; CNATTINGIUS *et al.*, 1995; CRUMP *et al.*, 2015; HJALGRIM *et al.*, 2004; LITTLE, 1999; REYNOLDS; BEHREN; ELKIN, 2002; ROSS *et al.*, 1997; WESTERGAARD *et al.*, 1997). Em nosso estudo, não observamos um risco para o desenvolvimento de leucemia em primogênicos. Nosso resultado pode estar comprometido devido ao fato de que a variável paridade (quantidade de filhos vivos anteriores e quantidade de filhos mortos anteriores) possui uma maior incompletude (PEDRAZZA, 2012). Sabe-se ainda que existem problemas com relação ao preenchimento dessa variável, principalmente, por não haver uma uniformidade para o seu registro. Além disso, a denominação de nascidos mortos anteriores pode

causar dúvidas para os profissionais que preenchem a DN. Nesse caso fica confuso se apenas os nascidos a partir de 1.000 gr e/ou 28 semanas devem ser registrados ou, se também devem ser registradas as perdas fetais incluindo abortos espontâneos (ALMEIDA *et al.*, 2006)

A exposição pré-natal a indústrias químicas e a pesticidas foram objeto de diversos estudos de associação entre as características maternas e desenvolvimento de leucemias pediátricas (BUKA; KORANTENG; VARGAS, 2007; DANIELS; OLSHAN; SAVITZ, 1997; INFANTE-RIVARD *et al.*, 1999; INFANTE-RIVARD; SINNETT, 1999; MEINERT *et al.*, 2000; PODVIN *et al.*, 2006; SHU *et al.*, 1988). Na grande maioria destes estudos, o objetivo foi testar as leucemias linfoblásticas de uma forma geral independente da idade. Na tentativa de identificar os fatores de risco associado ao desenvolvimento de leucemias de lactente (aqui incluindo LLA e LMA), estudo histórico (do tipo caso-controle) vem sendo realizado no Brasil investigando as possíveis exposições maternas durante a gravidez. Embora esses estudos não tenham a base populacional como denominador, as principais características do perfil geográfico da leucemia são semelhantes aos achados no presente estudo. Por exemplo, um segmento do projeto de leucemias de lactentes demonstrou que a exposição à pesticida durante a gravidez foi um fator de risco importante para as leucemias de lactente, principalmente para o subgrupo de LMA (FERREIRA *et al.*, 2013; POMBO-DE-OLIVEIRA; KOIFMAN; BRAZILIAN COLLABORATIVE STUDY GROUP OF INFANT ACUTE LEUKEMIA, 2006). No presente estudo, observamos que crianças nascidas de mães que trabalham no ramo da agricultura e indústrias químicas tiveram uma maior chance de desenvolver leucemias na primeira infância. De um modo geral, o risco foi duas vezes maior de desenvolver leucemia ou LLA (leucemia: OR bruta = 2,45; OR ajustada = 1,76; LLA: OR bruta = 2,14; OR ajustada = 1,41, respectivamente), apesar de ser estatisticamente significativa somente nas OR brutas. Já nas LMA esse risco aumenta para seis vezes e permanece estatisticamente significativa quando ajustado (OR bruta = 6,80; OR ajustada = 6,04).

Um ponto negativo deste estudo deve ser discutido. A perda de 27% dos casos não encontrados no registro do SINASC. Apesar dessa perda, a magnitude de risco encontrada neste estudo não foi comprometida. A interpretação que atribuímos a

essa perda é que os casos registrados no RBCP provavelmente não são naturais da cidade de residência.

No entanto, os pontos positivos são mais relevantes porque, por exemplo, os resultados mostram a capacidade de realizar estudos de base populacional utilizando bases de dados secundárias. Culturalmente, as informações obtidas em registros nacionais são constantemente criticadas negativamente. O argumento recorrente de que no Brasil não existem informações disponíveis e confiáveis para avaliação de associação, ou que essas informações não refletem necessariamente o que ocorre no país, não é justificativa para a não realização de estudos de base populacional. Com o nosso trabalho mostramos que as informações brasileiras são confiáveis para a realização de estudos de associação. Por ser o primeiro estudo de base populacional, que avaliou características ao nascimento com o desenvolvimento de leucemia na primeira infância, acreditamos que estes registros de base populacionais poderão se beneficiar na constante busca pela qualidade dos dados e servir de base para estudos futuros. Portanto, o presente estudo também poderá ajudar com propostas de saúde pública pré-natal, levando maior conhecimento e esclarecimentos a todos os profissionais de saúde, bem como a população em geral. Além disso, o estudo também colabora com a compreensão da etiologia das leucemias agudas na criança.

7 CONCLUSÃO

As taxas de incidência de LA em crianças menores de cinco anos de idade foram diferentes nas localidades estudadas, variando de 91,83 por milhão de crianças em Curitiba e 44,77 por milhão de crianças em Salvador, porém não sendo estatisticamente significantes.

Houve uma tendência de aumento nas taxas de incidência de LA em 8 localidades estudadas (Aracaju, Belém, Fortaleza, Goiânia, João Pessoa, Porto Alegre, Recife e Salvador). Nas cidades de São Paulo e Vitória observou-se um declínio das taxas de incidência. Em Curitiba, as taxas mantiveram-se estáveis.

Não foram observadas diferenças entre os indicadores socioeconômicos e as taxas de incidência de LA.

Os fatores de risco ao nascimento associados ao desenvolvimento de leucemia na primeira infância foram ocupação materna (agropecuária e química) e presença de anomalia congênita. O tipo de parto cesáreo, o peso ao nascimento ≥ 3.200 gr e a idade materna ≥ 30 anos apresentaram um risco, apesar de não significativo. Em relação à LLA, permaneceu somente a ocupação materna (agropecuária e química). Já para as LMA, as anomalias congênitas permaneceram como fator de risco juntamente com a ocupação materna (agropecuária e química) corroborando com os resultados da literatura.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGHA, M. M. et al. Congenital abnormalities and childhood cancer. **Cancer**, v. 103, n. 9, p. 1939-1948, 2005.

ALEXANDER, F. E. et al. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. **Cancer Res**, v. 61, n. 6, p. 2542-2546, 2001.

ALLEMANI, C. 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**, v. 385, n. 9972, p. 977-1010, 2015.

ALMEIDA, M. F. et al. Validade das informações das declarações de nascidos vivos com base em estudo de caso-controle. **Cad Saúde Pública**, v. 22, n. 3, p. 643-652.

ALTIERI, A. et al. Number of siblings and the risk of lymphoma, leukemia and myeloma by histopathology. **Cancer Epidemiol. Biomarkers e Prev.**, v. 15, n. 7, p. 1281-1286, 2006.

ALTMANN, A. E.; HALLIDAY, J. L.; GILES, G. G. Associations between congenital malformations and childhood cancer. A register-based case-control study. **British Journal of Cancer**, v.78, n. 9, p. 1244-1249, 1998.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts & Figures 2014**. Atlanta: American Cancer Society, 2014.

BAADE, P. D. et al. Trends in incidence of childhood cancer in Australia, 1983-2006. **Br J Cancer**, v. 102, n. 3, p. 620-626, 2010.

BAIN, B. J. **Leukaemia diagnosis.**, 4. ed. New Jersey: Wiley-BlackWell, 2010. Disponível em:

<http://books.google.com.br/books?id=LEvI7zoq12cC&pg=PA108&lpg=PA108&dq=leukemia+diagnosis+bain+bj.+1997&source=bl&ots=5MMFxxhJ5lj&sig=M_YnTagyQ15jSpjUQxe3xtSqNTg&hl=en&sa=X&ei=pRftUcG9MY729gTYkoDQBw&ved=0CF4Q6AEwBA#v=onepage&q=leukemia%20diagnosis%20bain%20bj.%201997&f=false>

Acesso em: 22 jul. 2013.

BARR, R. et al. Pediatric Oncology in Countries with limited resources. In: Pizzo P.A.; Poplack D.G. **Principles and Practices of Pediatric Oncology**, 5ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins: 2006. p. 1605-17.

BEHREN, J. V. et al. Birth order and risk of childhood cancer: a pooled analysis from five US States. **Int. J. Cancer**, v. 128, n. 11, p. 2709-2716, 2011.

BESSHO, F. Effects of mass screening on age-specific incidence of neuroblastoma. **Int. J. Cancer**, v. 67, n. 4, p. 520-522, 1996.

BHOPAL, S. S.; MANN, K. D.; PEARCE, M. S. Registration of cancer in girls remains lower than expected in countries with low/middle incomes and low female education rates. **British Journal of Cancer**, v. 107, n. 1, p. 183-188, 2012.

- BISHUM, N. P. et al. Carcinogenic and possible mutagenic effects of Silboestrol in offspring exposed in utero. **J Surg Oncol**, v. 9, p. 293-300, 1977.
- BOCSKAY, K. A. et al. Chromosomal aberrations in cord blood are associated with prenatal exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 14, n. 2, p. 506-511, 2005.
- BORG A, SARIYAR M. **RecordLinkage: Record Linkage in R**, 2015.
- BORST, J. et al. Antigen receptors on T and B lymphocytes: parallels in organization and function. **Immunol Rev**, v. 132, p. 49-84, 1993.
- BOYLE, P.; LEVIN, B. (eds.). **World Cancer Report 2008**. Lyon: IARC, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). **Informações de saúde (TABNET)**. Brasília: DATASUS, c2008. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br>>. Acesso em: 15 de out. 2014.
- BUKA, I.; KORANTENG, S.; VARGAS, A. R. O. Trends in Childhood Cancer Incidence: Review of Environmental Linkages. **Pediatr. Clin. North. Am.**, v. 54, n. 1, p. 177-203, 2007.
- CAMPOS, A. et al (ed). **Atlas de Exclusão Social no Brasil: dinâmica e manifestação territorial, vol. 2**. São Paulo: Cortez Editora, 2003.
- CARDIS, E. et al. Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood. **J Natl Cancer Inst**, v.97, p. 724-32, 2005.
- CARDWELL, C. R. et al. Cesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. **Diabetologia**, v. 51, n. 5, p. 726-735, 2008.
- CAROZZA, S. E. et al. Are Children With Birth Defects at Higher Risk of Childhood Cancers? **Am J Epidemiol.**, v. 175, n. 12, p. 1217-1224, 2012.
- CAROZZA, S. E. et al. Parental education attainment as an indicator of socioeconomic status and risk of childhood cancer. **Br. J. Cancer**, v. 103, n.1, p. 136-142, 2010.
- CAUGHEY, R. W.; MICHELS, K. B. Birth weight an childhood leukemia: A meta-analysis and review of the current evidence. **Int. J. Cancer**, v. 124, n. 11, p. 2658-2670, 2009.
- CHANG, M. H. et al. Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma rates in boys and girls. **JAMA**, v. 284, p. 3040-2, 2000.
- CHOKKALINGAM, A. P. et al. Fetal growth and body size genes and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Cancer Causes Control**, v. 23, n. 9, p. 1577-1585, 2012.
- CNATTINGIUS, S. et al. Prenatal and neonatal risk factors for childhood myeloid leukemia. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, v. 4, n. 5, p. 441-445, 1995.

- COCHRAN, W. G. **Sampling Techniques**. 3rd ed. New York: John Wiley e Sons, 1977.
- COEBERGH, J. W. W. et al. Small influence of parental educational level on the survival of children with leukemia in The Netherlands between 1973 and 1979. **Eur J Cancer**, v. 32A, n. 2, p. 286-289, 1996.
- COUTO, A. C. et al. Pregnancy, maternal exposure to hair dyes and hair straightening cosmetics, and early age leukemia. **Chemico-Biological Interactions**, v. 205, n. 1, p.46-52, 2013.
- CORDIER, S. et al. Parental occupations and childhood brain tumors: results of an international case-control study. **Cancer Causes Control**, v. 12, n. 9, p. 865-874, 2001.
- CORDOBA, J. C. M. **Estudo epidemiológico descritivo de causas de leucemias agudas na infância do Distrito Federal**. 2005. xvii, 89 p. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2005.
- CREUTZIG, U. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. **Blood**, n. 120, p. 3187-3205, 2012.
- CRUMP, C. et al. Perinatal and familial risk factors for acute lymphoblastic leukemia in a Swedish National Cohort. **Cancer**, v. 121, n. 7, p. 1040-1047, 2015.
- CURADO, M. P. **Cancer Incidence in Five Continents Vol.IX**. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2007. (IARC Scientific Publication No. 160).
- DALMASSO, P. et al. Temporal trends in the incidence of childhood leukemia, lymphomas and solid tumors in north-west Italy, 1967-2001. A report of the Childhood Cancer Registry of Piedmont. **Haematologica**, v. 90, n. 9, p. 1197-1204, 2005.
- DANIELS, J. L.; OLSHAN, A. F.; SAVITZ, D. A. Pesticides and childhood cancers. **Environmental Health Perspectives**, v. 105, n. 10, p. 1068-1077, 1997.
- DE CAMARGO, B. et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. **Int. J. Cancer**, v. 126, n. 3, p. 715-720, 2009.
- DE CAMARGO, B. et al. Socioeconomic status and the incidence of non-central nervous system childhood embryonic tumors in Brazil. **BMC Cancer**, v. 11, n. 160, 2011.
- DE ROOS, A. J. et al. Parental occupational exposures to chemicals and incidence of neuoblastoma in offspring. **Am J Epidemiol**, v. 154, n. 2, p. 106-114, 2001.

DECKER, E. et al. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. **Pediatrics**, v. 125, n. 6, p. 1433-1440, 2010.

DOUER, D. et al. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. **Blood**, v. 87, p.308-313, 1996.

ENVER, T.; GREAVES, M. LOOPS, Lineage and leukemia. **Cell**, v. 94, n. 1, p. 9-12, 1998.

FARAHATI, J. et al. Inverse association between age at the time of radiation exposure and extent of disease in cases of radiation-induced childhood thyroid carcinoma in Belarus. **Cancer**, v. 88, p. 1470-6, 2000.

FELIX, C. A.; LANGE, B. J. Leukemia in Infants. **The Oncologist**, v. 4, n. 3, p. 225-240, 1999.

FELLER, M. et al. Family characteristics as risk factors for childhood acute lymphoblastic leukemia: a population-based case-control study. **Plos One**, v. 5, n. 10, 2010.

FERLAY, J. et al. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. **IARC Cancer Base No. 5**, Version 2.0. Lyon: IARC, 2004.

FERLAY J. et al. GLOBOCAN 2012: Cancer Incidence and Mortality Worldwide: **IARC Cancer Base No. 11**, Version 1.0. Lyon: IARC, 2013. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>, acessado em 15/12/2014.

FERMAN, S. et al. Childhood cancer mortality trends in Brazil, 1979-2008. **Clinics**, v. 68, n. 2, p. 219-224, 2013.

FERREIRA, J. D. et al. In utero pesticide exposure and leukemia in Brazilian children < 2 years of age. **Environ Health Perspect**, v. 121, n. 2, p. 269-275, 2013.

FERREIRA, J. M. et al. Lymphoma subtype incidence rates in children and adolescents: first report from Brazil. **Cancer Epidemiol.**, v.36, n. 4, p. 221-226, 2012.

FLOWER, K. B. et al. Cancer risk and parental pesticide application in children of agricultural health study participants. **Environ Health Perspect**, v. 112, n. 5, p. 631-635, 2004.

FORD, A. M. et al. Fetal origins of the TEL-AML1 fusion gene in identical twins with leukemia. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.**, v. 95, n. 8, p. 4584-4588, 1998.

FORD, A. M. et al. Monoclonal origin of concordant T-cell malignancy in identical twins. **Blood.**, v. 89, n. 1, p. 281- 285, 1997.

FORMAN, D. et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (**electronic version**) Lyon, IARC. <<http://ci5.iarc.fr>>, 2013.

FRANCIS, S. S. et al. Mode of delivery and risk of childhood leukemia. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 23, n. 5, p. 876-881, 2014.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). **Manual de instruções para o preenchimento da declaração de nascido vivo**. 3. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2001.

GALE, K. B. et al. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.**, v. 94, n. 25, p. 13950-13954, 1997.

GLINIANAIA, S. V. et al. Birth weight by gestational age and risk of childhood acute leukemia: a population-based study 1961-2002. **Leuk. Lymphoma**, v. 52, n. 4, p. 709-712, 2011.

GREAVES, M. F. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**, v. 2, n. 2, p. 120-125, 1988.

_____. Aetiology of acute leukaemia. **Lancet**, v. 349, n. 9048, p. 344-349, 1997.

_____. Cancer causation: the Darwinian downside of past success? **Lancet Oncology**, v. 3, n. 4, p. 244-251, 2002.

_____. Darwin and evolutionary tales in leukemia. **Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.**, p. 3-12, 2009.

_____. In utero origins of childhood leukaemia. **Early Hum. Dev.**, v. 81, n. 1, p. 123-129, 2005.

GREAVES, M. F.; WIEMELS, J. Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. **Nat. Rev. Cancer**, v. 3, n. 9, p. 639-649, 2003.

GREAVES, M. F. et al. Leukemia in twins: lessons in natural history. **Blood.**, v. 102, n. 7, p. 2321-2333, 2003.

HAGOPIAN, A. et al. Trends in childhood leukemia in Basrah, Iraq, 1993-2007. **Am J Public Health**, v. 100, n. 6, p. 1081-1087, 2010.

HANSEN, M. H.; HURWITZ, W. N.; MADOW, W. G. **Sample Survey Methods and Theory**. New York: John Wiley, 1953. 2 v.

HARTLEY, S. E.; SAINSBURY, C. Acute Leukemia and the Same Chromosome Abnormality in Monozygotic Twins. **Hum Genet**, v. 58, n. 4, p. 408-410, 1981.

HJALGRIM, L. L. et al. Birth Weight as a Risk Factor for Childhood Leukemia: A Meta-Analysis of 18 Epidemiologic Studies. **Am. J. Epidemiol.**, v. 158, n. 8, p. 724-735, 2003.

_____. Birth Weight an Risk for Childhood Leukemia in Denmark, Sweden, Norway, and Iceland. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 96, n. 20, p. 1549-1556, 2004.

HOLGERSEN, L. O. et al. Spontaneous resolution of antenatally diagnosed adrenal masses. **J. Pediatr. Surg.**, v. 31, n. 1, p. 153-155, 1996.

HOOPER, L. V.; LITTMAN, D. R.; MACPHERSON, A. J. Interactions between the microbiota and the immune system. **Science**, v. 336, n. 6086, p. 1268-1273, 2012.

HOWLADER, N. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. **National Cancer Institute**. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, based on November 2013. SEER data submission, posted to the SEER web site, 2014.

HUNCHAREK, M.; KUPELNICK, B. A meta-analysis of maternal cured meat consumption during pregnancy and the risk of childhood brain tumors. **Neuroepidemiology**, v. 23, p. 78-84, 2004.

IBM SPSS ISTATISTICS 21. **IBM**. 2012. *Software*. Disponível em: <<http://www-01.ibm.com/software/analytics/spss/products/statistics/>>.

INFANTE-RIVARD, C. et al. Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with polymorphisms. **Epidemiology**, v. 10, n. 5, p. 481-487, 1999.

_____. Drinking water contaminants and childhood leukemia. **Epidemiology**, v. 12, n. 1, p. 13-19, 2001.

_____. Maternal exposure to occupational solvents and childhood leukemia. **Environ Health Perspect**, v. 113, n. 6, p. 787-792, 2005.

INFANTE-RIVARD, C.; SINNETT D. Preconceptional paternal exposure to pesticides and increased risk of childhood leukaemia. **The Lancet**, v. 354, n. 9192, p. 1819, 1999.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Câncer na criança e no adolescente no Brasil**: dados dos registros de câncer de base populacional e de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2008.

_____. **Câncer no Brasil**: dados dos registros de base populacional. Rio de Janeiro: INCA, 2010. v. 4.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação Geral de Prevenção e Vigilância. Divisão de Vigilância e Análise de Situação. **Manual de rotinas e procedimentos para registros de câncer de base populacional**. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2012.

_____. **Estatísticas do Câncer**: registros de câncer de base populacional. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/estatisticas/site/home/rcbp/>>. Acesso em: 04 jul. 2013.

_____. **Estimativa 2014**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Diesel and gasoline exhaust and some nitroarenes. **IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum**. Lyon: IARC, 1989. v. 46, p. 41-185.

- JABLON, S.; KATO, H. Childhood cancer in relation to prénatal exposure to atomic-bomb radiation. **Lancet**, v. 296, n. 7681, p. 1000-3, 1970.
- JARRETT R. Risk factors for Hodgkin's lymphoma by EBV status and significance of detection of EBV genomes in serum of patients with EBV-associated Hodgkin's Lymphoma. *Leuk Lymphoma*, v. 44, n. (Suppl. 3), p. S27-32.
- JAVAID, M. K. et al. Umbilical venous IGF-1 concentration, neonatal bone mass, and body composition. **J. Bone Miner Res.**, v. 19, n. 1, p. 56–63, 2004.
- JENSEN, O. M. et al. **Registro de câncer: princípios e métodos**. Rio de Janeiro: INCA, 1995. (Publicações do IARC; 95). Tradução do original: Cancer registration: principles and methods.
- JOHNSON, K. J. et al. Parental and infant characteristics and childhood leukemia in Minnesota. **BMC Pediatrics**, v. 8, n. 7, e1-10, 2008.
- KAATSCH, P. et al. Time trends of cancer incidence in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur. J. Cancer.*, v. 42, n. 13, p. 1961-1971, 2006.
- KALTON, G. **Introduction to survey sampling**. California: Sage, 1983. (Quantitative Application in Social Sciences, n. 07-035.)
- KAYE, S. A. et al. Maternal reproductive history and birth characteristics in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Cancer**, v. 68, n. 6, p. 1351-1355, 1991.
- KIM, H. J. et al. Permutation tests for JoinPoint regression with applications to cancer rates. **Stat. Med.**, v. 19, n. 3, p. 335-351, 2000.
- KINLEN, L. Evidence for an infective cause of childhood leukaemia comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. **Lancet**, v. 2, p. 1323-1327, 1988.
- KINLEN, L. J. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. **Br. J. Cancer**, v. 71, n. 1, p. 1–5, 1995.
- KINLEN, L. J.; DOLL, R. Population mixing and childhood leukaemia: Fallon and other US clusters. **British Journal of Cancer**, v. 91, n. 1, p. 1-3, 2004.
- KINLEN, L. J.; HUDSON, C. Childhood leukaemia and poliomyelitis in relation to military encampments in England and Wales in the period of national military service, 1950-63. **Br. Med. J.**, v. 303, n. 6814, p. 1357-1362, 1991.
- KOIFMAN, S.; POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S. High birth weight as an important risk factor for infant leukemia. **Br. J. Cancer**, v. 98, n. 3, p. 664-667, 2008.
- KOPLIN, J. et al. Is caesarean delivery associated with sensitization to food allergens and IgE-mediated food allergy: A systematic review. **Pediatr Allergy Immunol**, v. 19, n. 8, p. 682-687, 2008.

- KRAMÁROVÁ, E.; STILLER, C. A. The international classification of childhood cancer. **Int. J. Cancer**, v. 68, n. 6, p. 759-765, 1996.
- LANIER, A. P. et al. Childhood cancer among Alaska natives. *Pediatrics*, v. 112, n. 5, p. 396-403, 2003.
- LÉCUYER, E.; HOANG, T. SCL:from the origin of hematopoiesis to stem cells and leukemia. **Exp Hematol**, v. 32, n. 1, p. 11-24, 2004.
- LI, J. et al. The 5-minute APGAR score as a predictor of childhood cancer: a population-based cohort study in five million children. **BMJ Open**, v. 2, n. 4, 2012.
- LIN, Y. et al. In vitro genotoxicity of exhaust emissions of diesel and gasoline engine vehicle on a united driving cycle. **J Environ Monit**, v. 7, n. 1, p. 60-66, 2005.
- LINABERY, A. M.; ROSS, J. A. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). **Cancer**, v. 112, n. 2, p. 416-432, 2008.
- LITTLE, J. **Introduction**. In: LITTLE, J. *Epidemiology of childhood cancer*. Lyon: IARC, 1999. p.1-9. (IARC Scientific Publications, 149).
- LOBATO-MENDIZABAL, E.; RUIZ-ARGÜELLES, G. J.; MARÍN-LÓPEZ, A. Leukemia and nutrition I: malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia. **Leuk Res**, v. 13, n. 10, p. 889-906, 1989.
- LOPES, B. A. et al. Polymorphisms in CYP1B1, CYP3A5, GSTT1, and SULT1A1 Are Associated with Early Age Acute Leukemia. **Plos One**, v. 10, n.5, e0127308, 2015.
- MA, X. et al. Critical windows of exposure to household pesticides and risks of childhood leukemia. **Environ Health Perspect**, v. 110, n. 9, p. 955-960, 2002.
- MAGRATH, I. et al. Paediatric cancer in low-income and middle-income countries. **Lancet Oncol**, v. 14, n. 3, p. 104-116, 2013.
- MAHMOUD, H. H. et al. Intrauterine monoclonal origin of neonatal concordant acute lymphoblastic leukemia in monozygotic twins. **Med. Pediatr. Oncol.**, v. 24, p.77-81, 1995.
- MAIA, A. T. et al. Prenatal origin of hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia in identical twins. **Leukemia**, v. 17, n. 11, p. 2202-2206, 2003.
- MARCELINO D. SoundexBR. **Soundex (Phonetic) Algorithm For Brazilian Portuguese**, 2015. <<http://CRAN.R-project.org/package=soundexBR>>.
- MARCOTTE, E. L. et al. Exposure to infections and risk of leukemia in young children. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 23, n. 7, p. 1195-1203 2014.
- MARGOLIN, J. F.; STEUBER, C. P.; POPLACK, D. G. Acute lymphoblastic leukemia. In: PIZZO P. A.; POPLACK D. G. **Principles and practice of Pediatric Oncology**. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

MARKLUMB, M. et al. Birth weight in offspring and leukemia risk in parents: a nationwide register-based cohort study from Denmark. **Leuk Res.**, v. 37, n. 2, p.129-133, 2013.

MCBRIDE, M. L. Childhood Cancer and Environmental Contaminants. **Can J Public Health.**, v. 89, suppl. 1, S53-S62, 1998.

MCKINNEY, P. A.; FEAR, N. T.; STOCKTON, D. Parental occupation at periconception: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study. **Occup Environ Med**, v. 60, n.12, p. 901-909, 2003.

MEINERT R. et al. Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-based case-control study in Germany. **Am J Epidemiol**, v. 151, n. 7, p. 639-646, 2000.

MELLO JORGE, M. H. P. et al. Avaliação do sistema de informação sobre nascidos vivos e o uso de seus dados em epidemiologia e estatísticas de saúde. **Rev. Saúde Pública**, v. 27, n.6, suppl., p. 1-46, 1993.

MELLO JORGE, M. H. P.; LAURENTI, R.; GOTLIEB, S. L. D. Análise da qualidade das estatísticas vitais brasileiras: a experiência de implantação do SIM e do SINASC. **Ciênc. Saúde Coletiva**, v. 12, n. 3, p. 643-654, 2007.

MENDES, L. M. et al. The apparent excess of acute promyelocytic leukemia in infant acute leukemias in Brazil. **Haematologica**, v. 89 (on line), n. 11, p. 135, 2004.

MERKS, J. H. M.; CARON, H. N.; HENNEKAM, C. M. High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer. **Am J Med Genet A.**, v. 134A, n. 2, p.132-143, 2005.

MILNE, E. et al. Fetal growth and acute childhood leukemia: looking beyond birth weight. **Am J Epidemiol.**, v. 166, n. 2, p.151-9, 2007.

MILNE, E. et al. Fetal Growth and Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Findings from the Childhood Leukemia International Consortium (CLIC). **Int J Cancer**, v. 122, n. 12, p. 2968-2979, 2013.

MILNE, E. et al. Fetal Growth and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results from an Australian Case-Control Study. **Am J Epidemiol.**, v. 170, n.2, p.221-228, 2009.

MORENO, F. et al. Childhood cancer: Incidence and early deaths in Argentina, 2000-2008. **Eur. J. Cancer.**; v. 49, n. 2, p.465-473, 2013.

MORI, H. et al. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. **Proc Natl Acad Sci**, v. 99, n. 12, p. 8242-8247, 2002.

MURPHY, V. E. et al. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. **Endocr. Rev.**, v.27, n.2, p.141-169, 2006.

NI, Y. et al. Clinical relevance of hepatitis B virus genotype in children with chronic infection and hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology**, v. 127, n. 6, p. 1733-1738.

OKCU, M. F. et al. Birth weight, ethnicity, and occurrence of cancer in children: a population-based, incidence case-control study in the state of Texas, USA. **Cancer Causes and Control**, v.13, n. 7, p. 595-602, 2002.

OKSUZYAN, S. et al. Birth weight and other perinatal characteristics and childhood leukemia in California. **Cancer Epidemiol.**, v. 36, n. 6, p.e359-e365, 2012.

O'NEIL, K. A. et al. Immunophenotype and cytogenetic characteristics in the relationship between birth weight and childhood leukemia. **Pediatr. Blood Cancer**, v. 58, n. 1, p.7-11, 2012.

O'NEIL, K. A. et al. Infant birthweight and risk of childhood cancer: international population-based case control studies of 40.000 cases. **International Journal of Epidemiology**, v. 44, n. 1, p. 153-168, 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Centers of Disease and Control and Prevention**. Epi Info: Epidemiologia em microcomputadores. 7 ed. Atlanta, Georgia, 2013.

ORKIN, S. H. Diversification of hematopoietic stem cells to specific lineage. **Nat Rev Genet**, v. 1, n. 1, p. 57-64, 2000.

OU, S. X. et al. Birth characteristics, maternal reproductive history, hormone use during pregnancy, and risk of childhood acute lymphocytic leukemia by immunophenotype (United States). **Cancer Causes Control**, v. 54, n. 2, p. 242-249, 2002.

PACIFICI, G. M. Sulfation of drugs and hormones in mid-gestation human fetus. **Early Human Development**, v. 81, n. 7, p. 573-581, 2005.

PAHJALA, S. K. et al. Comparison of mutagenicity and calf thymus DNA adducts formed by the particulate and semivolatile fractions of vehicle exhausts. **Environ Mol Mutagen**, v. 42, n. 1, p. 26-36, 2003.

PALTIEL, O. et al. Birth weight and other risk factor for acute leukemia in the Jerusalem Perinatal Study Cohort. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, v.13, n. 6, p.1057-1064, 2004.

PALTIEL, O. et al. Birthweight and childhood cancer: preliminary findings from the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C). **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 29, n. 4, p. 335-345, 2015.

PALTIEL, O. et al. Very high birth weight of offspring is associated with an increased risk of leukemia in their mothers: results of a population-based cohort study. **Leuk. Res.**, v. 32 n.11, p.1709-1714, 2008.

PAPADOPOULOU, C. et al. Is a birth weight associated with childhood lymphoma? A meta-analysis. **Int. J. Cancer**; v.130, n.1,179-189, 2012.

PARKIN, D. M. et al. **Cancer Incidence in Five Continents Vol.VIII**. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2002. (IARC Scientific Publications No. 155).

PARKIN, D. M. et al. **International incidence of childhood cancer**. v.2. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1998. (IARC Scientific Publications, n. 144).

PARKIN, D. M. et al. The international incidence of childhood cancer. **Int. J. Cancer**; v. 42, p.511-520, 1988.

PARTAP, S. et al. Birth anomalies and obstetric history as risk for childhood tumors of the central nervous system. **Pediatrics**, v.128, n.3, p. e1-e6, 2011.

PEDRAZA, D. F. Qualidade do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC): análise crítica da literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 10, p. 2729-2737, 2012.

PEDREIRA, C. E. et al. Birth weight patterns by gestational age in Brazil. **An Acad Bras Cienc.**, v. 83, n. 2, p. 619-625, 2011.

PEDROSA, F. et al. Effect of malnutrition at the time of diagnosis on the survival of children treated for cancer in El Salvador and Northern Brazil. **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 22, n. 6, p. 502-506, 2000.

PERERA, F. et al. In utero DNA damage from environmental pollution is associated with gene mutation in newborns. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 11, p. 1134-1137, 2002.

PÉREZ-SALDIVAR, M. L. et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. **BMC Cancer**, v.11, p. 355, 2011.

PETERS, J. M. et al. Processed meats and risk of childhood leukemia (California, USA). **Cancer Causes Control**, v. 5, n. 2, p. 195-202, 1994.

PETRIDOU, E. T. et al. Childhood leukemia and lymphoma: time trends and factors affecting survival in five Southern and Eastern European Cancer Registries. **Cancer Causes Control**, v. 24, n. 6, p. 1111-1118, 2013.

PLON, S. E.; MALKIN, D. Childhood cancer and heredity. In: PIZZO P.A.; POPLACK D.G. (eds.). **Principles and Practice of Pediatric Oncology**. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

PODVIN, D. et al. Maternal and birth characteristics in relation to childhood leukaemia. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 20, n. 4, p. 312-322, 2006.

POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S. **Leucemias infantis**: abordagens imuno-molecular no diagnóstico e nas pesquisas. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer, 2008.

POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S.; KOIFMAN, S.; BRAZILIAN COLLABORATIVE STUDY GROUP OF INFANT ACUTE LEUKEMIA. Infant Acute Leukemia and

- Maternal Exposures during Pregnancy. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, v. 15, n. 12, 2336-2341, 2006.
- PUI, C. H. et al. A revised definition for cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**, v. 28, n. 12, p. 2336-2343, 2014
- PUI, C. H.; ROBISON, L. L.; LOOK, A. T. Acute lymphoblastic leukaemia. **Lancet**, v. 371, n. 9617, p.1030-1043, 2008.
- RANKIN, J. et al. Congenital Anomaly and Childhood Cancer: A Population-Based, Record Linkage Study. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 51, n. 5, p. 608-612, 2008.
- RATNER, P. A. et al. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. **BMC Nursing**, v. 9, p.15, 2010.
- R CORE TEAM. R: A Language and Environment for Statistical Computing. **R Foundation for Statistical Computing**, 2014.
- REIS, R. S. et al. Childhood leukemia incidence in Brazil according to different geographic regions. **Pediatr. Blood Cancer**, v. 56, n. 1, p. 58-64, 2011.
- REYNOLDS, P.; BEHREN, J. V.; ELKIN, E. P. Birth Characteristics and Leukemia in Young Children. **Am. J. Epidemiol.**, v. 155, n. 7, p. 603-613, 2002.
- RIBEIRO, K. B.; BUFFLER, P. A.; METAYER, C. Socioeconomic status and childhood acute lymphocytic incidence in São Paulo, Brazil. **Int. J. Cancer**, v. 123, n. 8, p. 1907-1912, 2008.
- RIES, L. A. G. et al. **Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995**. Bethesda: National Cancer Institute, 1999. Disponível em: <<http://seer.cancer.gov/publications/childhood/>>. Acesso em: 02 out. 2008.
- ROMAN, E. et al. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and birth weight: Insights from a pooled analysis of case-control data from Germany, the United Kingdom and the United States. **European Journal of Cancer**, v. 49, n. 6, p. 1437-1447, 2013.
- ROMAN, E. et al. Perinatal and reproductive factors: a report on haematological malignancies from the UKCCS. **Eur. J. Cancer**, v. 41, n. 5, p.749-759, 2005.
- ROSS, J. A. et al. Big babies and infant leukemia: a role for insulin-like growth factor-1? **Cancer Causes Control.**, v. 7, n. 5, p.553–559, 1996.
- ROSS, J. A. et al. Epidemiology of childhood leukemia, with a focus on infants. **Epidemiologic Reviews**, v. 16, n. 2, p. 243-272, 1994.
- ROSS, J. A.; ROBISON, L. L. MLL rearrangements in infant leukemia: is there a higher frequency in females? **Leuk Res**, v. 21, n. 8, p. 793-795, 1997.
- ROTHMAN, K. J.; GREENLAND, S.; LASH, T. L (ED.). **Modern Epidemiology**. 3. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

RUDANT, J. et al. Fertility Treatments, Congenital Malformations, Fetal Loss, and Childhood Acute Leukemia: The Escale Study (SFCE). **Pediatr. Blood Cancer**, v. 60, n. 12, p.301–308, 2013.

SCHMIEGELOW, K. et al. Etiology of common childhood acute lymphoblastic leukemia: the adrenal hypothesis. **Leukemia**, v. 22, n. 12, p. 2137-2141, 2008.

SCHUZ, J. et al. Risk of childhood leukemia and parental self-reported occupational exposure to chemicals, dusts and fumes: results from pooled analyses of German population-based case-control studies. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 9, n. 8, p. 835-838, 2000.

SCHUZ, J.; FORMAN, M. R. Birthweight by gestacional age and childhood cancer. **Cancer Causes Control**, v. 18, n. 6, p. 655-663, 2007.

SILVA, A. A. M. et al. The epidemiologic paradox of low birth weight in Brazil. *Rev Saúde Pública*, v. 44, n. 5, p. 767-775, 2010.

SHU, X.O. et al. A population-based case-control study of childhood leukemia in Shanghai. **Cancer**, v. 62, n. 3, p. 635-644, 1988.

SMITH, A. et al. Birth weight, sex and childhood cancer: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. **Cancer Epidemiol.**, v. 33, n. 5, p. 363-367, 2009.

SMITH, M. Considerations on a possible viral etiology for B-precursor acute lymphoblastic leukemia of childhood. **J. Immunoth.**; v. 20, n. 2, p. 89-100, 1997.

STELIAROVA-FOUCHER, E. et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCis project): an epidemiological study. **Lancet**, v. 364, n. 9451, p. 2097-2105, 2004.

STELIAROVA-FOUCHER, E. et al. International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. **Cancer**, v. 103, n. 7, p.1457-1467, 2005.

STILLER, C. A.; BUNCH, K. J.; LEWIS, I. J. Ethnic group and survival from childhood cancer: a report from the UK Children's Cancer Study Group. **Br J Cancer**, v. 82, n. 7, p. 1339-1343, 2000.

STILLER, C. A.; PARKIN, D. M. Geographic and ethnic variations in the incidence of childhood cancer. **Br. Med. Bull.**, v. 52, n. 2, p. 682-703, 1996.

SWENSEN, A. R. et al. The age peak in childhood acute lymphoblastic leukemia: Exploring the potential relationship with socioeconomic status. **Cancer**, v. 70, n. 10, p. 2045:2051, 1997.

TAYLOR, et al. Genetic susceptibility to childhood common acute lymphoblastic leukaemia is associated with polymorphic peptide-binding pocket profiles in HLA-DPB1*0201. **Human Molecular Genetics**, v. 11, n. 14, p. 1585–1597, 2002.

THANGAVEL, C.; BOOPATHI, E.; SHAPIRO, B. H. Intrinsic sexually dimorphic expression of the principal human CYP3A4 correlated with suboptimal activation of GH/glucocorticoid-dependent transcriptional pathways in men. **Endocrinology**, v. 12, n. 12, p. 4813-4824, 2011.

THAVAGNANAM, S. et al. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 38, n. 4, p. 629-633, 2007.

TRONKO, M. D. et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident. **Cancer**, v. 86, n. 1, p. 149-56.

URAYAMA, K. Y. et al. Early life exposure to infections and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Int J Cancer**, v. 128, n. 7, p. 1632-1643, 2011.

VAN DER LINDEN, M. H. et al. Identification of genes transcriptionally responsive to the loss of MLL fusions in *MLL*-rearranged acute lymphoblastic leukemia. **Plos one**, v.10, n. 3, e0120326, 2015.

VIANA, M. B. et al. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. **Arch Dis Child**, v. 71, n. 4, p. 304-310, 1994.

WALTERS, T. R.; BUSHORE, M.; SIMONE, J. Poor prognosis in Negro children with acute lymphoblastic leukemia. **Cancer**, v. 29, n. 1, p. 210-214, 1972.

WEN, W. et al. Parental medication use and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Cancer**, v. 95, n. 8, p. 1786-1794, 2002.

WESTERGAARD, T. et al. Birth characteristics, sibling patterns, and acute leukemia risk in childhood: a population-based cohort study. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 89, n. 13, p. 939-947, 1997.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. World health statistics (2012). Department of Health Statistics and Information Systems, Geneva. <http://apps.who.int>.

WIEMELS, J. Perspectives on the causes of childhood leukemia. **Chem. Biol. Interact.**, v. 196, n. 3, p.59-67, 2012.

WIEMELS, J. L. et al. In utero origin of t(8:21) *AML1-ETO* translocations in childhood acute myeloid leukemia. **Blood**, v. 99, n. 10, p. 3801-3805, 2002.

WIEMELS, J. L. et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. **Lancet**, v. 354, n. 1, p. 499-1503, 1999.

WOODHOUSE, C.; LOPEZ C. J.; WEHBY G. L. A comparative analysis of prenatal care and fetal growth in eight South American countries. **PLoS One**, v. 9, n. 3, e91292, 2014.

WOODS, W. G. et al. Screening for neuroblastoma is ineffective in reducing the incidence of unfavorable advanced stage disease in older children. **Eur. J. Cancer.**, v. 33, n. 12, p. 2106-2112, 1997.

9 APÊNDICES

9.1 APÊNDICE 1

Processo de relacionamento das bases de dados do RCBP e SINASC através do pacote *RecordLinkage* do aplicativo *RStudio*.

O relacionamento entre o banco de dados do SINASC e do RCBP se iniciou com uma limpeza previa no Excel dos seguintes caracteres: "|", ";", "\", ("), e "[", "]", "." para que não fossem interpretados como separadores de campo.

OBS.: Existiam peculiaridades em cada banco de dados que foram tratadas de forma específica.

Posteriormente, foi verificada a existência de duplicidades de identificadores nos bancos, com o código de paciente (banco do RCBP) e número da D.N. (banco do SINASC). As duplicidades foram removidas.

Após a execução das etapas anteriores, realizou-se a importação dos bancos de dados – RCBP e SINASC – para o aplicativo *RStudio*.

Script - *RStudio*

```
# Carregar pacotes necessários para o processo.
```

```
library(gtools)
library(RecordLinkage)
library(RSQLite)
library(stringdist)
library(SoundexBR)
```

```
rcbp<-read.csv2("C:\\RCBP.csv", header = T, dec=".", sep=";")
sinasc <- read.csv2("C:\\SINASC.csv", header = T, dec=".", sep=";")
```

```
sinasc$NUMERODN <- as.character(sinasc$NUMERODN)
head(sinasc[order(sinasc$NUMERODN), ], n=5)
```

```
#esta linha foi para encontrar os problemas de preenchimento de NUMERODN e corrigi-los
```

```
sinasc$NOMEMAE <- as.character(sinasc$NOMEMAE)
head(sinasc[order(sinasc$NOMEMAE), ], n=5)
```

```
#esta linha foi para encontrar os problemas de preenchimento de NOMEMAE e corrigi-los
```

#Deduplicar bancos.

```
dedup <- compare.dedup (sinasc, blockfld = 1, phonetic = FALSE,
phonfun = pho_h, strcmp = FALSE, strcmpfun = jarowinkler, exclude = FALSE,
identity = NA, n_match = NA, n_non_match = NA)
```

```
dup1 <- getPairs(dedup)
```

#O banco "dup1" foi gerado com linhas vazias entre os pares. O comando a seguir removeu as linhas em branco entre os pares.

```
dup <- dup1[dup1$id != "",]
```

Ainda, para facilitar o processo de análise dos pares, foram criadas regras de decisão de classificação de pares.

```
i <- 1
while(i < dim(dup)[1]){
  print(i)
  if((is.na(dup$NOMEMAE[i]) | (is.na(dup$NOMEMAE[i+1]))){
    dup$TFNOME[i] <- F ; dup$TFNOME[i+1] <- F
  } else{
    if(dup$NOMEMAE[i] == dup$NOMEMAE[i+1]){
      dup$TFNOME[i] <- T ; dup$TFNOME[i+1] <- T
    }
    if(dup$NOMEMAE[i] != dup$NOMEMAE[i+1]){
      dup$TFNOME[i] <- F ; dup$TFNOME[i+1] <- F
    }
  }
}
if((is.na(dup$ENDRES[i]) | (is.na(dup$ENDRES[i+1]))){
  dup$TFEND[i] <- F ; dup$TFEND[i+1] <- F
} else{
  if(dup$ENDRES[i] == dup$ENDRES[i+1]){
    dup$TFEND[i] <- T ; dup$TFEND[i+1] <- T
  }
  if(dup$ENDRES[i] != dup$ENDRES[i+1]){
    dup$TFEND[i] <- F ; dup$TFEND[i+1] <- F
  }
}
}
if((is.na(dup$PESO[i]) | (is.na(dup$PESO[i+1]))){
  dup$TFPESO[i] <- F ; dup$TFPESO[i+1] <- F
} else{
  if(dup$PESO[i] == dup$PESO[i+1]){
    dup$TFPESO[i] <- T ; dup$TFPESO[i+1] <- T
  }
  if(dup$PESO[i] != dup$PESO[i+1]){
    dup$TFPESO[i] <- F ; dup$TFPESO[i+1] <- F
  }
}
}
if(dup$DTNASC[i] == dup$DTNASC[i+1]){
```

```

    dup$TFDATA[i] <- T ; dup$TFDATA[i+1] <- T
  }
  if(dup$DTNASC[i] != dup$DTNASC[i+1]){
    dup$TFDATA[i] <- F ; dup$TFDATA[i+1] <- F
  }
  if(dup$SEXO[i] != dup$SEXO[i+1]){
    dup$TFSEXO[i] <- F ; dup$TFSEXO[i+1] <- F
  }
  if(dup$SEXO[i] == dup$SEXO[i+1]){
    dup$TFSEXO[i] <- T ; dup$TFSEXO[i+1] <- T
  }
  i <- i+2
}

```

Alguns bancos de dados apresentaram “espaços” na variável de identificação. Tal fato prejudicou a continuação do processo. Foi realizada a remoção destes espaços na variável NUMERODN do banco do SINASC.

```

sinasc$NUMERODN <- gsub(" ", "", sinasc$NUMERODN)
dup$NUMERODN <- gsub(" ", "", dup$NUMERODN)

```

Após o processo de identificação das duplicidades, e com base nas regras de classificação criadas anteriormente, adicionou-se o algarismo “9” na primeira ocorrência da variável NUMERODN.

```

dup$NUMERODN <- as.character(dup$NUMERODN)
i <- 1
while(i < dim(dup)[1]){
  print(i)
  if((dup$TFNOME[i] == F) && (dup$TFEND[i] == F) && (dup$TFDATA[i] ==
F)){
    dup$NUMERODN[i] <- paste("9", dup$NUMERODN[i], sep = "")
  }
  i <- i+2
}

```

O resultado deste passo foi ser analisado manualmente para correção de possíveis falhas na regra de classificação. O arquivo para análise foi exportado.

```

write.table(dup[,c(1,2,50:54,17,26,39,41:45,47:48)],file="C:\\dup_SINASC.csv"
, row.names=F, sep=";")

```

Após a classificação manual, o banco foi novamente importado para remoção das duplicidades. Foram mantidos no banco apenas a primeira ocorrência das duplicidades.

Em seguida, o banco do SINASC recebeu a atualização da variável “NUMERODN” corrigida no arquivo “dup_SINASC”, sendo renomeado para “dup_SINASC_classificado” e em seguida foi importado novamente para o aplicativo *RStudio*.


```

rcbp$Nome.do.Paciente <- toupper(rcbp$Nome.do.Paciente)
rcbp$Naturalidade.Estado <- toupper(rcbp$Naturalidade.Estado)
rcbp$Nome.Profissão <- toupper(rcbp$Nome.Profissão)
rcbp$Bairro.Endereço <- toupper(rcbp$Bairro.Endereço)
rcbp$Cidade.Endereço <- toupper(rcbp$Cidade.Endereço)
rcbp$Meio.de.Diagnostico <- toupper(rcbp$Meio.de.Diagnostico)
rcbp$Tipo.do.Obito <- toupper(rcbp$Tipo.do.Obito)
rcbp$Nome.da.Mãe <- gsub("[0-9]", "", rcbp$Nome.da.Mãe)
rcbp$Logradouro.Endereço <- gsub("[0-9]", "", rcbp$Logradouro.Endereço)
rcbp$Logradouro.Endereço <- gsub(" $", "", rcbp$Logradouro.Endereço)
rcbp$Nome.da.Mãe[which(rcbp$Nome.da.Mãe=="")] <- NA
rcbp$Nome.do.Paciente <- gsub2(from,to, rcbp$Nome.do.Paciente)
rcbp$Nome.da.Fonte <- gsub2(from,to, rcbp$Nome.da.Fonte)
rcbp$Código.do.Paciente <- gsub2(from,to, rcbp$Código.do.Paciente)
rcbp$Nome.da.Mãe <- gsub2(from,to, rcbp$Nome.da.Mãe)
rcbp$Raca.Cor <- gsub2(from,to, rcbp$Raca.Cor)
rcbp$Nome.da.Fonte <- gsub2(from,to, rcbp$Nome.da.Fonte)
rcbp$Naturalidade.Estado <- gsub2(from,to, rcbp$Naturalidade.Estado)
rcbp$Nome.Profissão <- gsub2(from,to, rcbp$Nome.Profissão)
rcbp$Bairro.Endereço <- gsub2(from,to, rcbp$Bairro.Endereço)
rcbp$Cidade.Endereço <- gsub2(from,to, rcbp$Cidade.Endereço)
rcbp$Meio.de.Diagnostico <- gsub2(from,to, rcbp$Meio.de.Diagnostico)
rcbp$Tipo.do.Obito <- gsub2(from,to, rcbp$Tipo.do.Obito)
rcbp$Naturalidade <- gsub2(from,to, rcbp$Naturalidade)
rcbp$Logradouro.Endereço <- gsub2(from,to, rcbp$Logradouro.Endereço)
rcbp$Nome.da.RCBP <- gsub2(from,to, rcbp$Nome.da.RCBP)
rcbp$Logradouro.Endereço <- gsub("RUA ", "R ", rcbp$Logradouro.Endereço)
rcbp$Logradouro.Endereço <- gsub("AVENIDA ", "AV ",
rcbp$Logradouro.Endereço)
rcbp$Logradouro.Endereço <- gsub("^FAZENDA ", "FAZ ",
rcbp$Logradouro.Endereço)
rcbp$Logradouro.Endereço <- gsub("^BEC ", "BECO ",
rcbp$Logradouro.Endereço)
rcbp$Logradouro.Endereço <- gsub("CORONEL ", "CEL ",
rcbp$Logradouro.Endereço)
rcbp$Logradouro.Endereço <- gsub("TRAVESSA ", "TRAV ",
rcbp$Logradouro.Endereço)
rcbp$Logradouro.Endereço <- gsub("^AVE ", "AV ",
rcbp$Logradouro.Endereço)
rcbp$Nome.da.Mãe <- gsub2(from2,to2, rcbp$Nome.da.Mãe)
rcbp$Nome.da.RCBP <- gsub2(from2,to2, rcbp$Nome.da.RCBP)
rcbp$Nome.da.Mãe <- gsub("^MA ", "MARIA ", rcbp$Nome.da.Mãe)
rcbp$Nome.da.Mãe <- gsub("^ANTA ", "ANTONIA ", rcbp$Nome.da.Mãe)
rcbp$Nome.da.Mãe <- gsub("^FCA ", "FRANCISCA ", rcbp$Nome.da.Mãe)
rcbp$Sexo <- gsub("MASCULINO", "M", rcbp$Sexo)
rcbp$Sexo <- gsub("FEMININO", "F", rcbp$Sexo)
rcbp$Raca.Cor <- gsub("BRANCA", "1", rcbp$Raca.Cor)
rcbp$Raca.Cor <- gsub("BRANCO", "1", rcbp$Raca.Cor)
rcbp$Raca.Cor <- gsub("PRETA", "2", rcbp$Raca.Cor)
rcbp$Raca.Cor <- gsub("PRETO", "2", rcbp$Raca.Cor)
rcbp$Raca.Cor <- gsub("AMARELA", "3", rcbp$Raca.Cor)
rcbp$Raca.Cor <- gsub("AMARELO", "3", rcbp$Raca.Cor)

```

```

rcbp$Raca.Cor <- gsub("PARDA", "4", rcbp$Raca.Cor)
rcbp$Raca.Cor <- gsub("PARDO", "4", rcbp$Raca.Cor)
rcbp$Raca.Cor <- gsub("INDIGENA", "5", rcbp$Raca.Cor)
rcbp$Raca.Cor <- gsub("SEM INFORMACAO", "9", rcbp$Raca.Cor)
rcbp$Logradouro.Endereço <- gsub("[.]", "", rcbp$Logradouro.Endereço)
rcbp$Nome.da.Mãe <- gsub("[.]", "", rcbp$Nome.da.Mãe)
rcbp$Nome.da.Mãe <- gsub("^", "", rcbp$Nome.da.Mãe)
rcbp$Logradouro.Endereço <- gsub("^", "", rcbp$Logradouro.Endereço)
rcbp$Data.de.Nascimento <- as.Date(rcbp$Data.de.Nascimento,
format="%d/%m/%Y")

```

```
rcbpL <- rcbp
```

Exportação do arquivo RCBP limpo.

```
write.table(rcbpL, file="C:\\rcbpL.csv", row.names=F, sep=";")
```

```

sinasc$NOMEMAE <- gsub("[0-9]", "", sinasc$NOMEMAE)
sinasc$ENDRES <- gsub("[0-9]", "", sinasc$ENDRES)
sinasc$ENDRES <- gsub("$", "", sinasc$ENDRES)
sinasc$NOMEMAE <- toupper(sinasc$NOMEMAE)
sinasc$ENDRES <- toupper(sinasc$ENDRES)
sinasc$NOMEMAE <- gsub2(from,to, sinasc$NOMEMAE)
sinasc$NOMEMAE <- gsub2(from2,to2, sinasc$NOMEMAE)
sinasc$BAINASC <- gsub2(from, to, sinasc$BAINASC)
sinasc$ENDRES <- gsub2(from,to, sinasc$ENDRES)
sinasc$ENDRES <- gsub("RUA ", "R ", sinasc$ENDRES)
sinasc$ENDRES <- gsub("AVENIDA ", "AV ", sinasc$ENDRES)
sinasc$ENDRES <- gsub("^FAZENDA ", "FAZ ", sinasc$ENDRES)
sinasc$ENDRES <- gsub("^BEC ", "BECO ", sinasc$ENDRES)
sinasc$ENDRES <- gsub("^AVE ", "AV ", sinasc$ENDRES)
sinasc$ENDRES <- gsub("[.]", "", sinasc$ENDRES)
sinasc$NOMEMAE <- gsub("[.]", "", sinasc$NOMEMAE)
sinasc$NOMEMAE <- gsub("^", "", sinasc$NOMEMAE)
sinasc$ENDRES <- gsub("CORONEL ", "CEL ", sinasc$ENDRES)
sinasc$ENDRES <- gsub("TRAVESSA ", "TRAV ", sinasc$ENDRES)
sinasc$NOMEMAE <- gsub("#NOME?", "", sinasc$NOMEMAE, fixed = T)
sinasc$ENDRES <- gsub("^", "", sinasc$ENDRES)
sinasc$NOMEMAE <- gsub("^MA ", "MARIA ", sinasc$NOMEMAE)
sinasc$NOMEMAE <- gsub("^FCA ", "FRANCISCA ", sinasc$NOMEMAE)
sinasc$NOMEMAE <- gsub("^ANTA ", "ANTONIA ", sinasc$NOMEMAE)
sinasc$DTNASC <- as.character(sinasc$DTNASC)
data.ruim <- which(nchar(sinasc$DTNASC) < 8)
sinasc$DTNASC[data.ruim] <- paste("0", sinasc$DTNASC[data.ruim], sep =
""))
sinasc$DTNASC <- as.Date(sinasc$DTNASC, format="%d/%m/%Y")
sinasc$NOMEMAE[which(sinasc$NOMEMAE=="")] <- NA
sinascL <- sinasc

```

Exportação do arquivo SINASC limpo.

```
write.table(sinascL,file="C:\\sinascL.csv", row.names=F, sep=";")
```

As datas foram padronizadas em: data completa AAAA-MM-DD; e data particionada em variáveis separadas em “dia” – “mês” – “ano”.

```
rcbp$ANONASC <- as.numeric(format(rcbp$Data.de.Nascimento, format = "%Y"))
rcbp$MESNASC <- as.numeric(format(rcbp$Data.de.Nascimento, format = "%m"))
rcbp$DIANASC <- as.numeric(format(rcbp$Data.de.Nascimento, format = "%d"))
sinasc$ANONASC <- as.numeric(format(sinasc$DTNASC, format = "%Y"))
sinasc$MESNASC <- as.numeric(format(sinasc$DTNASC, format = "%m"))
sinasc$DIANASC <- as.numeric(format(sinasc$DTNASC, format = "%d"))
```

A variável com o nome da mãe, em ambos os bancos de dados, foi padronizada em: nome completo; e nome dividido em “primeiro nome” – “último nome” – “iniciais do nome do meio” – “apêndice”.

```
rcbp$NOMEMAE <- as.character(rcbp$Nome.da.Mãe)
rcbp$ANOME <- sapply(strsplit(rcbp$NOMEMAE, ' '), function(x){
  ap <- c("JUNIOR", "JR", "FILHO", "FO", "NETO", "SOBRINHO")
  if(is.na(x[length(x)]) == T) {return(NA)}
  else{
    if(sum(x[length(x)] == ap) > 0){
      x[length(x)]
    }
    else return(NA)
  }
})
rcbp$NOMEMAE2 <- sapply(strsplit(rcbp$NOMEMAE, ' '), function(x){
  ap <- c("JUNIOR", "JR", "FILHO", "FO", "NETO", "SOBRINHO")
  if(is.na(x[length(x)]) == T) {return(NA)}
  else{
    if(sum(x[length(x)] == ap) > 0){
      out <- NULL
      for(i in 1:(length(x) - 1)){
        temp <- x[i]
        out <- paste(out, temp, sep = " ")
      }
      gsub("^ ", "", out)
    }
    else{
      out <- NULL
      for(i in 1:length(x)){
        temp <- x[i]
        out <- paste(out, temp, sep = " ")
      }
      gsub("^ ", "", out)
    }
  }
})
```

```

    }
  }
)
rcbp$PNOME <- sapply(strsplit(rcbp$NOMEMAE, ' '), function(x) x[1])
rcbp$UNOME <- sapply(strsplit(rcbp$NOMEMAE2, ' '), function(x) {
  if(length(x) == 1) return(NA)
  else x[length(x)]
})
)
rcbp$INOME <- sapply(strsplit(rcbp$NOMEMAE2, ' '), function(x){
  if(length(x) == 0) {return(NA)}
  else{
    if((length(x) == 1) | (length(x) == 2)) { "*" }
    else{
      out <- NULL
      for(i in 2:(length(x)-1)){
        temp <- substring(x[i], 1, 1)
        out <- paste(out, temp, sep = "")
      }
      out
    }
  }
})
)
rcbp$PSOUND <- soundexBR(rcbp$PNOME)
rcbp$USOUND <- soundexBR(rcbp$UNOME)

rcbpLP <- rcbp[,c(6,8,7,11,16,1,37:41,35,33,32,31)]
colnames(rcbpLP)<-
c("NOMEMAE", "DTNASC", "SEXO", "RACACOR", "ENDRES", "CODIGO", "PNOME",
"UNOME", "INOME", "PSOUND", "USOUND", "ANOME", "DIANASC", "MESNASC", "AN
ONASC")

```

Foi realizada a exportação do arquivo RCBP limpo e padronizado.

```
write.table(rcbpLP, file="C:\\rcbpLP.csv", row.names=F, sep=";")
```

```

sinasc$NOMEMAE <- as.character(sinasc$NOMEMAE)
sinasc$ANOME <- sapply(strsplit(sinasc$NOMEMAE, ' '), function(x){
  ap <- c("JUNIOR", "JR", "FILHO", "FO", "NETO", "SOBRINHO")
  if(is.na(x[length(x)]) == T) {return(NA)} #dbf estava funcionando com essa
linha
  #if(length(x) == 0) {return(NA)} #esta linha eh pro csv
  else{
    if(sum(x[length(x)] == ap) > 0){
      x[length(x)]
    }
    else return(NA)
  }
})

```

```

}
)
sinasc$NOMEMAE2 <- sapply(strsplit(sinasc$NOMEMAE, ' '), function(x){
  ap <- c("JUNIOR", "JR", "FILHO", "FO", "NETO", "SOBRINHO")
  if(is.na(x[length(x)]) == T) {return(NA)}
  else{
    if(sum(x[length(x)] == ap) > 0){
      out <- NULL
      for(i in 1:(length(x) - 1)){
        temp <- x[i]
        out <- paste(out, temp, sep = " ")
      }
      gsub("^ ", "", out)
    }
    else{
      out <- NULL
      for(i in 1:length(x)){
        temp <- x[i]
        out <- paste(out, temp, sep = " ")
      }
      gsub("^ ", "", out)
    }
  }
}
)
sinasc$PNOME <- sapply(strsplit(sinasc$NOMEMAE, ' '), function(x) x[1])
sinasc$UNOME <- sapply(strsplit(sinasc$NOMEMAE2, ' '), function(x) {
  if(length(x) == 1) return(NA)
  else x[length(x)]
})
)
sinasc$INOME <- sapply(strsplit(sinasc$NOMEMAE, ' '), function(x){
  if(length(x) == 0) {return(NA)}
  else{
    if((length(x) == 1) | (length(x) == 2)) { "*" }
    else{
      out <- NULL
      for(i in 2:(length(x)-1)){
        temp <- substring(x[i], 1, 1)
        out <- paste(out, temp, sep = "")
      }
      out
    }
  }
}
)
sinasc$PSOUND <- soundexBR(sinasc$PNOME)
sinasc$USOUND <- soundexBR(sinasc$UNOME)

sinascLP <- sinasc[,c(16,38,40,43,25,1,53:57,51,50,49,48)]
colnames(sinascLP) <- colnames(rcbpLP)

```

Foi realizada a exportação do arquivo SINASC limpo e padronizado.

```
write.table(sinascLP,file="C:\\sinascLP.csv", row.names=F, sep=";")
```

Relacionamento dos bancos de dados limpos e padronizados. Com o objetivo de aperfeiçoar o processo de relacionamento, foram utilizadas, em um único passo, seis chaves de blocagem incluindo as variáveis relacionadas ao nome da mãe, sexo da criança, e data de nascimento da criança.

Variáveis da blocagem:

3 - "SEXO", 7 - "PNOME", 8 - "UNOME", 14 - "MESNASC", 15 - "ANONASC

Variáveis de comparação fonética:

1 - "NOMEMAE", 7 - "PNOME", 8 - "UNOME",

Variáveis de comparação por caracter:

2 - "DTNASC", 4 - "RACACOR", 5 - "ENDRES", 9 - "INOME", 10 - "PSOUND", 11 - "USOUND", 12 - "ANOME", 13 - "DIANASC"

```
rcbpLP$DTNASC <- as.character(rcbpLP$DTNASC)
```

```
sinascLP$DTNASC <- as.character(sinascLP$DTNASC)
```

```
rpairs <- compare.linkage (rcbpLP, sinascLP,  
                          blockfld = list(c(3,7,8,14,15), c(3,7,8,15), c(3,7,15),  
c(7,8,13,14), c(3,8,15), c(7,15)),  
                          phonetic = c(1,7,8), phonfun = soundexBR, strcmp =  
c(2,4,5,9,10,11,12,13),  
                          strcmpfun = levenshteinSim, exclude = 6)
```

```
rpairs <- epiWeights(rpairs)
```

Após o relacionamento e a adição dos pesos de concordância de cada par, foi realizada a análise do histograma de distribuição dos pesos para definição do ponto de corte. A tabela 1 apresenta os valores dos pesos de concordância entre os bancos de dados utilizados para cada localidade.

```
hist(rpairs$Wdata, plot=F)
```

```
hist(rpairs$Wdata)
```

```
matches1 <- getPairs(rpairs, min.weight= )
```

O banco "matches1" foi gerado com linhas vazias entre os pares. O comando a seguir remove essas linhas.

```
matches <- matches1[matches1$id != "",]
```

Regras de decisão de classificação de pares foram similares as do passo de deduplicação.

```
i <- 1
```

```
while(i < dim(matches)[1]){
```

```
  print(i)
```

```
  if(matches$NOMEMAE[i] == matches$NOMEMAE[i+1]){
```

```
    matches$TFNOME[i] <- T ; matches$TFNOME[i+1] <- T
```

```

}
if(matches$NOMEMAE[i] != matches$NOMEMAE[i+1]){
  matches$TFNOME[i] <- F ; matches$TFNOME[i+1] <- F
}
if((is.na(matches$ENDRES[i]) | (is.na(matches$ENDRES[i+1]))){
  matches$TFEND[i] <- F ; matches$TFEND[i+1] <- F
} else{
  if(matches$ENDRES[i] == matches$ENDRES[i+1]){
    matches$TFEND[i] <- T; matches$TFEND[i+1] <- T
  }
  if(matches$ENDRES[i] != matches$ENDRES[i+1]){
    matches$TFEND[i] <- F ; matches$TFEND[i+1] <- F
  }
}
}
if(matches$DTNASC[i] == matches$DTNASC[i+1]){
  matches$TFDATA[i] <- T ; matches$TFDATA[i+1] <- T
}
if(matches$DTNASC[i] != matches$DTNASC[i+1]){
  matches$TFDATA[i] <- F ; matches$TFDATA[i+1] <- F
}
}
if(matches$PSOUND[i] == matches$PSOUND[i+1]){
  matches$TFPSOUND[i] <- T ; matches$TFPSOUND[i+1] <- T
}
if(matches$PSOUND[i] != matches$PSOUND[i+1]){
  matches$TFPSOUND[i] <- F ; matches$TFPSOUND[i+1] <- F
}
}
i <- i+2
}

```

Foi necessário exportar o resultado do relacionamento para classificá-lo manualmente.

```

write.table(matches[,c(1,17:21,2:16)],file="C:\\matches.csv",row.names=F,
sep=";")

```

Após a realização do passo anterior, importou-se o arquivo de pares verdadeiros para recuperação das variáveis de interesse de ambos os bancos de dados.

```

rel<-read.csv2("C:\\Pares_verdadeiros.csv", header=TRUE, dec=",", sep=";")

```

Recuperação das variáveis de interesse dos bancos originais.

```

juncao2 <- rcbpL[rel$IDRCBP,]
juncao2$IDSINASC <- rel$IDSINASC
juncao2$Weight <- rel$Weight
juncao2$IDRCBP <- rel$IDRCBP
juncao3 <- data.frame(juncao2,sinascL[juncao2$IDSINASC, ])

```

Finaliza-se o processo de relacionamento com a exportação do arquivo de casos encontrados.

```
write.table(juncao3, file="C:\\ casosencontrados.csv", row.names=F, sep=";")
```

Tabela 1: Valores de concordância entre os bancos de dados para o relacionamento, por localidade.

Localidades	Pesos	Mínimo	Mediana	Máximo
Aracaju	0,6	0,69	0,87	0,94
Belém	0,50	0,53	0,71	0,91
Belo Horizonte	0,44	0,48	0,83	0,98
Cuiabá	0,42	0,45	0,81	0,90
Curitiba	0,40	0,42	0,87	0,96
Fortaleza	0,57	0,60	0,82	0,96
João Pessoa	0,53	0,55	0,86	0,96
Manaus	0,45	0,47	0,85	0,95
Natal	0,45	0,52	0,77	0,90
Porto Alegre	0,44	0,53	0,88	0,97
Recife	0,48	0,53	0,87	0,95
Vitória	0,48	0,51	0,75	0,96

9.2 APÊNDICE 2

Processo de seleção dos controles por a partir do aplicativo *RStudio*

O processo de amostragem foi realizado a partir de uma amostra aleatória sistemática de quatro controles por caso. O banco do SINASC foi utilizado para a seleção dos controles e, para cada localidade, foi ordenado por ano de nascimento e sexo.

OBS.: Existiam peculiaridades em cada banco de dados que foram tratadas de forma específica.

Script - *RStudio*

```
sinasc <- read.csv2("C:\\Selecao de controles\\sinasc_localidade.csv", h=T, sep=";")
sinascord <- sinasc[order(sinasc$ANONASC,sinasc$SEXO),]

#Definição:
#N – número total do banco de dados do sinasc
#n – quantidade de controles (número de casos - NC * 4)
#l – intervalo de seleção
#n0 – primeiro número aleatório do banco de dados do sinasc

N <- nrow(sinasc)
n <- (NC*4)
l <- round(N/n)
n0 <- runif(1, min=1, max=l)
indice <- seq(n0, n0 + (n-1) * l, l)
amostra <- sinascord[indice,]
write.table(amostra, file="C:\\Controles\\Controles_localidade.csv", row.names=F,
sep = ";")
```

9.3 APÊNDICE 3

Artigo

Early Childhood Leukemia Incidence Trends in Brazil

Rejane de Souza Reis *, Marcell de Oliveira Santos *, Beatriz de Camargo**, Julio Fernando Pinto Oliveira*, Luiz Claudio Santos Thuler***, Maria S. Pombo-de-Oliveira**

Address: *Divisão de Vigilância e Análise de Situação Coordenação de Prevenção e Vigilância, Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, Brazil; Rua Marques de Pombal, 125 – 6º andar, Rio de Janeiro, Brazil**. Pediatric Hematology and Oncology Program, Research Center, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brazil; Rua Marques de Pombal, 125 –Rio de Janeiro, Brazil ***; Research Center, Instituto Nacional de Câncer-INCA, Rua Andre Cavalcanti 37, CEP 20231-050, Rio de Janeiro, Brazil,

Affiliations:

* Coordenação de Prevenção e Vigilância, Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, Brazil;

** Pediatric Hematology-Oncology Program, Research Center, Instituto Nacional de Câncer-INCA, Rio de Janeiro, Brazil;

***Centro de Pesquisa, Instituto Nacional do Cancer, Rio de Janeiro, Brazil;

Corresponding authors: Maria S. Pombo-de-Oliveira MD, Ph.D; Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, Brazil

Abstract

Purpose: To test possible trends in incidence rate of early childhood leukemia (children with < 5 years old at the diagnosis) in Brazil. Methods: Data from 18 population-based cancer registries (PBCRs) were analyzed (period 1999-2010). The analysis consisted of frequencies, age-adjusted incidence rates, and joinpoint regression results, including annual percent change (APC) in incidence rates 95% confidence intervals (CI). Results: The median age-adjusted incidence rate (AAIR) of overall early childhood leukemia was 61 per million. The AAIR for acute lymphoid leukemia (ALL) was 44 per million and non-lymphoid acute leukemia (NLAL) was 14 per million. The median ALL/NLAL ratio was 3.0, suggesting higher incidence rate of NLAL in these settings. The joinpoint analysis showed increase in leukemia incidence rate in two PBCRs (João Pessoa and Salvador) APC, 20 (95% CI; 3.5; 39.4) and APC, 8.68 (CI 95%; 1.0; 16.9) in NLAL, respectively. Leukaemia incidence rate in São Paulo PBCR decreased overtime'. Correlation with ALL AAIR and selected variables of SES factors was not observed. Conclusion: Increased AAIR regionally overtime was observed. However, the interpretation for such phenomenon should be cautious because it might reflect the access to health care, diagnosis procedures and improvement of PBCR's quality. The observed trend supports the necessity of further ecological studies.

Key words: Brazil, childhood leukemia, incidence, time trend, cancer registry, epidemiology.

Running title: Epidemiology of early childhood leukaemia

Introduction

Childhood leukemia is one of the most common malignancies occurring between 0 to 5 years, and, hypothesis concerning pathogenesis was taking in considerations exposure in fetal life, delay of infection exposures beyond the first year of life and unusual population mixing [1,2]. Several reports demonstrate the geographic variation in the childhood leukemia incidence rates associated with measures of population mixing, indicators of socio-economic factors, ethnicity, time trends among other variables. The majority of these studies rely upon information ascertained through population-based cancer registry (PBCR), hospital-based cancer registry and case-controls studies [3-5].

The incidence cancer rate obtained from low and middle-income countries where nearly 90% of the world's children live is low when compared to high income countries, but in Costa Rica and Mexico [6-8]. The access difficulties in the health care, the ascertainment and completeness of the information are reasons to question this credit. For instances, the diagnosis and under-reporting doubtless was revisited in Brazil, applying a capture-recapture method using an independent data source has demonstrated frequency of underreporting cases in three cities [9]. However, since then, the recognition of early childhood leukemia has occurred with the leukemia diagnosis defined throughout immunophenotyping in different areas of Brazil, and certainly are improving the completeness of the PBCR [9,10]. Besides, the well-established cooperative study groups of pediatric malignancies and the network of diagnostics centers have been linking patient ascertainment with diagnostic and treatments. Both, the centralized immune-molecular characterization and the cooperative study groups of pediatric malignancies led to a great progress on the effects of same unstable hospital-data, incomplete or inadequate data ascertainment, random variation or PBCR quality [11]. No doubt that good quality PBCR data have built strategies to improve treatment and survival rate. All these factors could effectively contribute to increased incidence over time. Therefore, whether there was a real increase of childhood leukemia or reflecting the improved case identification is a question that needs to be often revisited in developing countries.

Epidemiological and clinical studies provided evidences that the early childhood leukemia have somatic genetic alterations occurring during fetal life and might be due to the effects of potential damage to DNA during pregnancy. Because

environmental factors were highly associated with early age leukemia in Brazil we raised the question whether incidence rates increased in this age settings [2,12,13]. Therefore, the current study was performed in order to evaluate trends in incidence rate of early childhood leukemia (children aged <5 years) in different PBCR situated in five Brazilian geographic regions.

Material and Methods

Data

All cases of childhood leukemia registered in 18 PBCR located in 17 Brazilian capital cities and Federal District were included in the study. To determine geographical differences in incidence, the PBCR incidence rates were grouped into five Brazilian regions-North, Northeast, South, Southeast and Middle-West, as shown in Figure 1. The inclusion of patients in each registry is done following the standard criteria recommended by the International Agency for Research in Cancer (IARC) to Cancer Registries. Cases were collected by trainee personal registers that collect in each coverage PBCR area, the incident cases confirmed microscopically. Less than 20% of cases were collected throughout death certificates. Each PBCR has its own dynamic and structure and therefore having different series and time period. The 18 cities providing PBCR, the population coverage and the regional differences related to human development index, parental education level, and percentage of major economic activities and poverty level are shown in Supplemental material (Tables 1S and 2S). Diagnoses were grouped according to the International Classifications of Childhood Cancer based on the International Classification of Diseases for Oncology [14]. Leukemia was subdivided into 2 major groups: 1) Acute Lymphoid Leukemia - ALL (I.a) and 2) Non-Lymphoid Acute Leukemia - NLAL (corresponding to the diagnostic group (I.b) acute myeloid leukemias (AML), (I.c) chronic myeloproliferative diseases leukemia, (I.d) myelodysplastic syndrome and myeloproliferative diseases and group (I.e) unspecified leukemia).

Incidence rate

Analyses include examination of the number of new cases, age-adjusted incidence rates (AAIR), and age-specific incidence rates (ASIR) by age group (≤11months; 12-23 months; 24-35months; 36-47 months; 48-59 months) for each

PBCR. Age-adjusted incidence rates (AAIR) according to leukemia groups, gender, and time were calculated with a direct method using the proposed world population of 1960 [15]. For age-specific incidence rates (ASIR) according to leukemia group and time period were calculated for both gender. The median was chosen as a measure of central tendency in order to obtain an overall assessment of the incidence rates (AAIR and ASIR) and CR. Like other developing countries Brazilian PBCR coverage is confined to the capital cities. Therefore the median is the appropriated measure of central tendency, and it was not possible to obtain an arithmetic average for the entire country.

Trends

Incidence trends were evaluated in 11 PBCR who had 8 years of consolidation on database. It was excluded all the PBCR with rate value of zero. To identify significant changes in the trends for leukemia incidence, the joinpoint regression analysis was performed; the annual percentage changes (APC) were estimated. The best cut-point period for measuring the trends is described elsewhere (www.srab.cancer.gov/joinpoint). Significance was determined with the Monte Carlo Permutation method. The models incorporated estimated variation for each point either when the responses are AAIRs or used a Poisson model of variation [16].

Because there are regional variations in Brazil, regarding socio-economic status (SES) and economic activities, some variables (shown in Table 1S and Table 4) were selected to analyze the childhood ALL incidence rate and association with SES. The indicators of SES selected measure different aspects relevant to health outcome at some stage of childhood life course. They were parental education level, poverty level and childhood mortality, as well as, the major economic activities of each city where PBCR is located. These potential indicator factors have been linked with childhood etiology of leukemia [17]. Correlations between this indicators and leukemia incidence rate were tested using Spearman's coefficient correlation test.

Results

The median ASIR from all 18 Brazilian PBCRs is shown in Table 1. There is an incidence peak in NLAL infants with a rate of 18.32 per million and declining to 10.65 per million for children with 3 years-old. Regarding ALL is just the opposite,

there is lower incidence rate in infants (12.88 per million), and an increased ASIR from 24 months old up to 67.77 per million in children with 48 months of age. When age and gender specific incidence rate were evaluated males \leq 11 months had higher rates (44 per million) than females (20 per million). The ratio ALL/NLALL in infants (children with \leq 11 months-old) was 0.7. In children with 48-59 months-old the median ratio was 6.1. A higher incidence at 24 to 59 months-old, in both genders, and a pronounced level of ALL with ASIR at leukemia both subtypes combined was 32.11 per millions (\leq 11 months -old), followed by 40.42 per million in age range (12-23 months-old).

The crude incidence rates (CR) and AAIR for childhood leukemia in 18 PBCR according leukemia subtype are shown in Table 2. The AAIR in both genders for all cases of leukemia varied from 45 to 95 per million, the lowest in Salvador (44.77), and Aracaju (45.39) and the highest in Goiânia (94.72), Curitiba (91.83) and Manaus (87.19). The incidence was slightly higher in males with the exception in Recife (M:F 0.6), Campo Grande (M:F 0.7), João Pessoa (M:F 0.8) and Curitiba (M:F 0.9). The median AAIR observed for ALL among the 18 PBCR was 44.18 per million, and for the NLAL was 14.32 per million. The ALL/NLAL ratio showed a variation of 1.0 in Teresina to 8.1 in Cuiabá, with a median of 3.0 demonstrating that higher incidence rate of NLAL in these settings.

The median age-adjusted incidence rates per million, gender and leukemia subtypes in different Brazilian regions are shown in Figure 2. There is clearly a regional difference observed among the incidence rates. Higher rates of ALL in boys were observed in the North region, while the lowest are in the Northeast. In girls, the highest rates were observed in the Middlewest, while the lowest were observed in the Southeast. For NLAL incidence rates differ also in different regions, despite some regions showed similar patterns.

In order to evaluate the incidence rates trends of childhood leukemia in different Brazilian region, joinpoint regression models were applied (Table 3 and Supplemental Figure 1). Increased rates for overall leukaemia were observed in 8 Brazilian PBCRs, but João Pessoa with significant increased rate (APC 20.11%; 95% CI, 3.5; 39.4). An increased rate was also observed to Salvador for subtype NLAL (APC 8.68%; 95% CI, 1.0; 16.9). In São Paulo, a significant decline (APC -4.02%; 95% CI,-6.1; -1.9) were observed between 1997 and 2010 for overall leukemia [ALL

and NLAL (APC -3.97%; 95% CI, -6.4;-1.4; APC -3.90; 95% CI,-6.9;-0.8), respectively].

The correlation test of regional childhood ALL AAIR and selected variables of SES factors is shown in Table 4. The AAIR median value was 44.18, (28.32-81.91); HDI was 0.77 (0.74-0.85); poverty was 15.3 (3.5-24.1); population density was 24.6 (13.3-50.2); illiteracy was 4.1 (2.22-9.66) and mortality rate was 15.2 (12.0-19.9). There is no differences regarding the HDI index, regional poverty levels, illiteracy ratio, childhood mortality rate and childhood ALL AAIR. The illiteracy ratio seems to be negatively correlated although the sample size has no sufficient power.

Discussion

The quality of PBCR and the health care access has significant improved in the last decade in middle income countries [18]. In a previous study the population-based incidence rates on childhood leukemia (≤ 14 years old) has demonstrating difference in incidence rate among geographical area in Brazil. Goiania presents the highest incidence rate (81.91 per million) of childhood ALL whereas, Teresina has the highest incidence rate of NALL (28.25 per million) [19]. This report is the first descriptive analysis of a population-based leukemia incidence in the first infancy (< 5 years of age) in Brazil, and the results observed corroborates with previous study [19,20], in the highest incidences were observed in Manaus, Curitiba, Belém and Goiânia (86.0, 85.0, 81 and 77.0 per million, respectively). The incidence of ALL in the first infancy, as a whole is higher among males and our data is similar, nevertheless, in infant leukemia (IL) is more frequent in females than males [21,22]; herein, just the opposite with a higher incidence rate of IL on males were observed. Another string figure in this analysis is that the higher rate incidence on NLAL when compared with SEER data (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/). The median ratio ALL/NLAL reported in Brazilian PBCR was four times-folds, whereas in SEER data are eight times-folds. Albeit, among infants, the data were similar to results found in The Childhood Cancer Registry of Piedmont in Italy (ratio ALL/NLAL = 1.0) while the SEER data the ratio of ALL/AML is 2.0 [23]. In the recent IARC publication (CI5-X), the incidence rates of childhood leukemia specified according to age range [0 to 4 years-old] in Chile, Argentina, Equador, Martinica and Jamaica, have a wide broad variation regarding gender. The median rate was 40.65 per million for boys and 42.06 per million for girls [24]. These data with respects to the ratio male/female seems to

be different from the rest of the World. This might be explained by the scattered registry system model. The majority of the PBCR in South/Central American countries (including Brazil) is located in capital cities and surroundings with coverage restricted to this area. However, the reasons for this discrepancy are not yet understood. In recently study, specific associations related to gender were observed regarding genetic susceptibility to CYP3A4*1B, CYP3A5*1 and SULT1 genetic variants in genes crucial in the oestrogen metabolism [25,26]. One could speculate that the presence of CYP variants would be involved in the gender-specific risk associations in some early childhood leukemia settings.

There are clearly differences in the frequency of age and gender distributions world-wide in childhood leukemia [8, 20, 27]. The age-specific incidence pattern for ALL has a peak-age in 2-5 years-old; these markedly increased incidence rate of ALL in high income countries compared to lack of such sharp age peak in low-middle income countries, have led to delay of infection-based hypothesis for ALL-leukemogenesis and sources of speculations leading to other hypothesis that the risk of childhood B-cell precursor ALL (BCP-ALL) is reduced when early childhood infections induce qualitative and quantitative changes in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis [28, 29]. Previous large-population-based studies have investigated associations between measures of SES, infection in early life birth order and timing of birth as proxy to test the hypothesis of delay exposure of viral infections and decrease risk of ALL [30, 31]. Once the information of ALL were collected from PBCR situated in major Brazilian cities, the HDI, density and other index measures were very similar among them and possibly compromising the comparisons tests of regional variables of SES measurements. The current pattern of the Brazilian median incidence rate in childhood leukemia among children < 5 years of age includes those usually observed in industrialized countries, as well as those associated with poverty, as seen in developing countries. Several studies performed to test SES and the risk of childhood leukemia found in half- positive/and half-negative association, whereas a few studies found null association. Registry- and record-based studies tend to show positive associations, whereas case-control studies negative associations. There are was also some temporal heterogeneity, with more positive associations in older studies and negative associations in newer studies demonstrating the variation with region and time [5, 32] The slight male preponderance found in this analysis have

also been reported in other nations [20, 33] and further ecological study is necessary to explain few regional differences regarding gender observed herein.

The present analysis demonstrated that incidence rates in early age childhood leukemias, whether ALL or AML, have been increasing since the last 15 years in Brazilian regions. These findings extend previous incidence surveys from the population-based registries [19].

The incidence trends of childhood leukemia have controversial results, although slightly increased in some countries have been observed [23, 34-37]. The current analysis has indicated an overall increase rate in early childhood leukemia on cities located in the North, Northeast and Middlewest Brazilian regions. A significance increase were observed in João Pessoa (APC 20.11% $p = 0.0226$) to overall leukaemia and Salvador (APC 8.68% $p = 0.0305$) to subtype NLAL. Even if decrease rate observed in São Paulo and Grande Vitória might be consequence of the public health system reorganized to allow better regional oncological treatments and avoiding transpose as used to be. The interpretation should be caution, because it might reflect the access to health care, the improvement of diagnosis procedures and the quality of data collection. The ascertainment completeness data may also contribute to the increase incidence in such PBCRs. Registration have improved significantly since several controlled action applied. In the last two decades the Brazilian Health Ministry have made several initiatives in order to improve the quality of information about cancer data around the country. Twenty-five PBCR were implemented and presently 14 PBCR have historical series- data consolidated with at least 8 years of information. Evidence of the improvement can be observed through the International Agency of Research on Cancer (IARC) assessment [24, 38, 39].

The stringing findings that particularity deserves an attention from this report is that in cities with high incidence rates of childhood leukemia in early age (Goiânia, Curitiba and Manaus), the major economic activities force is based on industrial plants as a proxy of an environmental exposures that deserves further ecological studies. The industrialization process produced new environment exposures, such as chemicals, metals, dust and induce lifestyle changes. The vast enrollment of women in the labor force can also produced fetal to transplacental exposures. In this regard, the biological understanding of leukemogenic pathways has been improved by the identification of fusion genes occurring in clonal cell during fetal life as confirmed by

retrospective analyses of neonatal blood spots of affected infants [40-42]. The causes of these genetic alterations are not known, but have been speculated to be associated with transplacental exposures [2, 21].

In this regards, since the beginning of the year 2000, a case-control study was carried out in Brazil, in order to investigate maternal exposures during pregnancy associated with early age acute leukemia in offspring's. Although these case-controls studies were not designed as population based, the main demography features is similar, to those found in the present analysis [12]. In the series of patients enrolled in the Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia (BCSGIAL), the distribution reported the regarding M:F ratio were the same [43]. Therefore we do not believe in artifact of data collection because in Brazil there is no cultural difference regarding gender treatment opportunities [12, 13, 43, 44].

Some limitations of this study should be mentioned. Regarding the attempt to test the SES with incidence rates, for instances, it would be difficult to compare these results quantitatively. The differences in SES measures used and the social implications of measures (e.g. years of education) over places and times during the life course such as birth, infancy, childhood. Nonetheless, some strong point is the evidence that the continuous information permit to estimates the incidence rates of childhood leukemia overtime, consequently a directional patterns might lead to ecological studies.

In conclusion the present study demonstrated important differences in incidence rates between Brazilian regions and requiring further ecological investigations.

Conflict of interest: None declared.

Authorship contribution: RSR contributed to study design statistical analysis data interpretation and drafting the manuscript. MOS, BDC, JFPO and LCSL contributed with data extraction data interpretation. MSPO contributed to the conception of the study, critical analysis and writing. All authors contributed and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgements

The authors are grateful to all the coordinators of the PBCRs in Brazil that contributed to this work, including PBCR of Aracaju/SE, PBCR of Belém/PA, PBCR of Belo Horizonte/MG, PBCR of Campo Grande/MS, PBCR of Cuiabá/MT, PBCR of Curitiba/PR, PBCR of Distrito Federal, PBCR of Fortaleza/CE, PBCR of Goiânia/GO, PBCR of João Pessoa/PB, PBCR of Manaus/AM, PBCR of Natal/RN, PBCR of Porto Alegre/RS, PBCR of Recife/PE, PBCR of Salvador/BA, PBCR of São Paulo/SP and PBCR of Teresina/PI.

References

- [1] McNally RJ, Eden TOB. An infectious aetiology for childhood acute leukemia: a review of evidence. *Br J Haematol* 2004;127 (November (3)): 243-263.
- [2] Alexander FE, Patheal SL, Biondi A et al. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Res* 2001;61(March (6)):2542-6.
- [3] Stiller CA, Kroll ME, Boyle PJ, Feng Z. Population mixing, socioeconomic status and incidence of childhood acute lymphoblastic leukaemia in England and Wales: analysis by census ward. *Br J Cancer* 2008; 98 (March (5)):1006-11.
- [4] Alexander FE, Chan LC, Lam TH, et al. Clustering of childhood leukaemia in Hong Kong: association with the childhood peak and common acute lymphoblastic leukaemia and with population mixing. *Br J Cancer* 1997;75(3):457–463.
- [5] Poole C, Greenland S, Luetters C, Kelsey JL, Mezei G. Socioeconomic status and childhood leukaemia: a review. *Int J Epidemiol* 2006; 35 (April (2)) :370-384.
- [6] Rodriguez-Galindo C, Friedrich P, Morrissey L, Frazier L. Global challenges in pediatric oncology. *Curr Opin Pediatr* 2013;25 (February(1)):3-15.
- [7] Monge P, Wesseling C, Rodriguez AC, Cantor KP, et al. Childhood leukaemia in Costa Rica, 1981-96. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2002; 16(July(3)):210-218.
- [8] Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Rios R et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011;11 (August) 355.
- [9] Azevedo-Silva F, Reis R, Santos M de O, Luiz RR, Pombo-de-Oliveira MS. Evaluation of childhood acute leukemia incidence and underreporting in Brazil by capture-recapture methodology. *Cancer Epidemiol* 2009;33 (December (6)):403-5.

[10] Pombo de Oliveira MS, Koifman S, Vasconcelos GM, Emerenciano M, et al. Development and perspective of current Brazilian studies on the epidemiology of childhood leukemia. *Blood Cells Mol Dis* 2009;42 (March(2)):121-5.

[11] De Camargo B, Kurashima AY. Pediatric hematology oncology in Brazil. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53 (November(5)): 699-700.

[12] Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S, Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Infant acute leukemia and maternal exposures during pregnancy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15 (December (12)):2336-41.

[13] Ferreira JD, Couto AC, Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S et al. In utero pesticide exposure and leukemia in Brazilian children < 2 years of age. *Environ Health Perspect* 2013;121 (February (2)):269-75.

[14] Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer* 2005; 103 (April (7)):1457-67.

[15] Doll R, Payne P, Waterhouse JAH. *Cancer Incidence in five Continents*. Berlin, Springer, 1966.

[16] Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000;19 (February (3)):335-351.

[17] Adam M, Rebholz CE, Egger M, Zwahlen M, Kuehni CE. Childhood leukaemia and socioeconomic status: what is the evidence? *Radiat Prot Dosimetry*. 2008; 132(2):246-54. Review.

[18] Magrath I, Steliarova-Foucher E, Epelman S, et al. Paediatric cancer in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol* 2013;14 (March (3)):e104-16.

[19] de Souza Reis R, de Camargo B, de Oliveira Santos M, et al. Childhood leukemia incidence in Brazil according to different geographical regions. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56 (January (1)):58-64.

[20] Hjalgrim LL, Rostgaard K, Schmiegelow K, et al. Age- and sex-specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in the Nordic countries. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 (October (20)):1539-44.

[21] Ross JA, Davies SM, Potter JD, Robison LL. Epidemiology of childhood leukemia, with a focus on infants. *Epidemiologic Reviews* 1994; 16: 243-272.

[22] Ross JA, Robison LL. MLL rearrangements in infant leukemia: is there a higher frequency in females? *Leuk Res* 1997;21(August(8)):793-5.

[23] Dalmaso P, Pastore G, Zuccolo L, et al. Temporal trends in the incidence of childhood leukemia, lymphomas and solid tumors in north-west Italy, 1967-2001. A report of the Childhood Cancer Registry of Piedmont. *Haematologica*. 2005;90 (September (9)):1197-204.

[24] Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R and Ferlay J eds (2013). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version)* Lyon, IARC. <http://ci5.iarc.fr>.

[25] Pacifici GM. Sulfation of drugs and hormones in mid-gestation human fetus. *Early Human Development* 2005; 81(July(7)):573-581.

[26] Thangavel C, Boopathi E, Shapiro BH. Intrinsic sexually dimorphic expression of the principal human CYP3A4 correlated with suboptimal activation of GH/glucocorticoid-dependent transcriptional pathways in men. *Endocrinology* 2011; 152 (December(12)):4813-24.

[27] Moreno F, Loria D, Ariata G, Terracini B: ROHA network. Childhood cancer: incidence and early deaths in Argentina, 2000-2008. *Eur J Cancer* 2013;49 (January (2)):465-473.

[28] Greaves MF, Wiemels J. Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2003;3(September (9)):639–49.

[29] Schmiegelow K, Vestergaard T, Nielsen SM, Hjalgrim H. Etiology of common childhood acute lymphoblastic leukemia: the adrenal hypothesis. *Leukemia* 2008; 22 (December (12)): 2137-41.

[30] Marcotte EL, Ritz B, Cockburn M, Heck JE. Exposure to infections and risk of leukemia in young children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23 (July (7)) 1195-203.

[31] Urayama KY, Ma X, Selvin S, et al. Early life exposure to infections and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer*, 2011; 128 (April (7)):1632-43.

[32] Kueni E C, Zwahlen M. Commentary: numerous heterogeneous and often poor. —the studies on childhood leukaemia and socioeconomic status. *Int J of Epidemiol* 2006; 35 (April (2)):384-85.

[33] Kulkarni KP, Marwaha RK. Significant male preponderance in childhood acute lymphoblastic leukemia in India and regional variation: tertiary care center experience, systematic review, and evaluation of population-based data. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 30 (September(6)):557-67.

[34] Petridou ET, Dimitrova N, Eser S, et al.. Childhood leukemia and lymphoma: time trends and factors affecting survival in five Southern and Eastern European Cancer Registries. *Cancer Causes Control* 2013; 24 (June (6)):1111-18.

[35] Baade PD, Youlten DR, Valery PC, et al. Trends in incidence of childhood cancer in Australia, 1983-2006. *Br J Cancer* 2010; 102(February (3)):620-26.

[36] Hagopian A, Lafta R, Hassan J, Davis S, Mirick D, Takaro T. Trends in childhood leukemia in Basrah, Iraq, 1993-2007. *Am J Public Health* 2010; 100 (June (6)):1081-87.

[37] Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer* 2008; 112 (January(2)):416-32.

[38] Cancer Incidence in Five Continents Vol.VIII. IARC Scientific Publications No. 155 Edited by D.M. Parkin, S.L. Whelan, J. Ferlay, L. Teppo and D.B. Thomas. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France, 2002.

[39] Cancer Incidence in Five Continents Vol.IX. M.P. IARC Scientific Publication No. 160 Edited by M. P. Curado, B. Edwards, H. R. Shin, H. Storm, J. Ferlay, M. Heanue and P. Boyle. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France, 2007.

[40] Mori H, Colman SM, Xiao Z, Ford et al. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99 (June(12)):8242-47.

[41] Maia A T, van der Velden V H J, Harrison C J, Szczepanski T, Williams M D, Griffiths M J, van Dongen J J M, M F Greaves MF. Prenatal origin of hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia in identical twins. Leukemia 2003; 17 (November (11)) :2202-06.

[42] Ford AM, Ridge SA, Cabrera ME et . In utero rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukaemias. Nature 1993; 363 (May (6427)):358-60.

[43] Emerenciano M, Meyer C, Mansur MB, Marschalek R, Pombo-de-Oliveira MS. The distribution of MLL breakpoints correlates with outcome in infant acute leukaemia. Br J Haematol 2013; 161 (April(2)):224-36.

[44] Couto AC, Ferreira JD, Rosa AC, Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S et al.. Pregnancy, maternal exposure to hair dyes and hair straightening cosmetics, and early age leukemia. Chem Biol Interact 2013; 205 (September (1)):46-52.

Tables and Figures

Table 1. Median age-specific incidence rates per million of leukaemia from 18 PBCR, Brazil, 1999-2010.

Age (months)	Male			Female			Total			Ratio (ALL/NLAL)
	ALL	NLAL	Leukemia	ALL	NLAL	Leukemia	ALL	NLAL	Leukemia	
0-11	16.76	17.14	43.95	3.91	4.77	20.48	12.88	18.32	32.11	0.70
12-23	30.41	12.08	47.70	28.69	10.35	46.63	27.26	13.85	40.42	1.97
24-35	55.84	23.05	84.48	70.19	4.61	79.56	59.54	16.46	80.64	3.62
36-47	89.93	10.01	97.56	48.98	11.37	60.43	51.76	10.65	72.58	4.86
48-59	68.16	13.86	77.62	53.61	0.00	68.72	67.77	11.20	74.52	6.05

Abbreviations: ALL, Acute lymphoblastic leukaemia; NLAL, Non-lymphoid acute leukaemia.

Table 2. Incidence rates childhood leukaemia in the first infancy (< 5 years at the diagnosis), per million, according to leukaemia subtype. Brazil, 1999-2010.

Geographic Regions	PBCR (period)	n	Ratio (M/F)	Ratio (ALL/LNLA)	ALL		NLAL		Total leukemias	
					CR	AAIR**	CR	AAIR**	CR	AAIR**
North										
	Belém (1999-2003)	65	1.63	3.65	60.74	60.46	16.67	16.57	77.41	77.03
	Manaus (2001-2005)	81	1.74	3.51	67.84	67.84	19.38	19.35	87.22	87.19
Northeast										
	Aracaju (2004-2008)	12	2.73	-	45.73	45.39	0.00	0.00	45.73	45.39
	Fortaleza (2002-2006)	71	1.68	2.73	45.31	44.77	19.03	18.86	64.34	63.62
	João Pessoa (2003-2007)	18	0.78	2.56	46.77	46.13	17.99	18.00	64.76	64.13
	Natal (2001-2005)	16	0.96	1.67	29.79	29.73	17.88	17.82	47.67	47.55
	Recife (2003-2007)	36	0.62	3.00	44.80	44.59	14.93	14.84	59.74	59.43
	Salvador (2001-2005)	49	1.08	2.27	31.07	31.09	13.71	13.68	44.74	44.77
	Teresina (2000-2002)	12	0.96	1.00	28.43	28.32	28.43	28.25	56.86	56.57
Middlewest										
	Campo Grande (2000-2003)	14	0.75	5.78	48.93	47.39	8.15	8.29	57.08	56.22
	Cuiabá (2002-2006)	28	1.10	8.11	70.55	70.55	8.47	8.70	79.01	79.25
	Distrito Federal (1999-2002)	38	1.07	5.41	39.31	39.68	7.37	7.34	46.68	47.01
	Goiânia (2005-2009)	45	1.44	6.39	82.66	81.91	12.72	12.81	95.37	94.72
Southeast										
	Belo Horizonte (2001-2005)	45	1.01	3.48	38.03	37.97	10.87	10.90	48.90	48.87
	Grande Vitória (2004-2008)	34	1.56	2.08	31.85	31.73	15.23	15.28	47.09	47.00
	São Paulo (2006-2010)	198	1.31	3.39	34.47	34.17	14.28	14.29	48.74	48.46
South										
	Curitiba (2004-2008)	61	0.88	3.59	72.66	71.81	19.68	20.02	92.34	91.83
	Porto Alegre (2002-2006)	42	2.14	2.53	55.62	56.10	22.25	22.18	77.86	78.28
Median		40	1.09	3.00	45.52	44.18	15.08	14.32	58.41	60.81

Abbreviations: PBCR, Population-based cancer registries; ALL, acute lymphoid leukaemia; NLAL, non-lymphoid acute leukaemia; CR, crude rate; AAIR, age-adjusted incidence rate; (*) Adjusted by world population (1960) per million.

Sources: Population-Based Cancer Registries; MP/ Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (<http://www.datasus.gov.br>).

Table 3. The estimated change of childhood leukaemia overtime in Brazilian PBCR by region and leukaemia subtype.

PBCR by geographic region	Leukemia				ALL				NLAL			
	Period	APC	95%CI	<i>p</i>	Period	APC	95%CI	<i>p</i>	Period	APC	95%CI	<i>p</i>
North												
Belém	1996-2003	6.77	[-4.9;19.9]	0.2150	1996-2003	4.50	[-6.7;17.0]	0.3770	-			
Northeast												
Aracaju	2001-2008	11.24	[-6.1;31.8]	0.1751	2001-2008	12.38	[-2.0;28.9]	0.0819	-			
Fortaleza	1996-2006	3.46	[-4.9;12.5]	0.3851	1996-2006	1.44	[-6.0;9.5]	0.6781	-			
João Pessoa	1999-2007	20.11*	[3.5;39.4]	0.0226	-				-			
Recife	1996-2007	2.02	[-6.8;11.7]	0.6342	1996-2007	-0.32	[-10.2;10.6]	0.9469	-			
Salvador	1996-2005	5.17	[-7.9;20.1]	0.4074	-				1996-2005	8.68*	[1.0;16.9]	0.3050
Middlewest												
Goiânia	1996-2009	4.64	[-1.4;11.1]	0.1244	1996-2009	5.07	[-1.1;11.7]	0.1021	-			
Southeast												
Grande Vitória	1999-2008	-1.35	[-10.4;8.6]	0.7596	1999-2008	-0.66	[-11.9;12.0]	0.9052	-			
São Paulo	1997-2010	-4.02*	[-6.1;-1.9]	0.0014	1997-2010	-3.97*	[-6.4;-1.4]	0.0528	1997-2010	-3.90*	[-6.9;-0.8]	0.1846
South												
Curitiba	1998-2008	0.01	[-8.8;9.6]	0.9981	1998-2008	-1.35	[-10.8;9.2]	0.7687	2001-2008	12.79	[-8.8;39.4]	0.2142
Porto Alegre	1996-2006	6.57	[-12.5;29.8]	0.4846	1996-2006	8.87	[-7.6;28.2]	0.2702	-			

Abbreviations: PBCR, population-based cancer registry; AAPC, Annual Average Percent Change; CI, confidence intervals; ALL, acute lymphoid leukaemia; NLAL, non- lymphoid acute leukaemia; (*) Significant *p* < 0.05.

Table 4. Selected variables and level measures according to Brazilian regions and childhood acute lymphoblastic leukaemia age-adjusted incidence rate, per million. Brazil, 2010.

Geographic Regions	Cities	AAIR	HDI	Poverty (%) ^a	Population density (%) ^b	Illiteracy ratio ^c	Mortality rate < 5years-old ^d
North							
	Belém	77.03	0.75	21.4	43.2	3.47	17.2
	Manaus	87.19	0.74	20.6	50.2	4.00	15.2
Northeast							
	Aracaju	45.39	0.77	20.9	23.0	6.93	16.9
	Fortaleza	63.62	0.75	21.3	31.5	7.30	16.9
	João Pessoa	64.13	0.76	20.1	22.2	8.54	13.2
	Natal	47.55	0.76	19.9	26.8	8.73	15.4
	Recife	59.43	0.77	24.1	25.8	7.44	12.5
	Salvador	44.77	0.76	20.5	27.2	4.12	12.0
	Teresina	56.57	0.75	24.1	28.5	9.66	17.5
Middlewest							
	Campo Grande	56.22	0.78	9.3	20.7	4.16	19.9
	Cuiabá	79.25	0.79	10.7	27.2	4.47	18.7
	Distrito Federal	47.01	0.82	9.4	23.5	3.66	15.8
	Goiânia	94.72	0.80	6.5	15.7	3.46	14.8
Southeast							
	Belo Horizonte	48.87	0.81	8.8	17.0	2.99	15.1
	Vitória	47.00	0.85	8.4	16.0	3.10	13.3
	São Paulo	48.46	0.81	8.6	32.3	3.30	14.7
South							
	Curitiba	91.83	0.82	3.5	13.3	2.22	13.6
	Porto Alegre	78.28	0.81	9.7	19.0	2.34	13.1
Coefficient Correlation			-0.12474	-0.09293	-0.06092	-0.19505	0.05989
p-value			0.6100	0.7048	0.8050	0.4237	0.8083

Abbreviations: AAIR, adjusted-age incidence rate of childhood leukaemia; HDI, human development index; ^a *Per capita* household income ≤ R\$ 140,00; ^b Percentage of population living in households with more than two people per bedroom; ^c Population ratio between individuals with ≥18 years of age that are no writers and no-readers in the whole population in the same age strata; ^d probability to death between birth to 5 years of age per 1,000 living children; Source of level of measurements:

http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/o_atlas/o_atlas/.

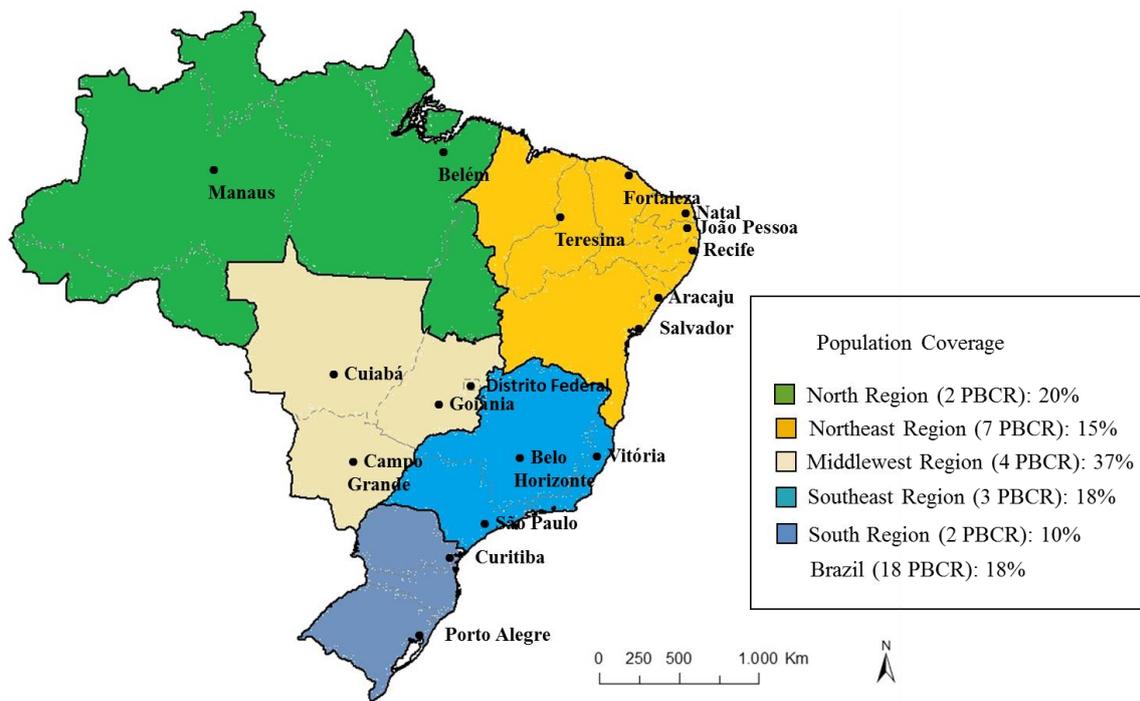
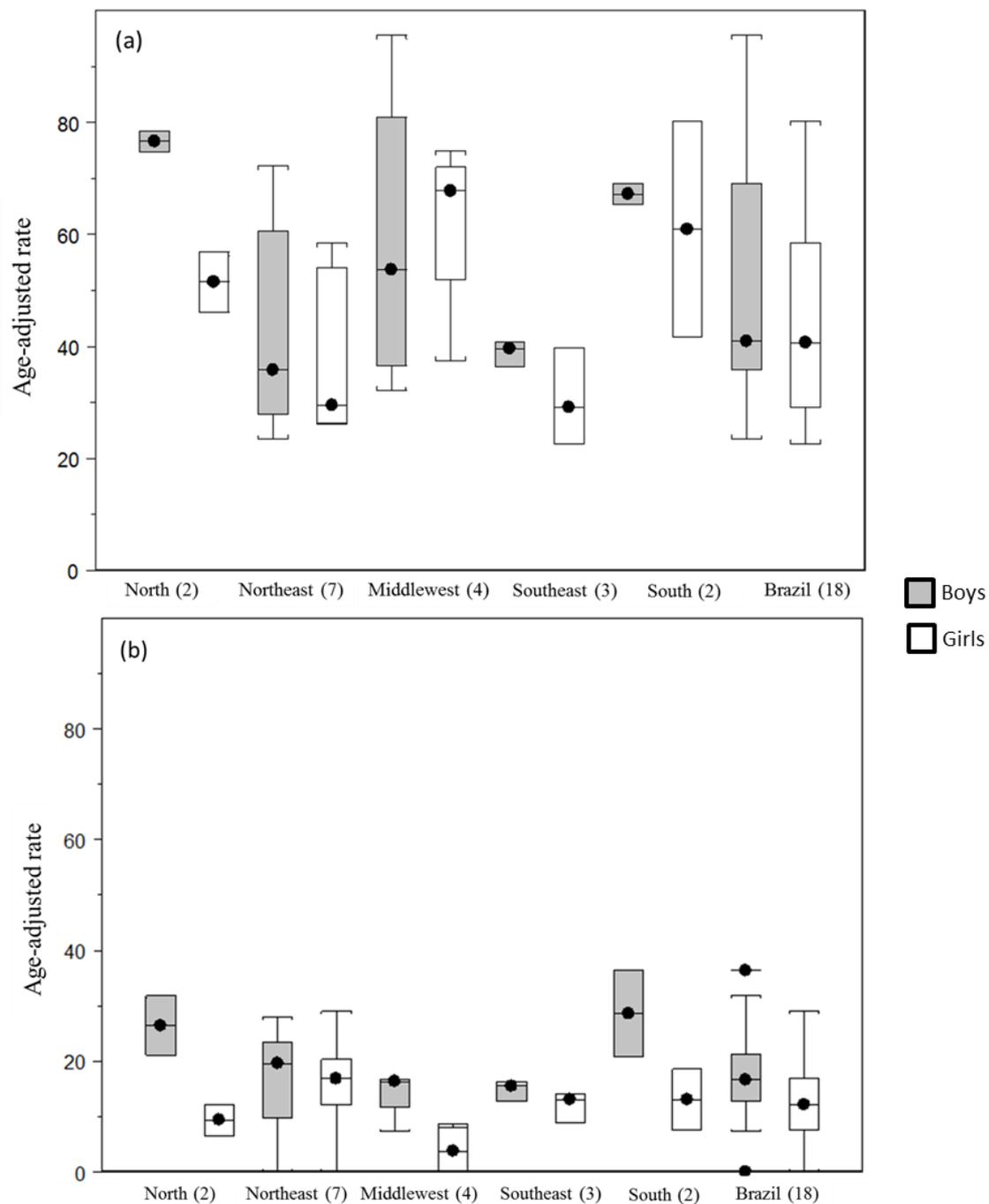


Figure 1: The regions in Brazil where the PBCR are located and the population coverage by region. The denominator in each region is shown in Supplemental Table 2.



Age-adjusted incidence rate by World population per million
 Sources: Population-Based Cancer Registries;
 MP/ Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (<http://www2.datasus.gov.br>);
 MS/INCA/CPV/ Divisão de Vigilância e Análise de Informação (www.inca.gov.br).

Figure 2: Median age-adjusted incidence rates per million of leukaemia subtypes, boys and girls in Brazilian geographic regions. (a) Acute lymphoblastic leukaemia; (b) Non-lymphoblastic acute leukaemia.

Supplemental table 1. Selected occupations activities population, Brazil, 2010.

Geographic Regions	PBCR's Cities	Agricultor	Mining	Industry	Construction
North					
	Belém	1.62	0.25	5.48	7.49
	Manaus	1.31	0.35	16.37	7.68
Northeast					
	Aracaju	1.15	1.63	6.05	7.22
	Fortaleza	0.80	0.14	13.8	6.23
	João Pessoa	0.86	0.12	7.11	7.28
	Natal	0.88	0.57	9.63	6.80
	Recife	0.66	0.13	6.60	5.65
	Salvador	0.62	0.57	6.31	8.73
	Teresina	3.36	0.10	7.62	8.91
Middlewest					
	Campo Grande	3.20	0.08	7.83	9.47
	Cuiabá	2.40	0.31	6.45	7.69
	Distrito Federal	1.84	0.07	4.25	6.28
	Goiânia	1.44	0.10	13.31	6.69
Southeast					
	Belo Horizonte	0.49	0.65	9.15	7.02
	Vitória	0.74	2.11	6.69	5.67
	São Paulo	0.33	0.07	11.36	5.39
South					
	Curitiba	0.80	0.36	12.98	5.83
	Porto Alegre	0.72	0.10	6.25	5.98

Abbreviation: PBCR, Population-based cancer registries.

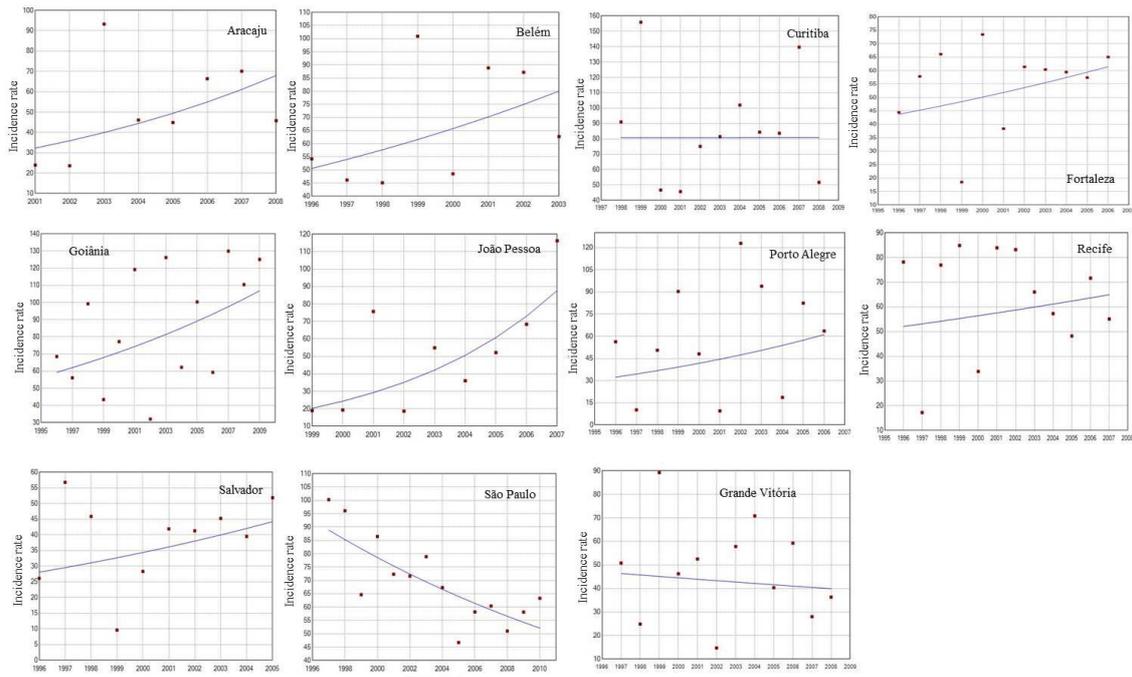
Source of information: http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/o_atlas/o_atlas/.

Supplemental table 2. The childhood population coverage by PBCR and region, 2010.

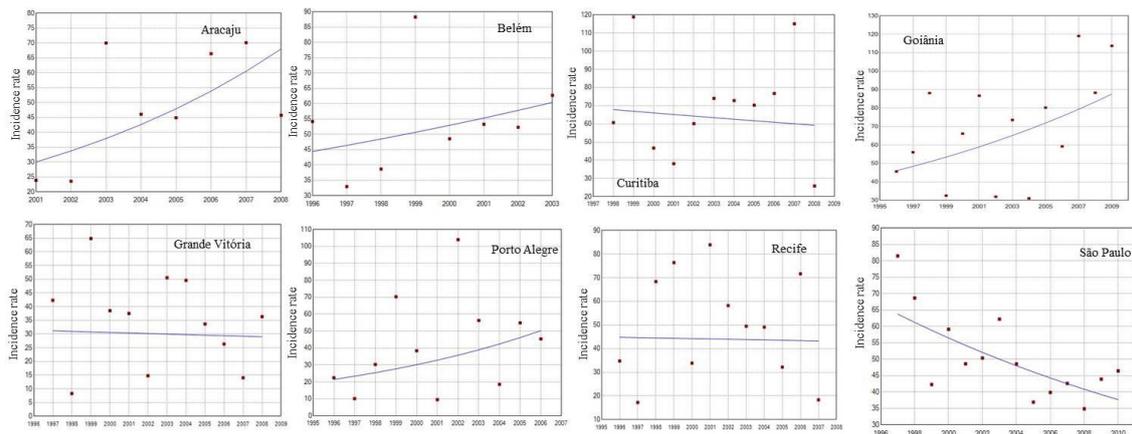
PBCR's Cities	Childhood PBCR's Population	PBCR's Population	Coverage (%)
North	1,326,418	6,595,714	20.1
Manaus	707,199		
Belém ¹	619,219		
Northeast	2,904,626	19,245,956	15.1
Aracaju	176,880		
Fortaleza	778,534		
João Pessoa	222,452		
Natal	245,563		
Recife	447,181		
Salvador	769,145		
Teresina	264,871		
Middlewest	1,723,044	4,704,934	36.6
Campo Grande	248,313		
Cuiabá ²	263,663		
Distrito Federal	828,526		
Goiânia	382,542		
Southeast	4,333,517	24,050,442	18.0
Belo Horizonte	632,675		
São Paulo	3,178,067		
Vitória	522,775		
South	856,656	8,331,374	10.3
Curitiba	489,350		
Porto Alegre	367,306		
BRAZIL	11,144,261	62,928,425	17.7

Abbreviation: PBCR, Population-based cancer registries. ¹Belém and Ananindeua; ²Cuiabá and Várzea Grande. Sources: Population-Based Cancer Registries; MP/ Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (<http://www.datasus.gov.br>).

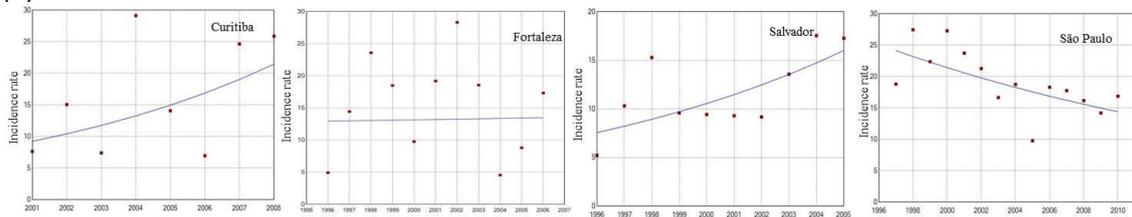
(a)



(b)



(c)



Supplemental Figure 1: Observed (data point) and expected (jointpoint regression line) incidence rates from Brazilian PBCR for (a) Leukaemia; (b) Acute lymphoblastic leukaemia and (c) Non-lymphoid acute leukaemia.

10 ANEXOS

10.1 ANEXO A

Classificação Internacional do Câncer na Infância, Terceira Edição: Tabela de classificação Principal

Grupo de diagnóstico	Códigos da CID-O3 ¹⁰	
	Morfologia	Topografia
I. Leucemias, doenças mieloproliferativas e doenças mielodisplásicas		
a. Leucemias linfóides	9820, 9823, 9826, 9827, 9831–9837, 9940, 9948	
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	
II. Linfomas e neoplasias reticuloendoteliais		
a. Linfomas de Hodgkin (Doença de Hodgkin)	9650–9655, 9659, 9661–9665, 9667	
b. Linfomas não-Hodgkin (exceto linfoma de Burkitt)	9591, 9670, 9671, 9673, 9675, 9678–9680, 9684, 9689–9691, 9695, 9698–9702, 9705, 9708, 9709, 9714, 9716–9719, 9727–9729, 9731–9734, 9760–9762, 9764–9769, 9970	
c. Linfoma de Burkitt	9687	
d. Miscelânea de neoplasias linfocitárias	9740–9742, 9750, 9754–9758	
e. Linfomas não especificados	9590, 9596	
III. SNC e miscelânea de neoplasias intracranianas e intra-espinhais		
a. Ependimomas e tumor do plexo coróide (Ependimomas)	9383, 9390–9394a	
b. Astrocitomas	9380a 9384, 9400–9411, 9420, 9421–9424, 9440–9442a	C72.3
c. Tumores embrionários intracranianos e intra-espinhais (Tumores neuroectodérmicos primitivos)	9470–9474, 9480, 9508a 9501–9504a	C70.0–C72.9
d. Outros gliomas	9380a	C70.0–C72.2, C72.4–C72.9, C75.1, C75.3
e. Outras neoplasias intracranianas e intra-espinhais especificadas	9381, 9382, 9430, 9444, 9450, 9451, 9460a 8270–8281, 8300, 9350–9352, 9360–9362, 9412, 9413, 9492, 9493, 9505–9507, 9530–9539, 9582a	
f. Neoplasias intracranianas e intra-espinhais não especificadas	8000–8005a	C70.0–C72.9, C75.1–C75.3
IV. Neuroblastoma e outros tumores de células nervosas periféricas (Tumores do sistema nervoso simpático)		
a. Neuroblastoma e ganglioneuroblastoma	9490, 9500	
b. Outros tumores de células nervosas periféricas (Outros tumores do sistema nervoso simpático)	8680–8683, 8690–8693, 8700, 9520–9523 9501–9504	C00.0–C69.9, C73.9–C76.8, C80.9
V. Retinoblastoma	9510–9514	
VI. Tumores renais		
a. Nefroblastoma e outros tumores renais não epiteliais (Tumor de Wilms, tumor rabdoide e sarcoma de células claras)	8959, 8960, 8964–8967 8963, 9364	C64.9
b. Carcinomas renais	8010–8041, 8050–8075, 8082, 8120–8122, 8130–8141, 8143, 8155, 8190–8201, 8210, 8211, 8221–8231, 8240, 8241, 8244–8246, 8260–8263, 8290, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480–8490, 8504, 8510, 8550, 8560–8576	C64.9
c. Tumores renais malignos não especificados	8311, 8312, 8316–8319, 8361 8000–8005	C64.9
VII. Tumores Hepáticos		
a. Hepatoblastoma	8970	
b. Hepatocarcinoma	8010–8041, 8050–8075, 8082, 8120–8122, 8140, 8141, 8143, 8155, 8190–8201, 8210, 8211, 8230, 8231, 8240, 8241, 8244–8246, 8260–8264, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480–8490, 8504, 8510, 8550, 8560–8576 8160–8180	C22.0, C22.1
c. Tumores hepáticos malignos não especificados	8000–8005	C22.0, C22.1
VIII. Tumores ósseos malignos		
a. Osteossarcomas	9180–9187, 9191–9195, 9200	C40.0–C41.9, C76.0–C76.8, C80.9
b. Condrossarcomas	9210, 9220, 9240	C40.0–C41.9, C76.0–C76.8, C80.9
c. Tumor de Ewing e sarcomas ósseos relacionados (Sarcoma de Ewing)	9221, 9230, 9241–9243 9260	C40.0–C41.9, C76.0–C76.8, C80.9
	9363–9365	C40.0–C41.9

(continua)

ANEXO A: Continuação

Grupo de diagnóstico	Códigos da CID-O3 ^U	
	Morfologia	Topografia
d. Outros tumores ósseos malignos especificados	8810, 8811, 8823, 8830 8812, 9250, 9261, 9262, 9270-9275, 9280-9282, 9290, 9300-9302, 9310-9312, 9320-9322, 9330, 9340-9342, 9370-9372	C40.0-C41.9
e. Tumores ósseos malignos não especificados	8000-8005, 8800, 8801, 8803-8805	C40.0-C41.9
IX. Tecidos moles e outros sarcomas extra-ósseos (Sarcomas de partes moles)		
a. Rabdiossarcomas (Rabdiossarcoma e sarcoma embrionário)	8900-8905, 8910, 8912, 8920, 8991	
b. Fibrossarcomas, tumores da bainha do nervo periférico e outras neoplasias fibromatosas (Fibrossarcomas, neurofibrossarcomas e outras neoplasias fibromatosas)	8810, 8811, 8813-8815, 8821, 8823, 8834-8835	C00.0-C39.9, C44.0-C76.8, C80.9
c. Sarcoma de Kaposi	9140	
d. Outros sarcomas de tecidos moles especificados (Outros sarcomas de partes moles especificados)	8587, 8710-8713, 8806, 8831-8833, 8836, 8840-8842, 8850-8858, 8860-8862, 8870, 8880, 8881, 8890-8898, 8921, 8982, 8990, 9040-9044, 9120-9125, 9130-9133, 9135, 9136, 9141, 9142, 9161, 9170-9175, 9231, 9251, 9252, 9373, 9581 8830 8963 9180, 9210, 9220, 9240 9260 9364 9365	C00.0-C39.9, C44.0-C76.8, C80.9 C00.0-C63.9, C65.9-C69.9, C73.9-C76.8, C80.9 C49.0-C49.9 C00.0-C39.9, C47.0-C75.9 C00.0-C39.9, C47.0-C63.9, C65.9-C69.9, C73.9-C76.8, C80.9 C00.0-C39.9, C47.0-C63.9, C65.9-C76.8, C80.9 C00.0-C39.9, C44.0-C76.8, C80.9
e. Sarcomas de tecidos moles não especificados (Sarcomas de partes moles não especificados)	8800-8805	C00.0-C39.9, C44.0-C76.8, C80.9
X. Tumores de células germinativas, tumores trofoblásticos, e neoplasias gonadais (Neoplasias de células germinativas, trofoblásticas, e outras gonadais)		
a. Tumores de células germinativas intracranianos e intra-espinais	9060-9065, 9070-9072, 9080-9085, 9100, 9101a	C70.0-C72.9, C75.1-C75.3
b. Tumores malignos de células germinativas extracranianas e extragonadais (Outros tumores de células germinativas não gonadais e tumores de células germinativas não gonadais não especificados)	9060-9065, 9070-9072, 9080-9085, 9100-9105	C00.0-C55.9, C57.0-C61.9, C63.0-C69.9, C73.9-C75.0, C75.4-C76.8, C80.9
c. Tumores malignos de células germinativas gonadais	9060-9065, 9070-9073, 9080-9085, 9090, 9091, 9100, 9101	C56.9, C62.0-C62.9
d. Carcinomas gonadais	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8130-8141, 8143, 8190-8201, 8210, 8211, 8221-8241, 8244-8246, 8260-8263, 8290, 8310, 8313, 8320, 8323, 8380-8384, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8573, 9000, 9014, 9015 8441-8444, 8450, 8451, 8460-8473 8590-8671 8000-8005	C56.9, C62.0-C62.9
e. Outros tumores gonadais malignos e tumores gonadais não especificados	8000-8005	C56.9, C62.0-C62.9
XI. Outros neoplasmas malignos epiteliais e outros melanomas malignos (Carcinomas e outras neoplasias malignas epiteliais)		
a. Carcinoma de córtex adrenal	8370-8375	
b. Carcinoma de tireóide	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8130-8141, 8190, 8200, 8201, 8211, 8230, 8231, 8244-8246, 8260-8263, 8290, 8310, 8320, 8323, 8430, 8440, 8480, 8481, 8510, 8560-8573 8330-8337, 8340-8347, 8350	C73.9
c. Carcinoma de nasofaringe	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8083, 8120-8122, 8130-8141, 8190, 8200, 8201, 8211, 8230, 8231, 8244-8246, 8260-8263, 8290, 8310, 8320, 8323, 8430, 8440, 8480, 8481, 8500-8576	C11.0-C11.9
d. Melanoma maligno	8720-8780, 8790	
e. Carcinomas de pele	8010-8041, 8050-8075, 8078, 8082, 8090-8110, 8140, 8143, 8147, 8190, 8200, 8240, 8246, 8247, 8260, 8310, 8320, 8323, 8390-8420, 8430, 8480, 8542, 8560, 8570-8573, 8940, 8941	C44.0-C44.9
f. Outros carcinomas e carcinomas não especificados	8010-8084, 8120-8157, 8190-8264, 8290, 8310, 8313-8315, 8320-8325, 8360, 8380-8384, 8430-8440, 8452-8454, 8480-8586, 8588-8589, 8940, 8941, 8983, 9000, 9010-9016, 9020, 9030	C00.0-C10.9, C12.9- C21.8, C23.9-C39.9, C48.0-C48.8, C50.0-C55.9, C57.0-C61.9, C63.0-C63.9, C65.9-C72.9, C75.0-C76.8, C80.9

(continua)

ANEXO A: Continuação

Grupo de diagnóstico	Códigos da CID-O3 ¹⁰	
	Morfologia	Topografia
XII. Outras neoplasias malignas e não especificadas		
a. Outros tumores malignos especificados	8930–8936, 8950, 8951, 8971–8981, 9050–9055, 9110 9363	C00.0–C39.9, C47.0–C75.9
b. Outros tumores malignos não especificados	8000–8005	C00.0–C21.8, C23.9– C39.9, C42.0–C55.9, C57.0–C61.9, C63.0– C63.9, C65.9–C69.9, C73.9–C75.0, C75.4– C80.9

CID-O3: Classificação Internacional de Doenças para Oncologia, terceira edição; SNC: sistema nervoso central.
a Tumores com comportamento não maligno serão incluídos para todos os códigos morfológicos nesta linha.

10.2 ANEXO B

Indicadores de qualidade dos RCBP

RCBP	Indicadores de Qualidade			Grupo (IARC)
	% C80 - Localização Primária Desconhecida	% Verificação Microscópia (VM)	% Somente pela Declaração de óbito (SDO)	
Aracaju (2005-2009)	1,5	88,1	8,3	A
Campinas (1991-1995)	5,0	87,5	4,5	A
Distrito Federal (1998-2002)	2,6	85,3	7,5	A
Florianópolis (2008-2010)	1,1	91,2	3,8	A
Jahu (2008-2012)	5,1	93,5	0,5	A
João Pessoa (2004-2008)	2,6	96,5	0,1	A
Poços de Caldas (2007-2011)	1,1	91,5	6,4	A
Belém (1999-2003)	2,1	71,5	21,5	B
Belo Horizonte (2002-2006)	3,7	84,4	13,7	B
Cuiabá (2003-2007)	3,3	84,9	11,7	B
Curitiba (2006-2010)	2,6	79,7	16,6	B
Espirito Santo (2004-2008)	2,0	79,5	19,2	B
Fortaleza (2002-2006)	5,5	84,6	13,1	B
Manaus (2002-2006)	4,0	66,3	16,5	B
Palmas (2006-2010)	1,0	81,3	17,5	B
Porto Alegre (2002-2006)	3,4	75,8	20,0	B
Recife (2003-2007)	1,7	73,9	15,6	B
Santos (2008)	1,6	76,0	18,2	B
Campo Grande (2000-2003)	3,9	62,5	21,6	C
Natal (2001-2005)	5,1	66,0	25,0	C
Roraima (2003-2006)	8,1	61,1	34,9	C
Salvador (2001-2005)	3,6	73,7	15,1	C
Teresina (2000-2002)	2,9	74,5	17,8	C

Parâmetro sugerido para avaliação do RCBP pela IARC:

Grupo A - % de VM maior que 80%, %de SDO menor que 10% e % de C80 menor que 10%.
Grupo B - % de VM entre 80% e 75%, %de SDO entre 10% e 20% e % de C80 entre 10% e 20%.

Grupo C - % de VM abaixo de 75%, %de SDO acima de 20% e % de C80 acima de 20%.

10.3 ANEXO C

Parecer do Comitê de Ética



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES ASSOCIADOS AO RISCO DE DESENVOLVER LEUCEMIA AGUDA NA PRIMEIRA INFÂNCIA - CRIANÇAS DE 0 A 5 ANOS DE IDADE.

Pesquisador: Rejane de Souza Reis

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 10856213.0.0000.5274

Instituição Proponente: Coordenação de Pesquisa

Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ((CNPq))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 309.809

Data da Relatoria: 10/07/2013

Apresentação do Projeto:

Estudo epidemiológico caso-controle de base populacional, para analisar fatores de risco para o desenvolvimento de leucemia aguda na infância, na faixa etária de 0 à 5 anos de idade.

As leucemias agudas na infância se originam a partir de um clone anormal gerado durante a vida embrionário-fetal. As informações de registros de base populacionais são importantes fontes de informação para se testar hipóteses sobre possíveis fatores associados à etiologia das leucemias. Características fenotípicas ao nascimento (por exemplo, peso ao nascer, síndromes, APGAR, etc) foram associadas ao maior risco de leucemias em crianças nos primeiros anos de vida. O objetivo desta investigação é identificar quais características ao nascer estariam associadas ao risco de leucemias agudas na primeira infância no Brasil. Para tal, pretende-se analisar variáveis obtidas de 7 Registros de Câncer de Base Populacional no Brasil, bem como, as informações do banco de dados do Sistema de Informações de Nascidos Vivos SINASC/MS.

O câncer infantil é considerado uma doença rara, correspondendo a uma incidência entre 0,5 e 3% de todos os tumores malignos (Parkin, 1988b e Buka, 2007). Informações sobre incidência, sua magnitude e tendências, são de grande importância para os epidemiologistas, gestores de saúde e população em geral. Os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) produzem informações sobre incidência do

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

ANEXO C: Continuação



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



Continuação do Parecer: 309.809

câncer (Kaatsch, 2006). Recentemente, dois estudos brasileiros analisaram as informações sobre incidência do câncer infantil. O primeiro avaliou a informação da incidência do câncer infantil em 14 RCBP e mostrou que a mediana das taxas foi de 154,3 por milhão de crianças e adolescentes com idade entre 0 a 19 anos. As crianças com idade entre 1 a 4 anos foram as que apresentaram as mais altas taxas de incidência. Em todos os RCBP analisados, a leucemia foi o tumor mais incidente, com uma taxa variando de 67,5 por milhão em Goiânia a 21 por milhão em Salvador. O segundo estudo mais focado nas leucemias em crianças de 0 a 14 anos de idade, analisou as diferenças de incidência entre os 16 RCBP brasileiros e a mediana das taxas foi de 47 por milhão de crianças nascidas vivas. As taxas de incidência específicas por idade mostraram um pico de LLA em crianças com 3 anos de idade, em ambos os sexos (de Camargo, 2009; Reis, 2010). Ou seja, o pico de incidência ocorre na primeira infância (Reynolds, 2002; Buka, 2007).

Metodologia Proposta:

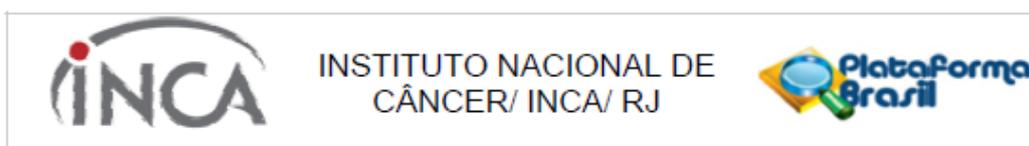
Fonte de Informações:

- Casos: crianças entre 0 e 5 anos de idade com diagnóstico de leucemia aguda, entre o período de 2000 a 2005, cujos registros serão obtidos a partir das informações dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) para as cidades de Aracaju, Belém, Belo Horizonte, Cuiabá, Curitiba, Fortaleza, João Pessoa, Manaus, Porto Alegre, Recife, Salvador, Teresina e Vitória;
- Controles: Todos os nascidos vivos, cujos registros serão obtidos pela base de dados Sistema de Informação de Nascidos Vivos - SINASC, do Ministério da Saúde, para o mesmo período e cidades, excluindo-se os casos de leucemia;
- Referência Populacional: As estimativas populacionais, tanto censitárias (2000), quanto intercensitárias (2001 a 2005), utilizadas como denominadores para os cálculos das taxas de incidência, serão obtidas através do DATASUS e fornecidas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE;
- Características da criança ao nascimento: As informações serão obtidas através do banco de dados do Sistema de Informações de Nascidos Vivos - SINASC obtidos nas Secretarias de Saúde dos municípios sob análise para o período de 2000 a 2005 (sexo, local de nascimento, idade da mãe, grau de instrução da mãe, peso ao nascer, nota do APGAR - 1o e 5o minutos, alterações congênitas);
- Características imunofenotípicas da leucemia: As informações já estão disponíveis no banco de dados da Rede de Atenção Oncológica Infância-Juvenil, para os municípios sob análise para o período de 2000 a 2005. (GBTLI)

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

Página 02 de 05

ANEXO C: Continuação



Continuação do Parecer: 309.809

Métodos estatísticos:

- Taxas de incidência brutas, específicas e ajustadas por idade;
- Distribuição percentual;
- Testes de associação;
- Análise multivariada.

Metodologia de Análise de Dados:

O primeiro passo será identificar os casos de leucemia das cidades no banco de dados dos nascidos vivos das mesmas, seguido da seleção dos controles. A análise de dados contará com o auxílio dos pacotes estatísticos do Epi-Info e R-Studio, ambos livres.

Desfecho Primário:

Identificar a associação dos fatores de risco presentes ao nascimento com o surgimento da leucemia aguda da primeira infância.

Tamanho da Amostra: 650 (Casos:130; contrôles:520)

Desta forma, espera-se identificar quais fatores presentes ao nascimento (como peso ao nascer, apgar, presença de anomalias congênitas, idade materna, escolaridade materna, ocupação materna) estão associados ao risco de desenvolver leucemia aguda na primeira infância.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

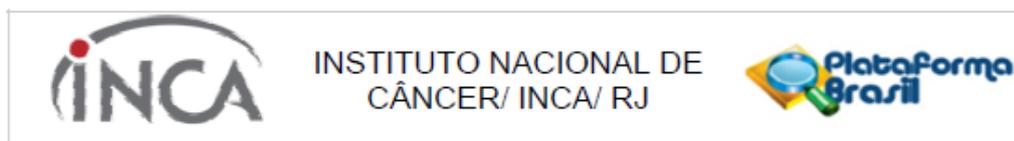
Identificar fatores associados ao risco de desenvolver leucemia aguda em crianças com idade entre 0 e 5 anos, no período de 2000 a 2005, em 13 cidades brasileiras (Aracaju, Belém, Belo Horizonte, Cuiabá, Curitiba, Fortaleza, João Pessoa, Manaus, Porto Alegre, Recife, Salvador, Teresina e Vitória).

Objetivo Secundário:

- Analisar o perfil da incidência, incluindo os subtipos de leucemias agudas nas cidades selecionadas do estudo;
- Descrever o perfil das características ao nascimento das crianças analisadas no estudo como, por exemplo, peso ao nascer, APGAR, ordem de nascimento, tipo do parto, tamanho da criança, alterações genéticas síndromicas, entre outras;
- Identificar quais fatores presentes ao nascimento que estão associados ao risco de desenvolver leucemia aguda.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

ANEXO C: Continuação



Continuação do Parecer: 309.809

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não existem riscos adicionais por tratar-se de um estudo com base em banco de dados e sem abordagem direta à seres humanos. Considerando que as informações são confidenciais, cabe destacar que todos os critérios éticos serão observados e respeitados, em especial no que tange ao sigilo das informações coletadas. Além disso, reforço o compromisso de não identificar os indivíduos listados nas bases de dados, não divulgar senhas, não transferir a terceiros nem divulgar informações que permitam qualquer tipo de identificação, não violar a integridade dos dados, não utilizar a base para fins alheios aos mencionados.

Benefícios:

Aplicar os conhecimentos obtidos tanto na área da pesquisa quanto na área de informação em câncer, e desta forma poder contribuir com a difusão do conhecimento científico na história natural dos tumores pediátricos, principalmente na população brasileira.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo de base populacional exequível, de relevância epidemiológica.

Estudo epidemiológico relevante, de execução viável e devidamente adequado as normas vigentes do CNS/CONEP e CEP do Instituto Nacional de Câncer.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Formulário para apresentação de estudos no INCA: adequado.

Folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos: adequado.

TCLE: não necessário.

Orçamento: adequado.

Cronograma: adequado.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Situação do Parecer:

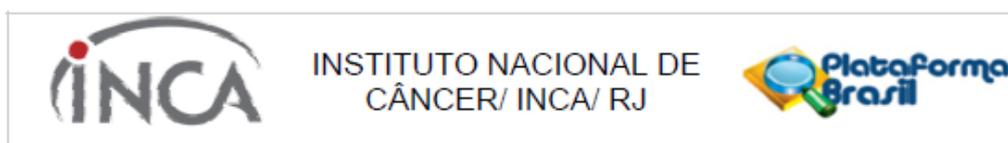
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

ANEXO C: Continuação



Continuação do Parecer: 309.809

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

RIO DE JANEIRO, 20 de Junho de 2013

Assinador por:
Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador)

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

Página 05 de 05

10.4 ANEXO D

Ficha de coleta do RCBP



RCBP: _____

Ano: _____ Fonte Notificadora: _____

Identificação do Paciente

Prontuário: _____

Cartão SUS: _____ CPF: _____ Documento: _____

Nome completo do paciente: _____

Nome da mãe: _____

Sexo: Feminino Masculino Ignorado Data de nascimento: ___/___/___ Idade: _____

Raça/Cor: 1-BRANCO 2-PRETA 3-AMARELA
 4-PARDA 5-INDÍGENA 9-SEM INFORMAÇÃO

Nacionalidade: _____ Naturalidade: _____

Estado Civil: 1-SOLTEIRO 2-CASADO 3-VIÚVO
 4-SEPARADO JUDICIALMENTE 5-UNIÃO CONSENSUAL 9-SEM INFORMAÇÃO

Escolaridade: Anos de estudos concluídos

0-SEM ESCOLARIDADE 1-FUNDAMENTAL I (1ª A 4ª SÉRIE) 2-FUNDAMENTAL II (5ª A 8ª SÉRIE) 3-MÉDIO (ANTIGO SEGUNDO GRAU)
 4-SUPERIOR INCOMPLETO 5-SUPERIOR COMPLETO 9-SEM INFORMAÇÃO

Ocupação/ Profissão: _____

Identificação do Tumor

Endereço

Logradouro: _____

Número: _____ Complemento: _____ Bairro: _____

CEP: _____ Município: _____ UF: _____

Procedência: _____

Nº Exame: _____

Topografia: _____

Morfologia: _____

Meio de diagnóstico: 0-SDO 1-CLÍNICO 2-PESQUISA
 4-MARCADORES TUMORAIS 5-CITOLOGIA 6-HISTOLOGIA DA METÁSTASE
 7-HISTOLOGIA DO TUMOR PRIMÁRIO 9-SEM INFORMAÇÃO

Extensão da doença: 1-LOCALIZADO 2-METÁSTASE 3-"IN SITU"
 4-NÃO SE APLICA 9-SEM INFORMAÇÃO

Data do diagnóstico: ___/___/___

Data do óbito: ___/___/___ Tipo: Câncer Não Câncer Ignorado

Data da Coleta: ___/___/___ Registrador: _____

10.5 ANEXO E

Declaração de Nascido Vivo


República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde
 1ª VIA - SECRETARIA DE SAÚDE

Declaração de Nascido Vivo 00-00000000-0

I Cartório

1 Cartório Código 2 Registro 3 Data
 4 Município UF

II Local da Ocorrência

1 Local da Ocorrência 2 Estabelecimento Código
 1 Hospital 2 Outros Estab. Saúde 3 Domicílio
 4 Outros 5 Ignorado
 6 Endereço da ocorrência, se fora do estab. ou da resid. da mãe (Rua, praça, avenida, etc) Número Complemento 7 CEP
 8 Bairro/Distrito Código 9 Município de ocorrência Código 10 UF

III Mãe

11 Nome da Mãe 12 Cartão SUS
 13 Idade (anos) 14 Estado Civil 15 Escolaridade (Em anos de estudo concluído) 16 Ocupação habitual e ramo de atividade Código 17 Num. de filhos tidos em gestações anteriores (Obs. utilizar 00 se ignorado) Nascidos vivos Nascidos mortos
 1 Solteira 2 Casada
 3 Viúva 4 Separada judicialmente/Divorçada
 5 Ignorado
 1 Nenhuma 2 De 1 a 3
 3 De 4 a 7 4 De 8 a 11
 5 12 e mais 6 Ignorado
 1 Vagner 2 Cesáreo 3 Ignorado
 4 7 e mais 5 Ignorado
 18 Residência da mãe Número Complemento 19 CEP
 20 Logradouro 21 Bairro/Distrito Código 22 Município Código 23 UF

IV Gestação e Parto

24 Duração da gestação (em semanas) 25 Tipo de gravidez 26 Tipo de parto 27 Número de consultas de pré-natal
 1 Menos de 22 2 De 22 a 27
 3 De 28 a 31 4 De 32 a 36
 5 De 37 a 41 6 42 e mais
 7 Ignorado
 1 Única 2 Dupla
 3 Tripla e mais 4 Ignorado
 1 Vagner 2 Cesáreo 3 Ignorado
 4 7 e mais 5 Ignorado

V Recém-Nascido

28 Nascimento Data Hora 29 Sexo M - Masculino F - Feminino 30 Índice de Apgar
 31 Raça/cor Branca 2 Preta 3 Amarela 4 Parda 5 Indígena 6 Ignorado 32 Peso ao nascer em gramas 11 minuto 12 5º minuto
 33 Detectada alguma malformação congênita e/ou anomalia cromossômica?
 1 Sim 2 Não Qual? Código
 3 Ignorado

VI Identificação

34 Polegar direito da mãe 35 Pé direito da criança

VII Responsável pelo preenchimento

36 Nome 37 Função 38 Identidade 39 Órgão Emissor 40 Data

ATENÇÃO: ESTE DOCUMENTO NÃO SUBSTITUI A CERTIDÃO DE NASCIMENTO
 O Registro de Nascimento é obrigatório por lei.
 Para registrar esta criança, o pai ou responsável deverá levar este documento ao cartório de registro civil.