



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

NEIMAR DE PAULA SILVA

**Fatores Associados ao Risco de Desenvolver Tumores Sólidos na
Infância: um Relacionamento Probabilístico de Duas Bases de
Dados Populacionais Brasileiras.**

**Orientadoras: Prof(a). Dr(a). Beatriz de Camargo
Dr(a). Marceli de Oliveira Santos**

**RIO DE JANEIRO
2016**



**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**

NEIMAR DE PAULA SILVA

**Fatores Associados ao Risco de Desenvolver Tumores Sólidos na
Infância: um Relacionamento Probabilístico de Duas Bases de
Dados Populacionais Brasileiras.**

**Dissertação apresentada ao Instituto Nacional
de Câncer José Alencar Gomes da Silva para
obtenção do título de Mestre em Oncologia.**

**Orientadoras: Prof(a). Dr(a). Beatriz de Camargo
Dr(a). Marceli de Oliveira Santos**

**RIO DE JANEIRO
2016**

S586f Silva, Neimar de Paula.

Fatores associados ao risco de desenvolver tumores sólidos na infância: um relacionamento probabilístico de duas bases de dados populacionais brasileiras / Neimar de Paula Silva. – Rio de Janeiro, 2016. 199 f.

Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2016.

Orientador: Beatriz de Camargo; Marcell de Oliveira Santos.

1. Neoplasias. 2. Criança. 3. Estatísticas Vitais. 4. Epidemiologia. 5. Bases de Dados Estatísticos. I. Camargo, Beatriz de (Orient.). II. Santos, Marcell de Oliveira (Orient.). III. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. IV. Título.

CDD 616.994



**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**

NEIMAR DE PAULA SILVA

**Fatores Associados ao Risco de Desenvolver Tumores Sólidos na Infância: um
Relacionamento Probabilístico de Duas Bases de Dados Populacionais
Brasileiras.**

**Orientadoras: Prof(a). Dr(a). Beatriz de Camargo
Dr(a). Marcella de Oliveira Santos**

Aprovada em ____/____/____

EXAMINADORES:

Prof(a). Dr(a). Anke Bergmann - INCA

Prof. Dr. Fernando Regla Vargas - INCA

Prof. Dr. Marcelo Geradin Poiront Land – UFRJ

Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler – INCA

Prof(a). Dr(a). Rejane Sobrino Pinheiro – UFRJ

**RIO DE JANEIRO
2016**

“O futuro não é um lugar para onde estamos indo, mas um lugar que estamos criando. O caminho para ele não é encontrado, mas construído e o ato de fazê-lo muda tanto o realizador quanto o destino”.

Antoine de Saint-Exupéry

AGRADECIMENTOS

Dois anos se passaram e aqui estou concluindo meu mestrado em Oncologia. Quantos devaneios pelo caminho, quantos aprendizados, quantos obstáculos, quantas pessoas me apoiaram - e que pessoas. Difícil escrever, num espaço restrito, sobre todos os motivos de gratidão após a conclusão de um trabalho que, apesar de inspirador, foi árduo. Diante da conclusão de que esta etapa nada mais é do que o início de uma outra, resta-me agradecer e me desculpar de antemão por alguém que, por ventura, não seja citado a seguir.

Deus, tenho tido algumas divergências com Ele, ainda assim reconheço que é o grande mantenedor de todas as coisas e por isso lhe rendo graças.

À minha família, pilar fundamental da minha vida. Meus pais, exemplo de amor e superação. Meus irmãos, pelo apoio incondicional e por me ouvirem com minhas confusões. Meus sobrinhos, esses eu tenho que citar nominalmente. A ordem será decrescente por idade: Júlia, um amor; Emanuel, sapeca que só, amo demais; Manuela, um anjo, que sorriso mais amoroso; e a caçulinha Anita, amor indescritível. Muito obrigado por tudo!

À doutora Beatriz de Camargo, muito mais que uma orientadora, amiga, mãe e psicóloga. Muito obrigado pela confiança e pelos ensinamentos, sei que não aprendi tudo, mas ainda dá tempo.

À doutora Marceli, obrigado pelos ensinamentos em estatística e epidemiologia. Mais do que isso obrigado pela amizade, pelas gargalhadas e pelo acolhimento e claro pelas comidinhas deliciosas da sua avó.

À Pâmella Carneiro da Cruz, responsável pelo início deste projeto e por me apresentar a doutora Beatriz e esta ideia, muito obrigado!

À doutora Rejane pela paciência, pelos ensinamentos e pela amizade.

À Dra. Marise Rebelo, por me receber na Divisão de Vigilância e Análise de Situação.

À Dra. Cláudia Medina pelos ensinamentos em relacionamento probabilístico de bases de dados.

À Priscila, grande companheira em praticamente todos os momentos nos últimos dois anos, muito obrigado!

Aos novos amigos, Fernanda Cristina, Júlio Fernando e Rafael Garcia meu muito obrigado. Ao último, agradeço de forma especial pelos ensinamentos em linguagem R, sem você este trabalho seria ainda mais árduo.

Ao INCA e a Fundação Ary Frauzino pela manutenção do alojamento que possibilitou minha permanência na cidade do Rio de Janeiro.

A todos da Divisão de Vigilância e Análise de Situação, pelo acolhimento.

Aos amigos do PHOP, meu muito obrigado. Tenho que ressaltar dois subgrupos dentro deste. Os amigos do grupo de tumores sólidos e os amigos da Pescoshow, muito obrigado!

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

A todos os profissionais do Programa de Pós-Graduação em Oncologia do INCA pelos valiosos ensinamentos e auxílio durante toda a minha jornada.

Às equipes de serviços gerais, recepção, segurança, engenharia, informática que muito colaboraram de forma direta ou indireta para a realização deste trabalho.

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS.....	<i>xi</i>
LISTA DE FIGURAS.....	<i>xiv</i>
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	<i>xv</i>
RESUMO.....	<i>xvii</i>
ABSTRACT.....	<i>xviii</i>
1 INTRODUÇÃO.....	<i>20</i>
1.1 Epidemiologia do Câncer Infantil.....	20
1.2 Registros de Base Populacional	22
1.2.1 Registro de Câncer de Base Populacional	22
1.2.2 Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos.....	23
1.2.3 Relacionamento probabilístico das bases de dados.....	24
1.3 Fatores de Risco.....	25
1.3.1 Peso ao Nascimento	27
1.3.2 Idade Gestacional.....	31
1.3.3 Idade Materna	32
1.3.4 Escolaridade Materna.....	32
1.3.5 Ordem de Nascimento.....	33
1.3.6 Tipo de Parto.....	34
1.3.7 Apgar ao 5º Minuto.....	35
1.3.8 Anomalias Congênitas	35
2 JUSTIFICATIVA	<i>38</i>
3 OBJETIVOS	<i>40</i>
3.1 Objetivo Geral.....	40
3.2 Objetivos Específicos.....	40
4 CASUÍSTICA E METODOLOGIA.....	<i>42</i>
4.1 Obtenção dos Bancos de Dados do SINASC.....	42
4.2 Obtenção dos bancos de dados do RCBP	42
4.3 Organização dos Bancos de Dados	43
4.3.1 Remoção de Caracteres Inadequados.....	43
4.3.2 Deduplicação das Bases de Dados	43
4.3.3 Padronização das Bases de Dados	43
4.4 Seleção da Casuística	44
4.4.1 Seleção no Banco de Dados do SINASC	44
4.4.2 Seleção dos Casos no Banco de Dados do RCBP	44

4.5	Relacionamento Probabilístico dos Bancos de Dados.....	44
4.6	Seleção dos controles.....	45
4.7	Variáveis analisadas	46
4.7.1	Variáveis provenientes do RCBP	46
4.7.2	Variáveis provenientes do SINASC	47
4.8	Casuística Seleccionada para Análise de Peso ao Nascimento e Peso Por Idade Gestacional como Fatores de Risco para o Desenvolvimento de Tumores Sólidos na Infância.....	50
4.8.1	Características Sociodemográficas das Mães das Crianças Seleccionadas para esta Etapa do Estudo.	51
4.8.2	Características Pré e Perinatais das Crianças Seleccionadas para esta Etapa do Estudo.	52
4.9	Casuística Seleccionada Para Análise das Demais Variáveis como Fatores de Risco para o Desenvolvimento de Tumores Sólidos na Primeira Infância.....	54
4.9.1	Características Sociodemográficas das Mães das Crianças Seleccionadas para esta Etapa do Estudo.	54
4.9.2	Características Pré e Perinatais das Crianças Seleccionadas para esta Etapa do Estudo.	56
4.10	Processamento e Análise das Informações.....	58
4.10.1	Análise Estatística.....	58
4.10.2	Rigor e Ética.....	58
5	RESULTADOS.....	61
5.1	Análise das Perdas	61
5.2	Análise da Independência das Variáveis Seleccionadas para o Ajuste dos Modelos de Regressão Logística Empregados no Estudo.....	62
5.3	Análise da Relação de Peso ao Nascimento e Peso por Idade Gestacional Com o Desenvolvimento de Tumores Sólidos na Infância	63
5.4	Análise da Relação das Variáveis Sociodemográficas, Maternas, Pré e Perinatais com o Desenvolvimento de Tumores Sólidos na Primeira Infância .	73
5.4.1	Análises dos Fatores de Risco de Acordo com os Subtipos de Tumores	101
6	DISCUSSÃO.....	113
6.1	Limitações e Potencialidades do Estudo.....	118
7	CONCLUSÕES.....	121
	REFERÊNCIAS.....	124
8	APÊNDICES.....	134
8.1	Apêndice 1.....	134
8.2	Apêndice 2.....	146

8.3	Apêndice 3.....	147
8.4	Apêndice 4.....	166
9	ANEXOS	191
9.1	Anexo A.....	191
9.2	Anexo B.....	192
9.3	Anexo C.....	193
9.4	Anexo D.....	194
9.5	Anexo E.....	195
9.6	Anexo F.....	198
9.7	Anexo G.....	199

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1: Características sociodemográficas das mães das crianças do estudo, Brasil 2000-2010.....	51
Tabela 4.2: Características sociodemográficas das crianças do estudo, Brasil 2000-2010.....	52
Tabela 4.3: Características pré e perinatais das crianças do estudo, Brasil 2000-2010.....	53
Tabela 4.4: Características sociodemográficas das mães das crianças de 0 a 5 anos envolvidas no estudo, Brasil 2000-2010.....	54
Tabela 4.5: Características sociodemográficas das crianças de 0 a 5 anos envolvidas no estudo, Brasil 2000-2010.....	55
Tabela 4.6: Características pré e perinatais das crianças de 0 a 5 anos envolvidas no estudo, Brasil 2000-2010.....	57
Tabela 5.1: Distribuição das perdas por localidade, Brasil 2000-2010.....	61
Tabela 5.2: Características dos casos de tumores sólidos e distribuição das perdas por variável, Brasil 2000-2010.....	62
Tabela 5.3: Correlação de Pearson entre as variáveis independentes selecionadas para ajustar o modelo aplicado à análise de peso e peso por idade gestacional como fatores de risco para o desenvolvimento de tumores sólidos na infância, Brasil 2000-2010.....	63
Tabela 5.4: Correlação de Pearson entre as variáveis independentes selecionadas para ajustar o modelo aplicado à análise das características sociodemográficas, pré e perinatais como fatores de risco para o desenvolvimento de tumores sólidos na infância, Brasil 2000-2010.....	63
Tabela 5.5: Associação de peso ao nascimento e peso por idade gestacional com o desenvolvimento de todos os tumores sólidos pediátricos, Brasil 2000-2010.	64
Tabela 5.6: Associação de peso ao nascimento e peso por idade gestacional com o desenvolvimento de tumores pediátricos do Sistema Nervoso Central, Brasil 2000-2010.....	65
Tabela 5.7: Associação de peso ao nascimento e peso por idade gestacional com o desenvolvimento de tumores embrionários, exceto Sistema Nervoso Central, Brasil 2000-2010.....	66
Tabela 5.8: Associação de peso ao nascimento e peso por idade gestacional com o desenvolvimento de outros tumores sólidos pediátricos, Brasil 2000-2010.	67
Tabela 5.9: Associação de peso ao nascimento e peso por idade gestacional com o desenvolvimento de todos os tumores sólidos pediátricos de acordo com a idade, Brasil 2000-2010.....	69

Tabela 5.10: Associação de peso ao nascimento e peso por idade gestacional com o desenvolvimento de tumores do Sistema Nervoso Central pediátricos de acordo com a idade, Brasil 2000-2010.....	70
Tabela 5.11: Associação de peso ao nascimento e peso por idade gestacional com o desenvolvimento de tumores embrionários, exceto Sistema Nervoso Central de acordo com a idade, Brasil 2000-2010.	71
Tabela 5.12: Associação de peso ao nascimento e peso por idade gestacional com o desenvolvimento de outros tumores sólidos pediátricos de acordo com a idade, Brasil 2000-2010.....	72
Tabela 5.13: Associação de risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de todos os tumores sólidos na primeira infância, Brasil 2000-2010.....	74
Tabela 5.14: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de tumores pediátricos do Sistema Nervoso Central na primeira infância, Brasil 2000-2010.....	76
Tabela 5.15: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de Neuroblastoma na primeira infância, Brasil 2000-2010.....	78
Tabela 5.16: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de Retinoblastoma na primeira infância, Brasil 2000-2010.....	80
Tabela 5.17: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de Tumores Renais na primeira infância, Brasil 2000-2010.....	82
Tabela 5.18: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de Tumores Hepáticos na primeira infância, Brasil 2000-2010.....	84
Tabela 5.19: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de Sarcomas na primeira infância, Brasil 2000-2010.....	85
Tabela 5.20: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de tumores de Células Germinativas na primeira infância, Brasil 2000-2010.....	87
Tabela 5.21: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de tumores embrionários na primeira infância, exceto Sistema Nervoso Central, Brasil 2000-2010.	89
Tabela 5.22: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de todos os tumores embrionários na primeira infância de acordo com a idade ao diagnóstico, Brasil 2000-2010.....	91

Tabela 5.23: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de tumores pediátricos do Sistema Nervoso Central na primeira infância de acordo com a idade ao diagnóstico, Brasil 2000-2010.	92
Tabela 5.24: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de Neuroblastoma na primeira infância de acordo com a idade ao diagnóstico, Brasil 2000-2010.....	94
Tabela 5.25: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de Retinoblastoma na primeira infância de acordo com a idade ao diagnóstico, Brasil 2000-2010.....	96
Tabela 5.26: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de Tumores Renais na primeira infância de acordo com a idade ao diagnóstico, Brasil 2000-2010.....	97
Tabela 5.27: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de Tumores de Células Germinativas na primeira infância de acordo com a idade ao diagnóstico, Brasil 2000-2010.....	99
Tabela 5.28: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de todos os tumores embrionários na primeira infância, exceto Sistema Nervoso Central de acordo com a idade ao diagnóstico, Brasil 2000-2010.	100

LISTA DE FIGURAS

Figura 4.1: Fluxograma das etapas do estudo.	46
Figura 5.1: Estimativas ajustadas de risco para o incremento de 5 anos à idade materna e o desenvolvimento de tumores sólidos pediátricos de acordo com subtipos, Brasil 2000-2010.....	102
Figura 5.2: Estimativas ajustadas de risco para o nível de escolaridade materna ≥ 12 anos de estudo e o desenvolvimento de tumores sólidos pediátricos de acordo com subtipos, Brasil 2000-2010.....	103
Figura 5.3: Estimativas ajustadas de risco para ordem de nascimento-primeiro filho e o desenvolvimento de tumores sólidos pediátricos de acordo com subtipos, Brasil 2000-2010.....	105
Figura 5.4: Estimativas ajustadas de risco para ordem de nascimento contínua-a cada filho e o desenvolvimento de tumores sólidos pediátricos de acordo com subtipos, Brasil 2000-2010.....	106
Figura 5.5: Estimativas ajustadas de risco para tipo de parto cesáreo e o desenvolvimento de tumores sólidos pediátricos de acordo com subtipos, Brasil 2000-2010.....	108
Figura 5.6: Estimativas ajustadas de risco para a presença de anomalias congênitas e o desenvolvimento de tumores sólidos pediátricos de acordo com subtipos, Brasil 2000-2010.....	109
Figura 5.7: Estimativas ajustadas de risco para o índice Apgar 5º min. ≤ 8 e o desenvolvimento de tumores sólidos pediátricos de acordo com subtipos, Brasil 2000-2010.....	110
Figura 5.8: Estimativas ajustadas de risco para o sexo masculino e o desenvolvimento de tumores sólidos pediátricos de acordo com subtipos, Brasil 2000-2010.....	111

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

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.

AIG – Adequado para a Idade Gestacional

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

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

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

DNV – Declaração de Nascido Vivo.

EBV – Epstein-Barr Vírus

DH – Doença de Hodgkin

g – Gramas.

GIG – Grande para a Idade Gestacional

HHV-8 – Herpes Vírus Humano tipo 8

HR – *Hazard Ratio*

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.

LNH – Linfoma não Hodgkin

MS – Ministério da Saúde.

NCI – National Cancer Institute

OMS – Organização Mundial de Saúde.

OR – Odds Ratio.

PBCR – Population-based cancer registries.

PIG – Pequeno para a Idade Gestacional

RAM – *Random Access Memory*

RCBP – Registro de Câncer de Base Populacional.

SEER – Surveillance, Epidemiology and End Results.

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

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SIR – Sigla em inglês para Taxa de incidência padrão (*Standart Incidence Rate*).

SINASC – Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos.

SUS – Sistema Único de Saúde

ECLAMC – Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas

SNC – Sistema nervoso central.

WT1 – *Wilms' Tumor 1*



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 Tumores Sólidos na Infância: um
Relacionamento Probabilístico de Duas Bases de Dados Populacionais Brasileiras.

RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Neimar de Paula Silva

Características ao nascimento têm sido associadas ao risco de desenvolver tumores sólidos na infância. Estudos de base populacional que avaliam estas associações são raros em países Latino-Americanos, sobretudo no Brasil. O objetivo deste estudo foi avaliar a relação de características ao nascimento com o risco de desenvolver tumores sólidos na infância no Brasil no período entre 2000-2010. **Metodologia:** Trata-se de um estudo caso-coorte que utilizou duas bases de dados populacionais do Brasil, analisando as associações entre peso ao nascimento, peso por idade gestacional, sexo, raça/cor, idade materna, escolaridade materna, estado civil materno, ordem de nascimento, tipo de parto, anomalias congênitas, consultas pré-natal, idade gestacional e índice Apgar 5º minuto com o risco do desenvolvimento de tumores sólidos na infância. O relacionamento entre o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) e os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) das mesmas localidades foi feito através do aplicativo R. Foram selecionados quatro controles para cada caso por meio da técnica de amostragem aleatória sistemática nos bancos do SINASC de cada localidade, ordenados por ano de nascimento e sexo da criança. Os tumores foram classificados de acordo com a Classificação Internacional de Câncer na Infância (CICI 3ª ed.). A razão de chances (*Odds Ratio* (OR)) e os Intervalos de Confiança de 95% (IC 95%) foram calculados utilizando o aplicativo SPSS versão 21.0. **Resultados:** O peso ao nascimento (a cada 1000-g de aumento) mostrou-se associado ao risco de desenvolver todos os tumores, embora não significativo. A educação materna elevada (≥ 12 anos) também demonstrou uma associação de risco, principalmente para Neuroblastoma (NB) e Tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) (OR=2,91 (IC 95% 1,11-7,61)); (OR=3,28 (IC 95% 1,51-7,13)), respectivamente. A ordem de nascimento contínua mostrou uma redução de risco de desenvolver tumores sólidos na infância, especialmente SNC, NB e Tumor de Wilms (TW) (OR=0,90 (IC 95% 0,78-1,04)); (OR=0,82 (IC 95% 0,67-1,01)); (OR=0,89 (IC 95% 0,73-1,08)), respectivamente. O parto cesáreo mostrou-se associado ao risco aumentado de desenvolver todos os tumores sólidos, principalmente SNC, NB e TW (OR=1,37 (IC 95% 0,91-2,07)); (OR=1,42 (IC 95% 0,82-2,43)); (OR=1,44 (IC 95% 0,83-2,48)), respectivamente. A presença de anomalias congênitas associou-se ao risco elevado de desenvolver tumores de células germinativas. O índice Apgar ao 5º minuto ≤ 8 mostrou associação com o risco elevado significativo apenas para TW (OR=2,42 (IC 95% 1,20-4,86)). **Conclusões:** Informações provenientes desse estudo apontam que há associação entre o desenvolvimento de tumores sólidos na infância e algumas características ao nascimento, tais como: sexo, parto cesáreo, ordem de nascimento, peso ao nascimento, idade materna, educação materna, presença de anomalias congênitas e índice Apgar ao 5º minuto.

Palavras-chaves: Brasil; Criança; neoplasias; Epidemiologia; Registros de câncer; Relacionamento de bases de dados; Características ao nascimento.



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

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Factors Associated with Risk of Childhood Solid Tumors Development: a Probabilistic Record Linkage Between Two Brazilian Population-Based Datasets.

ABSTRACT

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Neimar de Paula Silva

Birth characteristics has been associated with risk of childhood solid tumors development. Population-based studies analyzing such associations are rare in Latin American countries, mainly in Brazil. The aim of this study was to analyze the relationship between birth characteristics and risk of childhood solid tumors development in Brazil between 2000-2010. **Methods:** A case-cohort study was performed using two Brazilian population-based datasets. Associations between birth weight, birth weight by gestational age, gender, race, maternal age, maternal education, marital status, birth order, mode of delivery, congenital anomalies, pre-natal visits, gestational age and 5-minute Apgar and risk of childhood solid tumors development. Linkage from the Live Birth Information System (SINASC) and 14 population-based cancer registries (PBCR) was done using R software. Four controls per case were chosen through systematic random sampling from the SINASC dataset of each locality ordered by child's birth year and gender. Tumors were classified according to International Classification of Childhood Cancer, Third Edition-ICCC-3. Odds Ratio (OR) and 95% Confidence Intervals (95% CI) were estimated by SPSS software version 21.0. **Results:** Continuous birth weight (for each 1000-g increased) showed association with risk of all tumors development, despite not significant. High maternal education level (≥ 12 years) also demonstrated a risk association, mainly for Neuroblastoma (NB) and Central Nervous System tumors (CNS) (OR=2.91 (95% CI; 1.11-7.61)); (OR=3.28 (95% CI; 1.51-7.13)), respectively. Continuous birth order showed a protective association with risk of childhood solid tumors development, especially for CNS, NB and Wilms' Tumor (WT) (OR=0.90 (95% CI; 0.78-1.04)); (OR=0.82 (95% CI; 0.67-1.01)); (OR=0.89 (95% CI; 0.73-1.08)), respectively. Cesarean section was a risk for all solid tumors development, mainly for CNS, NB and WT (OR=1.37 (95% CI; 0.91-2.07)); (OR=1.42 (95% CI; 0.82-2.43)); (OR=1.44 (95% CI; 0.83-2.48)), respectively. Congenital anomalies had an important risk association, mainly for germ-cell tumors. Five-minute Apgar score ≤ 8 showed a significant association only for TW (OR=2.42 (95% CI; 1.20-4.86)). **Conclusions:** Information from this study suggests a risk association between childhood solid tumors development and some birth characteristics, such as: gender, delivery by cesarean, birth order, birth weight, maternal age, maternal education level, congenital anomalies and 5-minute Apgar score.

Key words: Brazil; Childhood; neoplasms; Epidemiology; Diseases Registries; Data linkage; Birth characteristics.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia do Câncer Infantil

O câncer infantil deve ser considerado como uma gama de diferentes malignidades que acometem indivíduos com menos de 15 anos de idade (BOYLE E LEVIN, 2009). Estes tumores, quando comparados aos tumores que acometem adultos, variam de acordo com o tipo histológico, localização primária do tumor, etnia, sexo, idade e comportamento clínico (LITTLE, 1999). Em relação às causas, os tumores nos adultos associam-se à ação de vários fatores de risco como tabagismo, dieta, ocupação e exposição a outros agentes carcinogênicos, sendo as associações causais ainda pouco exploradas para os tumores infantis (BUKA, KORANTENG E VARGAS, 2007; SPECTOR, PANKRATZ E MARCOTTE, 2015).

A incidência do câncer infantil quando comparada com as variações na incidência de câncer nos adultos entre as diferentes regiões do mundo é relativamente constante. No decorrer dos anos, a incidência global cresceu 1,0% ao ano em crianças e 1,5% em adolescentes de 15 a 19 anos de idade (aumentos foram observados para linfomas, tumores de células germinativas e carcinomas). Tais resultados evidenciam um aumento na incidência de câncer na infância e adolescência durante estas décadas (STELIAROVA-FOUCHER et al., 2004). Nos Estados Unidos da América do Norte (EUA), os resultados mostram um acréscimo de 36% nas taxas de incidência de câncer infantil no período 1986 a 1994 quando comparado com o período de 1976 a 1984. Alguns fatores podem explicar esse aumento real na incidência de câncer tais como: melhoria de coleta dos dados, avanços na tecnologia de diagnóstico com melhoria nas classificações morfológicas e maior precisão das estimativas do censo. Sendo assim, torna-se questionável se houve aumento real ou reflexo da melhoria da identificação dos casos (RIES et al., 1999). Outro exemplo de aumento de incidência é o caso dos neuroblastomas, uma vez que houve um aumento na detecção precoce desse tumor ocorrido em função da introdução do ultrassom fetal nas práticas clínicas pré-natais (BESSHO, 1996; HOLGERSEN et al., 1996; WOODS et al., 1997).

Algumas variações na incidência, de alguns tipos de câncer pediátrico, são descritas. O retinoblastoma não hereditário tem maior incidência entre as populações com condições socioeconômicas desfavoráveis, o que aponta para uma possível relação com condições de vida. Em contrapartida, o tumor de Wilms e o

sarcoma de Ewing apresentam incidência largamente variada em padrões étnicos, o que sugere uma possível associação com fatores genéticos (STILLER E PARKIN, 1996; FERLAY et al., 2004; STELIAROVA-FOUCHER et al., 2004; KAATSCH et al., 2006).

Para o Brasil, no ano de 2016, estima-se a ocorrência de aproximadamente 12.600 casos novos de câncer em crianças e adolescentes até os 19 anos de idade (INCA, 2015). A frequência da incidência dos tumores infantis em relação ao total de neoplasias variou de 1,5% a 6% (INCA, 2008). No Brasil existe um aumento na incidência de retinoblastoma e nefroblastoma, o mesmo varia de acordo com a região geográfica (DE CAMARGO, et al., 2011). Em 2012 no Brasil, aconteceram 2.975 óbitos por câncer em crianças e adolescentes na faixa etária de 0 a 19 anos. O câncer é a segunda causa de morte no mesmo ano no Brasil para crianças e adolescentes (1-19 anos de idade), sendo superado apenas por óbitos decorrentes de causas externas, sendo assim, é a doença com maior letalidade. As leucemias, seguidas dos tumores do Sistema Nervoso Central (SNC), Linfomas e dos tumores ósseos, são as neoplasias com maior mortalidade dentre todos os tipos de câncer em crianças e adolescentes (INCA, 2014).

Recentemente, pesquisadores brasileiros analisaram as informações sobre incidência e mortalidade do câncer infantil em seu país de origem (DE CAMARGO et al., 2010, 2011; REIS et al., 2011; FERREIRA et al., 2012; FERMAN et al., 2013). De Camargo e colaboradores (2010) avaliaram a informação de 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 e 19 anos. As mais altas taxas de incidência foram observadas em crianças com idade entre 1 e 4 anos. Independente da localização do RCBP, a leucemia foi o tumor mais incidente, com uma taxa variando de 67,5 por milhão em Goiânia a 21 por milhão em Salvador. Para as leucemias, especificamente em crianças com faixa etária de 0 a 14 anos, Reis e colaboradores (2011) analisaram as diferenças de incidência entre 16 RCBP e mostraram que a mediana das taxas foi de 47 por milhão de crianças. As taxas de incidência de câncer infantil foram analisadas de acordo com o Índice de Exclusão Social (SEI) das cidades estudadas (DE CAMARGO et al., 2011; FERREIRA et al., 2012). Esse índice é baseado em três dimensões: condições de vida adequada (indicador de pobreza, emprego formal e desigualdade social), conhecimento (índice

de escolaridade e índice de alfabetização) e vulnerabilidade juvenil (índice de concentração de jovens e índice de violência) (POCHMANN e AMORIM, 2004). As diferenças nas taxas de incidência de 4 tumores embrionários, sendo neuroblastoma, meduloblastoma, retinoblastoma e tumor de Wilms, foram analisadas, observando-se variações regionais diretamente associadas ao IES, sobretudo para retinoblastoma e neuroblastoma (DE CAMARGO et al., 2011). Por outro lado, elevadas taxas de incidência de linfoma de Hodgkin em crianças e adolescentes no Brasil foram correlacionadas com maiores IES, conquanto não significativa ($p=0,06$) (FERREIRA et al., 2012). Por fim, ao longo de três décadas, as taxas de mortalidade por câncer infantil no Brasil diminuíram nas regiões Sul e Sudeste, mantiveram-se estáveis na região Centro-Oeste e elevaram-se nas regiões Norte e Nordeste (FERMAN et al., 2013).

1.2 Registros de Base Populacional

Os bancos de dados de base populacional tem uma importância fundamental nos estudos epidemiológicos. Esses registros destinam-se a conhecer a realidade e as necessidades de saúde de uma população, o que garante sua representação. Os registros de base populacional são detentores de informações importantes para a prevenção, combate e controle dos agravos em saúde, todavia, como essas informações são coletadas sistematicamente, nem sempre atendem integralmente as necessidades de pesquisadores e ainda contam com incompletitudes e falhas em padronização que podem gerar dificuldades na análise dessas informações.

1.2.1 Registro de Câncer de Base Populacional

No Brasil, os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) constituem-se como um dos principais pilares da vigilância sobre a ocorrência de câncer na população. Estas estruturas são centros que coletam, consolidam, analisam e divulgam, de forma contínua e sistemática, informações sobre o comportamento da doença, suas características e tendências. Configuram-se como ferramentas capazes de subsidiarem o monitoramento e a avaliação das ações de controle, bem como a pesquisa epidemiológica em câncer. 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, ficou confirmada a importância dos RCBP como parte integrante da vigilância do câncer (INCA, 2010,

2012). Atualmente, 26 RCBP com informações disponíveis possibilitam o dimensionamento da real magnitude do câncer. Portanto, os RCBP desempenham papel crucial na avaliação e planejamento das ações da Política Nacional de Atenção Oncológica (INCA, 2010).

As informações provenientes dos RCBP asseguram o delineamento do estudo e a robustez do conhecimento total dos casos de câncer de uma determinada população. Os RCBP são fundamentais para a pesquisa relacionada à natureza e às causas da doença, são ferramenta chave para o planejamento de ações de prevenção e controle, além disso, possibilitam a avaliação da eficácia desta última (JENSEN et al., 1995).

Nas duas últimas décadas, o Ministério da Saúde realizou muitas iniciativas no sentido de melhorar a qualidade da informação sobre câncer no Brasil. Trinta RCBP foram implementados e atualmente dezesseis têm série histórica com pelo menos oito anos de informações consolidadas. Evidências de melhorias na qualidade podem ser observadas junto à Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (*International Agency of Research on Cancer-IARC*) (PARKIN et al., 2002; CURADO, 2007; FORMAN et al., 2013).

1.2.2 Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos

O Sistema de Informação implantado no Brasil, em 1990, pelo Ministério da Saúde, com o objetivo de reunir e fornecer informações epidemiológicas referentes aos nascimentos informados em todo território nacional é o Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos - SINASC. Antes da existência do SINASC, o Registro Civil era a principal fonte de informação para o conhecimento da frequência e características dos nascidos vivos, o que levava, muitas vezes, a um atraso dos registros, além de muitas omissões de informação. Tais fatores contribuíam para o não conhecimento real de nascidos vivos a cada ano no Brasil (MELLO JORGE et al., 1993; MELLO JORGE, LAURENTI e GOTLIEB, 2007). Tendo em vista a dimensão continental do Brasil, a implantação do SINASC se deu de forma lenta e gradual, até alcançar todo o território do país. No final da década de 1990, padronizou-se uma nova versão do SINASC que passou a ser utilizada em todo o território nacional. A alimentação dessa versão é por meio de uma nova Declaração de Nascido Vivo (DNV) (FUNASA, 2001), mais completa que a anterior e com a

inclusão do Campo 34, uma variável sobre o recém-nascido, onde deve ser anotada a presença ou ausência de anomalias congênitas, além de uma descrição sucinta das mesmas. Instrumentos como a DNV são bons para o planejamento de medidas e ações de saúde pública, desde que corretamente preenchidos. Por intermédio desses registros é possível subsidiar as intervenções relacionadas à saúde da mulher e da criança para todos os níveis do Sistema Único de Saúde (SUS), como ações de atenção à gestante e ao recém-nascido. Logo no início dos anos 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 e GOTLIEB, 2007).

O SINASC tem informações que são consideradas com boa completitude, boa consistência e boa qualidade (ROMERO e CUNHA, 2007). Pedraza (2012) realizou uma análise crítica da literatura relacionada à qualidade deste banco de dados. A conclusão foi que os resultados dos estudos publicados, em sua maioria, relatam que o SINASC possui mais de 90% de cobertura, o que sustenta sua utilização em outros estudos epidemiológicos.

1.2.3 Relacionamento probabilístico das bases de dados

O relacionamento probabilístico de bases de dados tem sido utilizado há muitos anos com o intuito de unir informações referentes ao mesmo indivíduo provenientes de dois ou mais bancos (NEWCOMBE, 1959). Muitos bancos de dados em saúde, sobretudo no Brasil, não possuem um identificador unívoco. Tal fato dificulta e inviabiliza a localização determinística, em uma determinada base de dados, de um indivíduo presente em outra base de dados. Para solucionar ou minimizar este problema, são utilizadas ferramentas de relacionamento probabilístico que comparam os registros, através de variáveis presentes em ambos os bancos, por código fonético e por caracteres. Essas ferramentas geram arquivos de possíveis pares que devem ser classificados manualmente ou automaticamente.

Este método é basicamente composto de três processos, a saber: a padronização, processo pelo qual os bancos de dados a serem relacionados deverão se tornar comparáveis e preparados para o relacionamento (colocar as variáveis com os mesmos nomes e categorias, padronizar o preenchimento das variáveis com letra em caixa alta, eliminar espaços no início do campo, padronizar

formato de data, entre outras alterações); a blocagem, que consiste em subdividir virtualmente os bancos em blocos lógicos mutuamente exclusivos. Desta forma, as comparações só realizar-se-ão dentro destes blocos, tornando o processo mais ágil e fácil para o sistema. O relacionamento deve ser iniciado com uma chave de blocagem mais complexa, assim, rapidamente, a maioria dos pares verdadeiros será encontrada. Na sequência, deve-se reduzir a complexidade da chave de blocagem para que novos pares verdadeiros, que possuíam divergências nas variáveis utilizadas anteriormente na blocagem, sejam localizados; o último processo é o pareamento. Este se baseia na construção de escores para os diferentes pares obtidos em determinada chave de blocagem. Os escores são obtidos da soma de escores atribuídos para cada variável que concorde ou discorde entre os registros (CAMARGO E COELI, 2000).

Existem diferentes aplicativos capazes de realizar esta tarefa, tais como: R, através da interface RStudio (R CORE TEAM, 2014) e Open Reclink (CAMARGO E COELI, 2000). O aplicativo R, em sua interface RStudio, faz o relacionamento probabilístico através de seu pacote *RecordLinkage* (BORG e SARIYAR, 2015), sendo necessário desenvolver as rotinas de limpeza, padronização, pareamento e conferência de pares para o seu funcionamento adequado. O Open Reclink foi desenvolvido por Camargo e Coeli (2000) e já possui as rotinas de limpeza, padronização, pareamento e conferência de pares prontas em seu código fonte.

O relacionamento de bancos de dados pode ser um processo computacionalmente intenso. Dependendo da extensão dos bancos de dados a serem relacionados e da estratégia utilizada para fazê-lo. Este processo pode consumir momentaneamente toda a memória de acesso aleatório (RAM) do computador, ou ainda não ser factível em computadores domésticos.

1.3 Fatores de Risco

A etiologia do câncer infantil permanece obscura, sendo que a minoria dos cânceres infantis é atribuída à síndrome genética. Dada a natureza epidemiológica destes tumores, as evidências causais acumulam-se lentamente. O papel de exposições ambientais, interações gene ambiente e fatores epigenéticos não estão totalmente esclarecidos. Devido ao curto período de latência desses tumores, as exposições intrauterinas são as mais especuladas. Uma grande dificuldade em

analisar estes fatores de risco é a raridade do evento câncer infantil, pois amostras pequenas prejudicam o poder dos resultados obtidos (SPECTOR, PANKRATZ E MARCOTTE, 2015).

Altas doses de radiação ionizante e quimioterapia prévia são aceitos como fatores causais para o câncer infantil (SPECTOR, PANKRATZ E MARCOTTE, 2015). Outros fatores de risco são objeto de muitos estudos em busca de associações causais para o desenvolvimento do câncer infantil, tais como: infecções virais, exposições ocupacionais a pesticidas e exposição a alguns medicamentos (BUKA, KORANTENG E VARGAS, 2007; SPECTOR, PANKRATZ E MARCOTTE, 2015). A radiação ionizante em baixas ou em altas doses, dependendo do período de latência, pode induzir o desenvolvimento de tumores, tanto na infância quanto décadas após a exposição (JABLON e KATO, 1970; TRONKO et al., 1999; FARAHAATI et al., 2000; CARDIS et al., 2005). Em relação às infecções virais, sabe-se, por exemplo, que o vírus da hepatite B associa-se ao desenvolvimento do carcinoma hepatocelular; o Epstein-Barr vírus EBV à doença de Hodgkin (DH), linfoma não Hodgkin (LNH) e de maneira especial com o linfoma de Burkitt. O Herpes Vírus Humano tipo 8 (HHV-8) associa-se ao sarcoma de Kaposi concomitante com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e aos LNH em crianças com idade superior a 5 anos de idade (CHANG et al., 2000; JARRETT, 2003; LANIER et al., 2003; NI et al., 2004). Pesquisadores investigaram a relação do câncer infantil e a exposição a substâncias químicas por meio da ocupação dos pais no período que antecede a gestação, durante a gestação e até mesmo durante a infância dos seus filhos (GREENOP et al., 2013; GREENOP et al., 2014; CHEN et al., 2015). Evidências mais consistentes apontam que pesticidas, tanto ocupacionais quanto residenciais, aumentam o risco de desenvolver leucemias, linfomas e tumores de sistema nervoso central (GREENOP et al., 2013; CHEN et al., 2015). Em uma metanálise, a relação de tumor de Wilms com pesticidas aponta um incremento de risco ($OR = 1,37$ (IC 95% 1,09-1,73)), todavia há evidências de viés de publicação (teste de Egger, $p=0,09$) (CHU et al., 2010). O uso de medicamentos, como dietilestilbestrol em gestantes jovens, mostrou associação de risco com o desenvolvimento de adenocarcinoma vaginal nas filhas destas pacientes quando atingiram a faixa etária adolescente (BISHUM et al., 1977).

Estudos epidemiológicos sugerem que características ao nascimento tais como peso, ordem de nascimento, tipo de parto, índice Apgar ao 5º minuto, anomalias congênitas e idade materna estão associadas ao desenvolvimento de tumores sólidos na infância (HJALGRIM et al., 2003; LI et al., 2012). A seguir serão descritos os principais fatores de risco.

1.3.1 *Peso ao Nascimento*

O peso tem sido avaliado como peso ao nascimento propriamente dito, ou como peso de acordo com a idade gestacional. O peso isolado do recém nascido no momento do nascimento, após a remoção da placenta e do líquido amniótico, é definido como peso ao nascer. No Brasil, sua aferição se dá em gramas. É uma variável dependente da duração da gestação, da velocidade e extensão do crescimento intrauterino, da predisposição genética e das exposições ambientais (ADAMS et al., 2009).

O peso por idade gestacional parece ser uma medida mais fidedigna. A classificação utilizada para este parâmetro é composta por três categorias: Pequeno para Idade Gestacional (PIG) - representa nascidos vivos com peso inferior ao décimo percentil de peso ao nascimento de acordo com a idade gestacional e o sexo; Adequado para a Idade Gestacional (AIG) – representa os nascidos vivos com peso ao nascer entre o décimo e o nonagésimo percentis de peso de acordo com a idade gestacional e sexo; Por fim a Grande para a Idade Gestacional (GIG) – composta por crianças nascidas vivas com peso ao nascer superior ao nonagésimo percentil de acordo com a idade gestacional e sexo (LUBCHENCO et al., 1963). Pouco mais de um terço da variação no peso por idade gestacional se deve a fatores genéticos (genótipo materno, genótipo fetal e sexo fetal), o restante atribui-se a fatores individuais e contextuais aos quais a mãe estaria exposta (BARROS et al., 2008), tais como: ocupação, número de gestações anteriores, estado nutricional, escolaridade, tabagismo, etilismo, além de morbidades como hipertensão arterial, diabetes e infecções geniturinárias (ALMEIDA e JORGE, 1998). Recentemente, foram elaboradas curvas de crescimento baseadas em informações de cerca de oito milhões de crianças nascidas vivas com idade gestacional entre 22 e 43 semanas, exceto partos gemelares, de todos os estados brasileiros (PEDREIRA et al., 2011). Embora esta medida não represente exatamente o crescimento uterino, ela vem sendo utilizada como crescimento fetal em diversos estudos, principalmente devido à

facilidade de obtenção, frente às medidas longitudinais necessárias durante a gestação, que seriam ideais para a definição do crescimento fetal (BOGUSZEWSKI et al., 2011; CAMPBELL et al., 2012).

1.3.1.1 Peso ao Nascimento Propriamente Dito

O peso ao nascimento parece estar relacionado a diversos fatores que podem ser responsáveis pelo aumento da incidência de câncer infantil. Os altos níveis de estrógenos e a alimentação materna são exemplos desses fatores. Alguns estudos epidemiológicos sugerem que o alto peso ao nascimento está associado ao risco de desenvolver câncer na infância e, mais recentemente, no adulto também (SCHUZ e FORMAM, 2007; CHU et al., 2010; HARDER; PLAGEMANN e HARDER, 2010; YANG et al., 2014).

Não existe um padrão para alto peso ao nascimento, uma vez que, em alguns estudos na Europa Ocidental, o bebê é considerado de alto peso quando nasce com peso superior a 4 kg e, em populações asiáticas, por crianças nascidas acima de 3,5 kg (CAUGHEY e MICHELS, 2009; GLINIANAIA et al., 2011; CHOKKALINGAM et al., 2012; OKSUZYAN et al., 2012; MARKLUMB et al., 2013). Um estudo caso-controle no Brasil analisou o peso ao nascer de 201 lactentes com diagnóstico de Leucemia entre 1995 e 2005 e um grupo controle de base hospitalar. Casos com peso ao nascer entre 3.000 e 3.999 g apresentaram associação positiva (OR = 1,68 (IC 95%; 1,03-2,76)), sendo observado aumento desta associação quando crianças nascidas com mais de 4 kg foram analisadas (OR = 2,28 (IC 95%; 1,08-4,75)) (KOIFMAN e POMBO-DE-OLIVEIRA, 2008). O alto peso ao nascimento é tido como fator de risco para o desenvolvimento de Leucemias na infância, no entanto, essa associação com outros tumores infantis é pouco clara (O'NEILL et al., 2015).

Rangel e colaboradores (2010) avaliaram a relação de peso ao nascimento com o risco de desenvolver tumores sólidos na infância através de um estudo caso-controle de base hospitalar. O risco estimado para todos os tumores foi aumentado 2,5 vezes (OR = 2,50 (IC 95%; 1,72-3,63)) em crianças com peso ao nascimento superior a 4.000 g. Considerando a mesma categoria de risco e estratificando por tipo de tumor, foi observado um risco aumentado para Leucemias, Linfomas e Tumor de Wilms (OR = 1,86 (IC 95%; 1,04-3,30); OR = 1,99 (IC 95%; 1,08-3,69); OR = 4,76 (IC 95%; 2,73-8,28)), respectivamente.

Uma metanálise compilou os resultados de 14 estudos que avaliaram a relação de peso ao nascimento com o desenvolvimento de Tumor de Wilms. Nesse estudo não foi encontrada associação entre baixo peso e risco para esse tumor (OR = 0,90 (IC 95%; 0,67-1,22)). O Alto peso ao nascer foi analisado pelo modelo de efeitos aleatórios em 12 estudos e mostrou uma associação significativa com o aumento de risco de desenvolver Tumor de Wilms (OR = 1,36 (IC 95%; 1,12-1,64)) (CHU et al., 2010).

Em um grande estudo caso-controle de base populacional na Alemanha, evidenciou-se uma associação de risco significativa entre alto peso ao nascer e o desenvolvimento de Leucemia Linfoblástica aguda. Todavia, para os tumores sólidos (Tumores de Sistema Nervoso Central, Neuroblastoma, Nefroblastoma, Tumores Ósseos e Sarcomas de Parte Moles) as associações observadas foram de pequena magnitude e sem significância estatística (SCHUZ e FORMAM, 2007).

Dois bancos de dados independentes (Estados Unidos e Reino Unido) foram utilizados em um estudo caso-controle de base populacional para verificar a relação entre peso ao nascimento e o risco de desenvolver todos os tumores na infância. Ambos apresentaram resultados similares para a associação de risco entre peso ao nascer e todos os tipos de câncer. O incremento de 500-g no peso ao nascer provocou um aumento significativo de risco de 6% em ambas as populações. O risco foi maior para Leucemia, Tumores de Sistema Nervoso Central, Tumores Renais e Sarcomas de Partes Moles. Em contrapartida, o aumento do peso ao nascer mostrou uma redução no risco de desenvolver tumores Hepáticos. O mesmo estudo ainda revelou uma ausência de associação entre peso ao nascer e o desenvolvimento de Retinoblastoma e tumores Ósseos (O'NEILL et al., 2015).

Informações coletadas prospectivamente por um consórcio internacional, formado por seis regiões geograficamente distintas (Reino Unido, Estados Unidos, Dinamarca, Israel, Noruega e Austrália), foram analisados de forma agrupada e revelaram que para o incremento de um quilograma no peso ao nascer ocorre um aumento de risco de desenvolver qualquer um dos tipos de tumores pediátricos (HR = 1,26 (IC 95%; 1,02-1,54)). Este estudo revelou ainda que, para crianças diagnosticadas com idade igual ou superior a 3 anos, este risco se mantém, enquanto que para as diagnosticadas antes dos 3 anos de idade, não há risco. Este comportamento só não foi observado para as Leucemias, as quais apresentaram

riscos semelhantes e não significantes para os dois cortes etários (PALTIEL et al., 2015).

As associações de peso e risco de câncer, sobretudo leucemias, são sustentadas pelas especulações sobre a função dos receptores *insulin-like*, família de gene *IGF-I* (*Insulin-like growth factor-I*), no crescimento intrauterino do feto (MILNE et al., 2009). O *IGF-I* tem mostrado associação positiva com o peso ao nascimento, peso da placenta, e o índice ponderal (JAVOID et al., 2004). Uma revisão mostrou haver relatos de altos níveis circulantes de *IGF-I* em recém-nascidos com peso ao nascer elevado (MURPHY et al., 2006). Ross e colaboradores (1996) também relataram 30% a mais de níveis de *IGF-I* em recém-nascidos grandes.

O único tumor sólido associado com o baixo peso ao nascimento é o hepatoblastoma. Observou-se uma alta incidência de hepatoblastoma em crianças prematuras (FEUSNER e PLASCHKES, 2002). A partir dessa observação, em um estudo caso-controle, demonstrou-se que crianças com peso ao nascimento abaixo de 1.000 gramas apresentavam um risco 57 vezes maior do que crianças com peso entre 2.500 a 3.500 gramas de desenvolver hepatoblastoma (OR = 56,9(IC 95%; 24,0-130,0)) (MCLAUGHLIN et al., 2006).

Atualmente tem sido observado que o alto peso também está associado ao câncer ocorrendo no adulto, inclusive câncer de mama (BUKOWSKI et al., 2012). A relação de peso ao nascimento e câncer em mulheres adultas foi estudada em uma coorte de 65.850 mulheres. A análise destas informações revelou que o peso ao nascer parece estar associado significativamente com o risco de qualquer tumor na pós-menopausa, embora a direção da associação varie por tipo de câncer, uma vez que é risco para câncer de pulmão e cólon ($p = 0,01$ e $p = 0,04$), respectivamente e proteção para leucemia ($p = 0,04$) (SPRACKLEN et al., 2014).

Estudos comparando as informações de peso ao nascer dos bancos de dados secundários com os respectivos registros em prontuários, bases hospitalares e entrevistas com as puérperas, têm confirmado a validade e confiabilidade dessas informações (MELLO JORGE et al., 1993; ROMERO e CUNHA, 2007).

1.3.1.2 Peso por Idade Gestacional

O crescimento fetal excessivo tem sido associado com alguns tipos de câncer na infância (CALLAN e MILNE, 2009). Em um recente estudo caso-controle, informações populacionais de países nórdicos (Dinamarca, Finlândia, Noruega e Suécia) foram analisadas no intuito de verificar a relação de peso por idade gestacional e câncer na infância. Esse estudo revelou um aumento de risco para o desenvolvimento de tumor de Wilms e sarcomas de partes moles em crianças GIG (OR = 2,10 (IC 95%; 1,20-3,60) e OR = 2,10 (IC 95%; 1,10-4,40)), respectivamente. Por outro lado, o incremento de risco observado para leucemia mieloide aguda foi na categoria PIG (OR = 1,80 (IC 95%; 1,10-3,10)) (BJORGE et al., 2013). Outro estudo caso-controle na mesma população revelou um incremento de risco de tumores do sistema nervoso central tanto para as crianças classificadas como PIG, quanto para as classificadas como GIG (OR = 1,28 (IC 95%; 0,98-1,66) e OR = 1,26 (IC 95%; 1,02-1,55)), respectivamente (SCHMIDT et al., 2010).

1.3.2 Idade Gestacional

A classificação utilizada para esta característica é dividida em três categorias: pré-termo – crianças nascidas até a 37ª semana de gestação; a termo – crianças nascidas entre a 37ª e a 41ª semana de gestação; pós-termo – crianças nascidas após a 41ª semana de gestação (LUBCHENCO et al., 1963).

Um aumento de risco foi observado para o desenvolvimento de tumores de Sistema Nervoso Central a cada semana de decréscimo na idade gestacional de crianças envolvidas em um estudo caso-controle de base populacional nos países nórdicos (Dinamarca, Finlândia, Noruega e Suécia) no período de 1985-2006 (SCHMIDT et al., 2010). Um recente estudo caso-controle escocês, que incluiu crianças nascidas entre 1993 e 2006 que desenvolveram câncer, também revelou um risco aumentado para nascimento pré-termo (OR = 2,09 (IC 95%; 1,16-3,76)) (BHATTACHARYA et al., 2014).

1.3.3 Idade Materna

A idade materna avançada tem sido documentada em diversos estudos como fator de risco para o desenvolvimento de diferentes tipos de neoplasias infantis (FISHER et al., 2012). O principal mecanismo envolvido com este fator de risco é o de aumento do número de mutações *de novo* em células germinativas, apesar desse tipo de mutação ocorrer com maior frequência nos espermatozoides do que nos óocitos. Outros mecanismos incluem expressão diferencial de genes no controle do ciclo celular, resposta ao dano no DNA e vias de reparo no óócito de mulheres com idade mais avançada frente às mais jovens (JOHNSON et al., 2009).

Em um estudo caso-controle agrupado, realizado com bases de dados populacionais de cinco estados norte americanos, verificou-se uma associação linear positiva para o incremento de cinco anos à idade materna com o risco de desenvolver todos os tumores pediátricos juntos (OR = 1,08 (IC 95%; 1,06-1,10). Ao estratificar por tipo de tumor, observou-se que apenas retinoblastoma, tumores de células germinativas e hepatoblastoma apresentaram resultados nulos, os demais tipos de tumores mostraram um aumento de risco com significância estatística (JOHNSON et al., 2009).

No estudo de Bhattacharya e colaboradores (2014) que incluiu crianças nascidas entre 1993 e 2006 e que desenvolveram câncer demonstrou-se uma diferença significativa entre as médias de idade das mães dos casos e dos controles (28,9 e 30,2), respectivamente ($p = 0,002$). Tal diferença sugere uma associação entre idade materna precoce e o risco de desenvolver tumores pediátricos.

1.3.4 Escolaridade Materna

O nível de escolaridade materna tem sido utilizado como variável de aproximação para o nível socioeconômico. Diversos estudos confirmaram que a saúde e o bem-estar da criança são associados com o grau de instrução dos pais, sendo esta característica melhor preditor de saúde da criança do que renda familiar ou tamanho da família. É possível supor que o nível de escolaridade, como variável de aproximação para nível socioeconômico, seja capaz de alterar o risco de desenvolver tumores pediátricos por influenciar a chance de alguma exposição ocupacional em particular de algum dos genitores ou, por se relacionar a alguns comportamentos, tais como: consciência da necessidade e acesso ao cuidado pré-

natal, consumo de tabaco, escolhas alimentares e adesão às campanhas de imunização (CAROZZA et al., 2010).

Informações provenientes de um estudo caso-controle agrupado realizado a partir de bases de dados populacionais de cinco estados norte americanos, que avaliou a relação da educação parental com o risco de desenvolver tumores pediátricos, sugerem uma associação positiva de baixos níveis de escolaridade parental com o risco de desenvolver tumor de Wilms e linfomas de Hodgkin e de Burkitt. Em contrapartida, o baixo nível de escolaridade parental mostrou um efeito protetor para astrocitoma e hepatoblastoma (CAROZZA et al., 2010).

A associação de nível de escolaridade materna com o risco de desenvolver neuroblastoma na infância foi avaliada por um estudo caso-controle envolvendo crianças de até cinco anos de idade nascidas na Califórnia entre 1989 e 1997. Crianças que tinham mães ou pais com nível de escolaridade elevada (≥ 16 anos) apresentaram um risco elevado de desenvolver a doença (OR = 2,11 (IC 95%; 1,47-3,04 e OR = 1,85 (IC 95%; 1,28-2,68)), respectivamente (URAYAMA, VON BEHREN e REYNOLDS, 2007).

1.3.5 Ordem de Nascimento

A ordem de nascimento tem sido utilizada em estudos de câncer infantil como variável de aproximação para exposições pré e pós-natais, tais como: exposição hormonal no ambiente uterino e exposição a infecções nos primeiros anos de vida da criança. Leucemia é o tipo de tumor pediátrico mais pesquisado em relação a este fator de risco, no entanto os resultados ainda são inconsistentes, assim como para os tumores sólidos (VON BEHREN et al., 2011). Estes autores avaliaram a relação de ordem de nascimento e o desenvolvimento de tumores pediátricos em um estudo caso-controle agrupado envolvendo informações populacionais de cinco estados norte americanos no período de 1980 a 2004. Eles detectaram uma relação inversa entre a ordem de nascimento e o desenvolvimento de todos os tumores combinados. Quando analisaram por tipo de tumor, todos mostraram um decréscimo de risco com o aumento da ordem de nascimento, exceto a leucemia mieloide aguda, que mostrou um aumento de risco.

Outro estudo norte americano também avaliou esta característica como fator de risco para o neuroblastoma em crianças menores de 5 anos de idade.

Verificaram, por meio de um estudo caso-controle pareado, que o primeiro filho tinha 25% mais chance de desenvolver a doença do que os demais filhos (URAYAMA, VON BEHREN e REYNOLDS, 2007).

1.3.6 Tipo de Parto

O tipo de parto apresenta-se como fator chave na indução e adaptação da resposta imunológica inata. O parto vaginal *per si* tem um importante papel na estimulação imunológica precoce, em contrapartida o parto cesáreo encontra-se sob investigação, com evidências que o apontam como fator de risco para asma, diabetes tipo I e doença celíaca (THAVAGNANAM et al., 2007; CARDWELL et al., 2008; DECKER et al., 2010). Existem três mecanismos potenciais para a ativação imunológica provocada pelo tipo de parto. O Primeiro é o de haver um impacto na microbiota do recém-nascido, a colonização bacteriana intestinal entre crianças nascidas por parto cesáreo e vaginal é diferente, o que pode perdurar por anos. O segundo é que o trabalho de parto provoca uma resposta ao estresse, assim o cortisol liberado promove uma ativação no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e, consequente, maturação do sistema imune. Por fim, diferenças na regulação epigenética parecem ter um papel neste cenário, leucócitos provenientes de sangue de cordão de crianças nascidas por parto cesáreo possuem altos níveis de metilação do DNA (MOMEN et al., 2014).

A associação do parto cesáreo com o risco de desenvolver tumores sólidos na infância ainda apresenta resultados pouco conclusivos, sendo necessário realizar mais estudos de base populacional em diferentes populações com este tipo de abordagem (BHATTACHARYA et al., 2014; MOMEN et al., 2014). O primeiro estudo avalia este fator de risco em crianças escocesas e conclui que há um aumento de risco para crianças nascidas por parto cesáreo (OR = 2,25 (IC 95%; 1,50-3,36). O segundo, verifica o mesmo fator de risco em um grande estudo de coorte envolvendo crianças nascidas na Dinamarca, Finlândia e Suécia e, seus resultados mostram que não há evidencia conclusiva de incremento de risco de desenvolver tumores na infância entre as crianças provenientes de parto cesáreo (OR = 1,05 (IC 95%; 0,99-1,11).

1.3.7 Apgar ao 5º Minuto

O índice *Apgar* ao nascimento revela a vitalidade do recém-nascido, além de ser um fator preditor de mortalidade neonatal e prejuízos neurológicos. O ambiente subótimo relacionado com um baixo *Apgar* pode também estar associado a baixas respostas imunológicas aos tumores. Crianças com *Apgar* baixo aos 5 minutos, com nota entre 0-5, apresentaram um risco aumentado de desenvolver câncer infantil antes dos 6 meses de vida (LI et al., 2012). Uma nota *Apgar* baixa pode estar relacionada à etiologia do câncer iniciado durante o período fetal e diferentes vias biológicas podem estar associadas. Recém-nascidos nesta condição, normalmente são submetidos a tratamentos neonatais intensivos, tais como: O₂ e raio-X, o que pode aumentar a vulnerabilidade do SNC a infecções e drogas citotóxicas (BLUHM et al., 2008; SCHMIDT et al., 2010; SCHUZ et al., 2011).

Em um estudo caso-controle de base populacional da Dinamarca, Finlândia, Noruega e Suécia, o *Apgar* inferior a 7 mostrou-se associado ao desenvolvimento de tumores do Sistema Nervoso Central, sobretudo quando diagnosticado entre 0 e 4 anos de idade (OR = 1,44 (IC 95%; 0,98-2,12) e OR = 1,99 (IC 95%; 1,13-3,50)), respectivamente (SCHIMDT et al., 2010). Um estudo caso-controle que incluiu crianças escocesas nascidas entre 1993 e 2006 e que desenvolveram tumores mostrou um importante incremento de risco em crianças que tiveram um baixo *Apgar* ao 5º minuto (OR = 4,91 (IC 95%; 1,46-16,51)) (BHATTACHARYA et al., 2014).

1.3.8 Anomalias Congênicas

A associação de anomalias congênicas com o risco aumentado do desenvolvimento do câncer infantil tem sido relatada e pode indicar que essa população seja de alto risco. A revisão de vários estudos que relacionaram câncer e defeitos congênitos revelou que, quando estas condições são encontradas associadas, devem ser estudadas com o objetivo de identificar etiologias comuns (MILLER, 1969). Alguns trabalhos mostraram uma associação frequente entre neoplasia na infância e defeitos congênitos (MEHES et al., 1985; WINDHAM, BJERKEDD e LANGMARK, 1985; MILI et al., 1993; ALTMANN, HALLIDAY e GILES, 1998). O primeiro estudo de base populacional descrito foi realizado na Noruega no período de 1967 a 1979. Esse estudo demonstrou haver uma incidência maior de anormalidades genéticas em crianças com câncer do que na população geral (28,3 vs. 14,6/ 100.000) (MEHES et al., 1985). Mili e colaboradores (1993) observaram um

risco maior de crianças com defeitos congênitos apresentarem diagnóstico de câncer na infância (taxa de incidência padrão - SIR=2,2 (IC 95%; 1,5-3,2). Agha e colaboradores (2005) estudaram uma coorte de 45.200 crianças com anormalidades congênitas e outra de 45.200 crianças sem esta condição. Verificou-se uma chance 6 vezes maior de desenvolver tumores durante o primeiro ano de vida nas crianças com malformações. Em um recente estudo de revisão Spector, Pankratz e Marcotte (2015) descreveram que síndromes familiares, causadas por mutações de alta penetrância no DNA de células germinativas, aneuploidia ou alterações epigenéticas são tidas como causa de cerca de 5-10% dos tumores pediátricos. Para alguns subtipos específicos de câncer, como por exemplo o carcinoma adrenocortical, esta proporção pode ser superior.

Dawson e colaboradores (2015) avaliaram o risco de câncer em crianças australianas com defeitos congênitos utilizando uma nova abordagem. Tal abordagem visou prevenir a superestimação do risco decorrente de causalidade reversa e almejou identificar associações além das que já são bem descritas. Estes pesquisadores analisaram o risco em crianças com qualquer tipo de câncer e em subtipos específicos de câncer associados com algum defeito congênito, além de defeitos congênitos específicos. Houve incremento de risco da ordem de 100% para qualquer tipo de câncer e qualquer anomalia. Um pequeno aumento de risco, sem significância estatística, foi observado para qualquer tipo de câncer e defeitos congênitos não relacionados a câncer anteriormente (OR = 1,19 (IC 95% 0,91-1,56)). Em uma terceira análise, foi avaliada a relação de defeitos congênitos não relacionados a câncer anteriormente e tumores em crianças menores de 5 anos de idade. Para essa análise, houve risco aumentado (OR = 1,74 (IC 95% 1,28-2,37)).

A existência desta associação, entre câncer pediátrico e defeitos ou anomalias congênitos, pode indicar que alguns genes estejam envolvidos tanto em tumorigênese quanto morfogênese. Ou ainda, alterações cromossômicas afetando dois ou mais genes poderiam resultar em um espectro clínico que inclui anomalias congênitas e risco constitutivo para o desenvolvimento de câncer. Todavia, no Brasil, o registro de presença de anomalia congênita junto ao SINASC mostrou-se insuficiente em um estudo de base hospitalar que comparou os relatos desta característica entre o SINASC e o Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC) (LUQUETTI e KOIFMAN, 2009).

JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

A etiologia dos tumores sólidos pediátricos continua não muito clara para pesquisadores e clínicos que lidam diariamente com este problema. Vários estudos têm associado características materno-infantis, pré e perinatais com o desenvolvimento de tumores sólidos na infância, todavia, ainda apresentam resultados pouco conclusivos e são escassos em populações latino-americanas, principalmente no Brasil, onde não há nenhum estudo de base populacional com este tipo de abordagem. Dada a necessidade de conferir maior robustez às evidências existentes até o momento e de apontar possíveis novas direções em populações específicas, esse estudo se torna de grande valia neste cenário.

Este estudo aborda um tema de relevante importância para a Saúde Pública: conhecer os potenciais fatores para o risco para desenvolver tumores sólidos na infância no Brasil. Este país possui dimensão continental e taxas de incidência de alguns tumores sólidos pediátricos que variam abruptamente de uma região para outra, sendo assim, estudos do tipo caso-coorte de base populacional, que contemplem todas as regiões do país, podem ser capazes de apontar possíveis fatores de risco para o desenvolvimento destas doenças. Tal fato possibilita uma análise da relação entre os fatores de risco e a doença, permitindo comparar populações com características diferentes.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Identificar características sociodemográficas, maternas, pré e perinatais associadas ao risco de desenvolver tumores sólidos na infância em crianças nascidas e diagnosticadas no período de 2000 a 2010 no Brasil.

3.2 Objetivos Específicos

Verificar a influência no risco de desenvolver tumores sólidos na infância para as seguintes características ao nascimento:

- Sexo da criança;
- Idade materna no momento do parto;
- Tipo de parto;
- Ordem de nascimento;
- Peso da criança ao nascimento;
- Nível de escolaridade materna no momento do parto;
- Presença de anomalias congênitas;
- Índice Apgar ao 5º minuto;
- Raça/cor da criança;
- Estado civil materno;
- Número de consultas pré-natal;
- Duração da gestação.

4 CASUÍSTICA E METODOLOGIA

Estudo denominado caso-coorte que utiliza informações secundárias de duas bases populacionais brasileiras. Esse tipo de estudo atende bem a esta proposta, pois o grupo controle é selecionado dentro da base populacional, antes mesmo dos casos começarem a aparecer. Isto garante a todos os indivíduos da população de base a mesma chance de ser selecionado como controle, evitando assim vieses de seleção no grupo controle. Ainda que os casos e controles sejam advindos da mesma população, considerando que a ocorrência de tumores sólidos é um evento raro, a chance de um controle desenvolver doença e ser um caso é mínima.

O estudo contou com a participação consentida do SINASC de quatorze cidades brasileiras (Aracaju, Belém, Belo Horizonte, Cuiabá, Curitiba, Fortaleza, João Pessoa, Manaus, Natal, Palmas, Porto Alegre, Recife, Teresina e Vitória) de onde foram obtidos os controles e as características materno-infantis, pré e perinatais dos controles e dos casos. Estes por sua vez, foram provenientes dos RCBP das mesmas localidades supracitadas, dos quais também se obteve consentimento para participar do estudo. O período analisado foi de 2000 a 2010. Foram considerados casos, crianças portadoras de tumores sólidos identificadas nos RCBP.

4.1 Obtenção dos Bancos de Dados do SINASC

Os bancos de dados foram solicitados formalmente por meio de carta (ANEXO B) aos gestores, os que concordaram em participar do estudo enviaram os bancos por correio eletrônico bloqueados por uma senha disponibilizada por telefone a fim de garantir o sigilo das informações dos indivíduos que compõem a base de dados.

4.2 Obtenção dos bancos de dados do RCBP

Os bancos de dados foram solicitados formalmente por meio de carta (ANEXO C) aos gestores; os que concordaram em participar do estudo autorizaram a utilização das informações por correio eletrônico. Os bancos de dados foram obtidos através do site <basepopweb.inca.gov.br> a fim de garantir o sigilo das informações dos indivíduos que compõem a base de dados.

4.3 Organização dos Bancos de Dados

4.3.1 Remoção de Caracteres Inadequados

Para que fosse possível trabalhar com os bancos de dados no ambiente do aplicativo R, fez-se necessária uma limpeza prévia, no aplicativo Excel, dos seguintes caracteres: "|", ";", "\", ("), e "[", "]", "." . Tal fato foi fundamental para que os caracteres não fossem interpretados como separadores de campo. Além disso, para melhorar a qualidade do relacionamento, fez-se necessária a limpeza de caracteres estranhos ao aplicativo utilizado para a formação do código fonético *SoundexBR* (MARCELINO, 2015). Utilizou-se o aplicativo R (R CORE TEAM, 2014) para este passo, conforme Apêndice 1.

4.3.2 Deduplicação das Bases de Dados

Ao analisar os bancos, observou-se a presença de duplicidades de registros, o que poderia enviesar o resultado do estudo. Para remoção destas duplicidades utilizou-se o aplicativo R (R CORE TEAM, 2014) conforme Apêndice 1.

4.3.3 Padronização das Bases de Dados

A padronização foi realizada através do aplicativo R (R CORE TEAM, 2014) no sentido de tornar os bancos comparáveis. Para isso foram eliminados Algarismos no campo “nome da mãe”. Substituições foram realizadas em abreviações e siglas na variável endereço de residência. Na variável “raça/cor” do banco de dados do RCBP, realizou-se a substituição de palavras por números. Adição do algarismo “0” no dia de nascimento nos que possuíam apenas um dígito. A variável “data de nascimento” foi padronizada no formato DD/MM/AAAA e, em seguida, a mesma foi subdividida em três variáveis: “dia de nascimento”, “mês de nascimento” e “ano de nascimento”, mantendo-se as quatro variáveis relacionadas à data de nascimento da criança. Para a variável “nome da mãe”, realizou-se a subdivisão em quatro variáveis, sendo primeiro nome (“PNOME”), último nome (“UNOME”), iniciais do meio (“INOME”) e apêndice de nome: Filho, Neto, Sobrinho, Junior, etc. (“ANOME”). A partir das variáveis “PNOME” e “UNOME”, foram criadas as variáveis que continham código fonético dos nomes “PSOUND” e “USOUND” através do pacote *SoundexBR* (MARCELINO, 2015). Por fim, gerou-se um banco padronizado para o relacionamento com 15 variáveis: (“NOMEMAE”, “DTNASC”, “SEXO”, “RACACOR”, “ENDRES”, “CODIGO”, “PNOME”,

"UNOME", "INOME", "PSOUND", "USOUND", "ANOME", "DIANASC", "MESNASC", "ANONASC"), maiores detalhes podem ser vistos no Apêndice 1.

4.4 Seleção da Casuística

4.4.1 Seleção no Banco de Dados do SINASC

Nas quatorze localidades analisadas foram obtidos 5.824.824 crianças nascidas vivas no período de 2000 a 2010. Destas foram excluídas 128.012 crianças (2,2%), sendo 15.282 (11,9%) por serem registros duplicados na base de dados e 112.730 (88,1%) por serem partos gemelares. Os partos gemelares foram excluídos, pois antes de 2010 não havia a variável “nome da criança” no banco de dados do SINASC e isso impossibilitou definir qual das crianças desenvolveu câncer. Assim, 5.696.812 (97,8%) registros foram considerados elegíveis para o relacionamento (FIGURA 4.1).

4.4.2 Seleção dos Casos no Banco de Dados do RCBP

Foram identificados 665 casos de tumores sólidos no período de 2000 a 2010. Destes 99 casos (14,9%) foram excluídos, sendo 92 (92,9%) por não terem o preenchimento da variável “Nome da mãe”, o que inviabiliza o relacionamento destes registros, e 7 (7,1%) por serem duplicados na base de dados. Desta forma 566 (85,1%) foram considerados elegíveis para o relacionamento (FIGURA 4.1).

4.5 Relacionamento Probabilístico dos Bancos de Dados

Utilizou-se o aplicativo R (R CORE TEAM, 2014), através de sua interface RStudio e o pacote *RecordLinkage* (BORG e SARIYAR, 2015). O Relacionamento entre as duas bases de dados foi realizado por localidade devido a limitações de processamento de dados dos equipamentos disponíveis. As bases de dados utilizadas não possuem um identificador unívoco, assim as variáveis “nome da mãe”, “sexo da criança”, “raça/cor da criança”, “data de nascimento da criança” e “endereço de residência” presentes em ambos os bancos de dados foram utilizadas para o relacionamento probabilístico entre as bases. Com o objetivo de aprimorar o processo de relacionamento, foram utilizadas, em um único passo, seis chaves de bloqueio que decresciam em complexidade incluindo as variáveis citadas acima. As variáveis utilizadas nas diferentes chaves de bloqueio foram: "SEXO", "PNOME", "UNOME", "MESNASC", "ANONASC". A bloqueio é um processo pelo qual o banco

é virtualmente segregado em blocos lógicos, o que aperfeiçoou o relacionamento, pois só os registros que estavam dentro dos mesmos blocos foram relacionados (CAMARGO E COELI, 2000). A comparação fonética foi realizada através das variáveis "NOMEMAE", "PNOME" e "UNOME" e o algoritmo utilizado foi o *SoundexBR* desenvolvido por Marcelino (2015). Através desta comparação formaram-se possíveis pares, ainda que os nomes tivessem grafias diferentes nos bancos relacionados, bastando que houvesse semelhanças entre os registros. Para a comparação por caracter, utilizou-se o algoritmo *levenshteinSim* (BORG e SARIYAR, 2015), aplicando-o aos seguintes campos: "DTNASC", "RACACOR", "ENDRES", "INOME", "PSOUND", "USOUND", "ANOME", "DIANASC". Uma vez feito o relacionamento o aplicativo gerou um arquivo de possíveis pares, com pesos que variaram de 0 a 1, sendo "0" nenhuma concordância e "1" concordância perfeita entre os registros que foram apresentados pelo aplicativo como pares. A estes pares foram adicionadas regras de decisão que contribuíram para a análise manual dos mesmos. Este arquivo foi exportado para ambiente Excel e analisado manualmente para definição dos pares verdadeiros. Após esta etapa, o arquivo de pares verdadeiros foi novamente importado para o aplicativo R e através de um relacionamento determinístico utilizando as variáveis "NUMERODN" para recuperar as características ao nascimento no banco do SINASC e "Código do Paciente" para recuperar as informações da doença desenvolvida pela criança no banco do RCBP. Para maior detalhamento ver o Apêndice 1. Estas variáveis recuperadas foram removidas no processo de padronização, a fim de evitar viés de classificação no processo de classificação dos pares formados no relacionamento probabilístico.

4.6 Seleção dos controles

A seleção de quatro controles por caso foi realizada no aplicativo R (R CORE TEAM, 2014), através da interface RStudio, por meio da técnica de amostragem aleatória sistemática. Esta técnica de amostragem garante o espalhamento e aleatoriedade da amostra, além de garantir a representação proporcional de cada localidade, evitando a ocorrência de viés de seleção. Esta seleção foi realizada no banco do SINASC de cada localidade, ordenado por ano de nascimento e sexo da criança, de acordo com o número de casos encontrados na respectiva localidade. Em seguida, vincularam-se os controles de todas as localidades em um banco. Maiores detalhes podem ser obtidos no Apêndice 2.

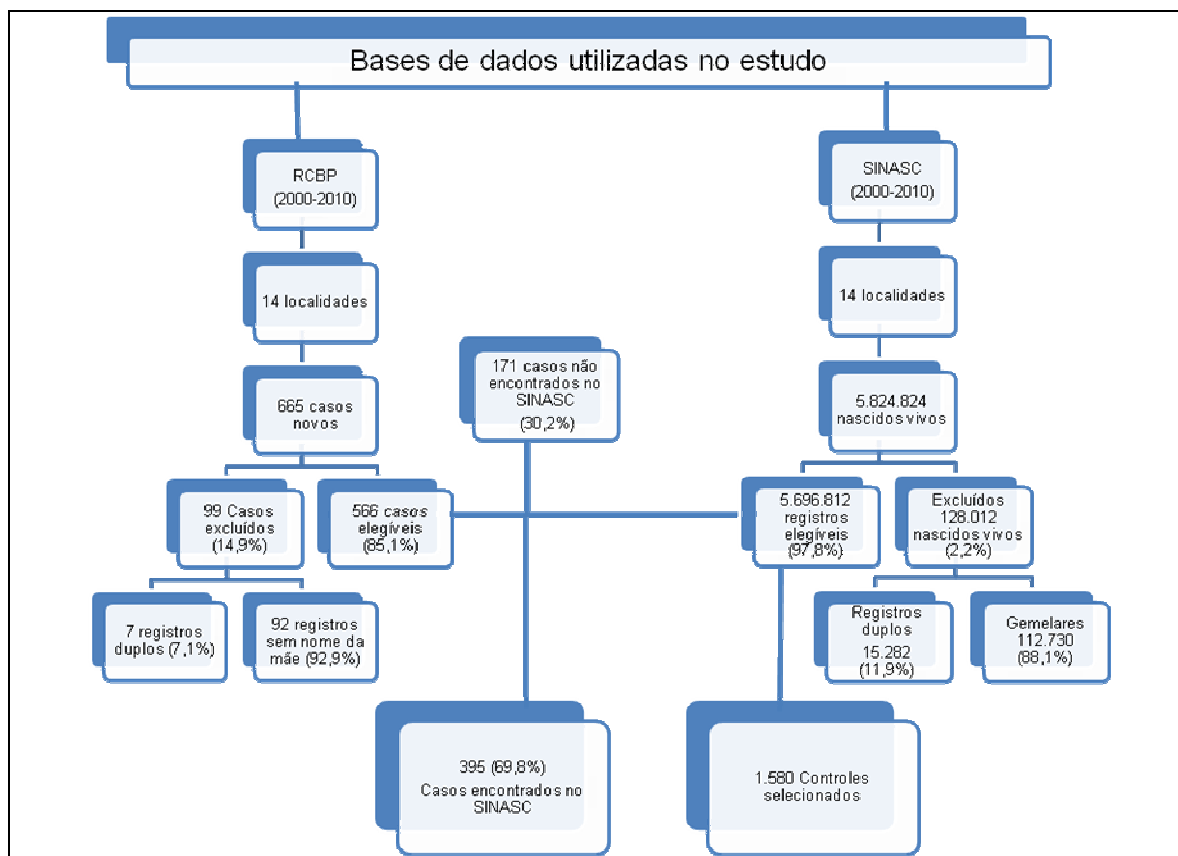


Figura 4.1: Fluxograma das etapas do estudo.

4.7 Variáveis analisadas

4.7.1 Variáveis provenientes do RCBP

As variáveis foram obtidas por meio da ficha de coleta padronizada (ANEXO D). Dentre estas variáveis, foram analisadas:

- a) Sexo: categórica em dois níveis; feminino e masculino.
- b) Raça/cor: categórica em cinco níveis, recategorizada como branco e não branco (preto, amarelo, pardo e indígena)
- c) Idade ao diagnóstico: calculada em dias subtraindo-se da data de diagnóstico a data de nascimento da criança, foi categorizada das seguintes formas:
 - < 6 meses e $\geq$ 6 meses
 - $\leq$ 24 meses e > 24 meses
 - < 3 anos e $\geq$ 3 anos
 - < 6 anos e $\geq$ 6 anos

d) Tipo de tumor: categórica em trinta e oito níveis – Códigos de doença de acordo com a CICI 3ª Ed. (ANEXO E). Foi recategorizada em dez grandes grupos:

Sistema Nervoso Central (SNC) (III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f);

Neuroblastoma (IV-a e IV-b);

Retinoblastoma (V);

Tumores Renais (VI-a, VI-b, VI-c);

Tumores Hepáticos (VII-a, VII-b, VII-c);

Tumores Ósseos (VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, VIII-e);

Sarcomas (IX-a, IX-b, IX-c, IX-d, IX-e);

Células Germinativas (X-a, X-b, X-c, X-d, X-e);

Carcinomas (XI-a, XI-b, XI-c, XI-d, XI-e, XI-f);

Outras neoplasias malignas não classificadas/Inespecíficas (XII-a, XII-b).

Posteriormente, para algumas análises, reagrupou-se a variável Tipo de tumor em tumores de SNC, Tumores embrionários não SNC (Neuroblastoma, Retinoblastoma, Tumores Renais, Tumores Hepáticos, Sarcomas e Células Germinativas) e Outros tumores (Tumores Ósseos, Carcinomas e Outras neoplasias malignas não classificadas/Inespecíficas).

e) Localidade: localização do RCBP; foi categorizada em cinco regiões Norte (Belém, Manaus, Palmas), Nordeste (Aracaju, Fortaleza, João Pessoa, Natal, Recife, Teresina), Sudeste (Belo Horizonte e Vitória), Centro-oeste (Cuiabá) e Sul (Curitiba e Porto Alegre).

4.7.2 Variáveis provenientes do SINASC

As características sociodemográficas, maternas, pré e perinatais dos casos e controles foram obtidas junto ao SINASC. Este, por sua vez, é alimentado pela Declaração de Nascido Vivo (DN) (ANEXO F) (FUNASA 2001) que é uma ficha padronizada e utilizada em todo o território nacional. A partir deste banco de dados foi possível analisar as seguintes variáveis:

a) Sexo: categórica em três níveis; feminino, masculino e ignorado.

b) Raça/cor: categórica em cinco níveis, recategorizada como branco e não branco (preto, amarelo, pardo e indígena)

c) Idade materna: contínua em anos; foi analisada de forma contínua a cada 5 anos de acréscimo e categorizada em:

< 25 anos;

25-35 anos;

> 35 anos.

d) Estado civil materno: categórica em cinco níveis; foi recategorizada em Solteira/Separada/Viúva e Casada/União Estável.

e) Escolaridade materna: categórica em cinco níveis; foi recategorizada em três níveis:

≤ 3 anos (nenhum e 1-3 anos);

4-11 anos (4-7 anos e 8-11 anos);

≥ 12 anos.

f) Quantidade de filhos vivos: contínua; número de filhos em gestações anteriores.

g) Quantidade de filhos mortos: contínua; número de filhos que já faleceram.

h) Ordem de nascimento: calculada a partir da somatória da quantidade de filhos vivos e quantidade de filhos mortos, acrescido de 1.

i) Idade gestacional: categórica em seis níveis; foi recategorizada em três níveis:

Pré-termo (< 22 semanas, 22-27 sem., 28-31 sem., 32-36 sem.);

A termo (37-41 semanas);

Pós-termo (≥ 42 semanas).

j) Tipo de parto: categórica em dois níveis; vaginal e cesáreo.

k) Número de consultas pré-natal: categórica em quatro níveis; foi recategorizada em três níveis:

≤ 3 consultas (nenhuma, 1-3 consultas);
4-6 consultas;
 ≥ 7 consultas.

l) Índice *Apgar* ao 5º minuto: contínua, variando de 1 a 10; foi categorizada em três níveis e em dois níveis conforme segue:

≤ 5 , 6-8 e ≥ 10 .
 ≤ 8 e ≥ 10 .

m) Peso ao nascer: contínua em gramas; Analisada de forma contínua com unidade de 500-g e 1000-g de incremento. Foi categorizada em três níveis e em cinco níveis conforme apresentado a seguir:

< 2.500 g, 2.500-4.000 g e > 4.000 g.
 < 2.500 g, 2.500-2.999 g, 3.000-3.499 g, 3.500-3.999 g e ≥ 4.000 g.

n) Peso por idade gestacional: categórica em três níveis; calculada a partir das variáveis peso ao nascer, idade gestacional e sexo conforme percentis de peso apresentados por um estudo de base populacional brasileiro (PEDREIRA et al., 2011). Obtiveram-se as categorias Pequeno para Idade Gestacional (PIG), Adequado para Idade Gestacional (AIG) e Grande para Idade Gestacional (GIG). A categoria PIG inclui crianças com peso ao nascer inferior ao décimo percentil de acordo com sexo e idade gestacional. A categoria AIG inclui crianças com peso ao nascer entre o décimo e nonagésimo percentis de acordo com sexo e idade gestacional, e a categoria GIG é composta de crianças com peso ao nascer superior ao nonagésimo percentil de acordo com sexo e idade gestacional. Esta variável representa o crescimento fetal.

o) presença de anomalia congênita: categórica em três níveis; ausente, presente e ignorado

p) tipo da anomalia congênita: categórica - Código de acordo com a CID 10ª Ed.

q) Localidade: localização do SINASC; foi categorizada em cinco regiões Norte (Belém, Manaus, Palmas), Nordeste (Aracaju, Fortaleza, João Pessoa, Natal,

Recife, Teresina), Sudeste (Belo Horizonte e Vitória), Centro-oeste (Cuiabá) e Sul (Curitiba e Porto Alegre).

4.8 Casuística Seleccionada para Análise de Peso ao Nascimento e Peso Por Idade Gestacional como Fatores de Risco para o Desenvolvimento de Tumores Sólidos na Infância.

Essa casuística foi composta de todos os casos encontrados, devido à descrição da influência do peso ao nascer no risco de desenvolver todos os tumores sólidos em qualquer faixa etária. A casuística empregada para esta análise contou com 395 casos e 1.580 controles.

4.8.1 Características Sociodemográficas das Mães das Crianças Selecionadas para esta Etapa do Estudo.

As características sociodemográficas das mães dos casos e controles podem ser observadas na Tabela 4.1. Apenas a variável “escolaridade materna” apresentou uma diferença significativa entre casos e controles, sobretudo na categoria “≥ a 12 anos”, que entre os casos representaram 20,0%, enquanto que nos controles representaram 14,0%. As informações ausentes não se mostraram diferenciais entre casos e controles.

Tabela 4.1: Características sociodemográficas das mães das crianças do estudo, Brasil 2000-2010.

Variáveis	Controles (%)	Casos (%)	p-valor*
Total de crianças	1580	395	
Escolaridade Materna			
≤ 3 anos	241 (15,3)	42 (10,6)	0,006
4-11 anos	1.075 (68,0)	262 (66,3)	
≥ 12 anos	221 (14,0)	79 (20,0)	
Sem Informação	43 (2,7)	12 (3,0)	
Idade Materna			
< 25 anos	830 (52,5)	201 (50,9)	0,368
25-35 anos	636 (40,3)	167 (42,3)	
> 35 anos	108 (6,8)	27 (6,8)	
Sem Informação	6 (0,4)	0 (0,0)	
Estado Civil			
Solteira/Viúva/Separada	668 (42,3)	156 (39,5)	0,585
Casada/União Estável	888 (56,2)	232 (58,7)	
Sem Informação	24 (1,5)	7 (1,8)	

*Obtido pelo teste qui-quadrado

A Tabela 4.2 apresenta as características sociodemográficas das crianças do estudo. A raça/cor não se mostrou diferente entre casos e controles. Em relação ao sexo, tanto para casos, quanto para controles, o sexo masculino foi mais frequente. As informações ausentes não se mostraram diferentes entre casos e controles.

Tabela 4.2: Características sociodemográficas das crianças do estudo, Brasil 2000-2010.

Variáveis	Controles (%)	Casos (%)	p-valor*
Total de crianças	1580	395	
Sexo			
Feminino	774 (49,0)	164 (41,5)	
Masculino	805 (50,9)	231 (58,5)	
Sem Informação	1 (0,1)	0 (0,0)	0,022
Raça/Cor			
Branco	742 (47,0)	174 (44,1)	
Não Branco ^a	734 (46,5)	203 (51,4)	
Sem Informação	104 (6,6)	18 (4,6)	0,117
Região			
Norte	204 (12,9)	51 (12,9)	
Nordeste	512 (32,4)	128 (32,4)	
Sudeste	436 (27,6)	109 (27,6)	
Centro-oeste	80 (5,1)	20 (5,1)	
Sul	348 (22,0)	87 (22,0)	1

^a Inclui: preto, pardo, amarelo e indígena.

*Obtido pelo teste qui-quadrado

4.8.2 Características Pré e Perinatais das Crianças Selecionadas para esta Etapa do Estudo.

As características pré e perinatais das crianças envolvidas no estudo podem ser vistas na Tabela 4.3. O tipo de parto e a presença de anomalias congênitas apresentaram uma diferença significativa entre casos e controles. A ordem de nascimento da criança, a idade gestacional, o número de consultas pré-natal e o peso por idade gestacional não mostraram diferenças significativas entre casos e controles. No grupo controle houve uma frequência maior de baixo peso ao nascimento (< 2.500 g) quando comparado com os casos. Na categoria “Sem Informação” a única variável que foi diferente entre os grupos foi o índice Apgar ao 5º minuto.

Tabela 4.3: Características pré e perinatais das crianças do estudo, Brasil 2000-2010.

Variáveis	Controles (%)	Casos (%)	p-valor*
Total de crianças	1580	395	
Parto			
Vaginal	931 (58,9)	192 (48,6)	
Cesárea	646 (40,9)	203 (51,4)	
Sem Informação	3 (0,2)	0 (0,0)	<0,001
Anomalia Congênita			
Ausente	1.503 (95,1)	373 (94,4)	
Presente	6 (0,4)	10 (2,5)	
Sem Informação	71 (4,5)	12 (3,1)	<0,001
Ordem de Nascimento			
Outros	909 (57,5)	218 (55,2)	
Primeiro	541 (34,2)	149 (37,7)	
Sem Informação	130 (8,2)	28 (7,1)	0,384
Idade Gestacional			
Pré-termo	91 (5,8)	16 (4,1)	
A termo	1.454 (92,0)	374 (94,7)	
Pós-termo	20 (1,3)	2 (0,5)	
Sem Informação	15 (0,9)	3 (0,8)	0,245
Consultas pré-natal			
≤ 3	193 (12,2)	40 (10,1)	
04-06	530 (33,5)	118 (29,9)	
≥ 7	832 (52,7)	228 (57,7)	
Sem Informação	25 (1,6)	9 (2,3)	0,182
Apgar 5º minuto			
0-5	18 (1,1)	1 (0,3)	
6-8	142 (9,0)	44 (11,1)	
9-10	1.313 (83,1)	337 (85,3)	
Sem Informação	107 (6,8)	13 (3,3)	0,006
Peso/Idade gestacional			
PIG ^a	273 (17,3)	62 (15,7)	
AIG ^b	1.213 (76,8)	309 (78,2)	
GIG ^c	78 (4,9)	21 (5,3)	
Sem Informação	16 (1,0)	3 (0,8)	0,832
Peso ao nascimento			
< 2500 g	119 (7,5)	16 (4,1)	
2500-4000 g	1.390 (88,0)	357 (90,4)	
> 4000 g	71 (4,5)	22 (5,6)	0,037

g – gramas; ^a Pequeno para a Idade Gestacional; ^b Adequado para a Idade Gestacional; ^c Grande para a Idade Gestacional.

*Obtido pelo teste qui-quadrado

4.9 Casuística Seleccionada Para Análise das Demais Variáveis como Fatores de Risco para o Desenvolvimento de Tumores Sólidos na Primeira Infância.

Para esta abordagem foram excluídos os casos com idade ao diagnóstico igual ou superior a 6 anos de idade e os tumores classificados como não embrionários (Tumores Ósseos, Carcinomas e Outras neoplasias malignas não classificadas/Inespecíficas), visto que os fatores de risco analisados aqui são mais relacionados com o desenvolvimento de tumores sólidos na primeira infância. A casuística empregada para análise das variáveis sexo, raça/cor, idade materna, escolaridade materna, estado civil materno, ordem de nascimento, tipo de parto anomalia congênita, consultas pré-natal, duração da gestação e *Apgar* ao 5º minuto como fatores de risco conta com o mesmo grupo controle e 340 casos.

4.9.1 Características Sociodemográficas das Mães das Crianças Seleccionadas para esta Etapa do Estudo.

A Tabela 4.4 traz as informações sociodemográficas das mães das crianças envolvidas nesta abordagem. A escolaridade materna igual ou inferior a 3 anos de estudo destacou-se no grupo controle (15,3%), quando comparado com os casos (10,0%), porém na categoria maior ou igual a 12 anos de escolaridade ocorreu uma frequência maior no grupo de casos (20,3%).

Tabela 4.4: Características sociodemográficas das mães das crianças de 0 a 5 anos envolvidas no estudo, Brasil 2000-2010.

Variáveis	Controles (%)	Casos (%)	p-valor*
Total de crianças	1580	340	
Escolaridade Materna			
≤ 3 anos	241 (15,3)	34 (10,0)	0,005
4-11 anos	1.075 (68,0)	227 (66,8)	
≥ 12 anos	221 (14,0)	69 (20,3)	
Sem Informação	43 (2,7)	10 (2,9)	
Idade Materna			
< 25 anos	830 (52,5)	168 (49,4)	0,292
25-35 anos	636 (40,3)	149 (43,8)	
> 35 anos	108 (6,8)	23 (6,8)	
Sem Informação	6 (0,4)	0 (0,0)	
Estado Civil			
Solteira/Viúva/Separada	668 (42,3)	138 (40,6)	0,683
Casada/União Estável	888 (56,2)	195 (57,3)	
Sem Informação	24 (1,5)	7 (2,1)	

*Obtido pelo teste qui-quadrado

As características sociodemográficas das crianças envolvidas nesta análise estão descritas na Tabela 4.5. Apenas o sexo mostrou-se diferencialmente distribuído entre casos e controles, com uma pequena predominância de crianças do sexo masculino no grupo de casos.

Tabela 4.5: Características sociodemográficas das crianças de 0 a 5 anos envolvidas no estudo, Brasil 2000-2010.

Variáveis	Controles (%)	Casos (%)	p-valor*
Total de crianças	1580	340	
Sexo			
Feminino	774 (49,0)	138 (40,6)	
Masculino	805 (50,9)	202 (59,4)	
Sem Informação	1 (0,1)	0 (0,0)	0,015
Raça/Cor			
Branco	742 (47,0)	155 (45,6)	
Não Branco ^a	734 (46,5)	171 (50,3)	
Sem Informação	104 (6,6)	14 (4,1)	0,153
Região			
Norte	204 (12,9)	43 (12,6)	
Nordeste	512 (32,4)	110 (32,4)	
Sudeste	436 (27,6)	96 (28,2)	
Centro-oeste	80 (5,1)	16 (4,7)	
Sul	348 (22,0)	75 (22,1)	0,998

^a Inclui: preto, pardo, amarelo e indígena.

*Obtido pelo teste qui-quadrado

4.9.2 Características Pré e Perinatais das Crianças Selecionadas para esta Etapa do Estudo.

Na Tabela 4.6 estão descritas as informações pré e perinatais das crianças desta análise. O tipo de parto cesáreo foi menos representativo no grupo controle. As anomalias congênitas foram mais presentes entre os casos do que entre os controles, todavia o número de casos com anomalia congênita foi pequeno. As anomalias foram classificadas de acordo com a CID-10 como: Outras pé (n=1), Síndrome de Down (n=1), Macrocefalia (n=1), Síndrome inespecífica (n=1), Espinha bífida (n=1), Encéfalo, SOE (n=1), Genitália masculina (n=1). A categoria peso ao nascimento menor que 2.500 g apresentou uma discreta diferença na distribuição caso/controle com uma maior representatividade no grupo controle. O Apgar ao 5º minuto mostrou uma diferença na categoria “Sem Informação”.

Tabela 4.6: Características pré e perinatais das crianças de 0 a 5 anos envolvidas no estudo, Brasil 2000-2010.

Variáveis	Controles (%)	Casos (%)	p-valor*
Total de crianças	1.580	340	
Parto			
Vaginal	931 (58,9)	169 (49,7)	0,004
Cesárea	646 (40,9)	171 (50,3)	
Sem Informação	3 (0,2)	0 (0,0)	
Anomalia Congênita			
Ausente	1.503 (95,1)	323 (95,0)	0,006
Presente	6 (0,4)	7 (2,1)	
Sem Informação	71 (4,5)	10 (2,9)	
Ordem de Nascimento			
Outros	909 (57,5)	191 (56,2)	0,583
Primeiro	541 (34,2)	125 (36,8)	
Sem Informação	130 (8,2)	24 (7,1)	
Idade Gestacional			
Pré-termo	91 (5,8)	12 (3,5)	0,215
A termo	1.454 (92,0)	323 (95,0)	
Pós-termo	20 (1,3)	2 (0,6)	
Sem Informação	15 (0,9)	3 (0,9)	
Consultas pré-natal			
≤ 3	193 (12,2)	35 (10,3)	0,244
04-06	530 (33,5)	104 (30,6)	
≥ 7	832 (52,7)	192 (56,5)	
Sem Informação	25 (1,6)	9 (2,6)	
Apgar 5º minuto			
0-5	18 (1,1)	1 (0,3)	0,023
6-8	142 (9,0)	38 (11,2)	
9-10	1.313 (83,1)	289 (85,0)	
Sem Informação	107 (6,8)	12 (3,5)	
Peso/Idade gestacional			
PIG ^a	273 (17,3)	55 (16,2)	0,921
AIG ^b	1.213 (76,8)	263 (77,4)	
GIG ^c	78 (4,9)	19 (5,6)	
Sem Informação	16 (1,0)	3 (0,9)	
Peso ao nascimento			
< 2.500 g	119 (7,5)	14 (4,1)	0,061
2.500-4.000 g	1.390 (88,0)	307 (90,3)	
> 4.000 g	71 (4,5)	19 (5,6)	

g – gramas; ^a Pequeno para a Idade Gestacional; ^b Adequado para a Idade Gestacional; ^c Grande para a Idade Gestacional.

*Obtido pelo teste qui-quadrado

4.10 Processamento e Análise das Informações

Casos e controles foram unidos em um só banco em ambiente SPSS versão 21.0. Estes foram descritos segundo suas características. Foram calculadas frequências absolutas e relativas para cada variável. Foram calculadas as razões de chances (*Odds Ratio* (OR)) brutas e ajustadas, bem como seus respectivos Intervalos de Confiança de 95% (IC 95%) para todas as variáveis: raça/cor, idade materna, escolaridade materna, estado civil materno, idade gestacional, tipo de parto, ordem ao nascimento, sexo da criança, peso ao nascimento, peso por idade gestacional, idade gestacional, número de consultas pré-natal, anomalia congênita e *Apgar* ao 5º minuto. Como não se trata de um estudo caso-controle pareado, todas as análises foram realizadas tendo como padrão de comparação o mesmo grupo controle. Sendo assim, em análises estratificadas a relação caso/controle aumentou, todavia em nenhuma análise ela foi inferior a quatro controles por caso.

4.10.1 Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas nos programas R, através da interface RStudio (R CORE TEAM, 2014) e SPSS 21 (IBM SPSS STATISTICS 21, 2012). A análise univariada dos casos e controles foi realizada pelo cálculo da OR não ajustada. A OR ajustada foi obtida para eliminar fatores de confusão entre as variáveis independentes. Os critérios para escolha das variáveis de ajuste foram clínico-epidemiológicos e estatísticos. Para análise dos demais fatores de risco utilizou-se critérios estatísticos para escolha das variáveis de ajuste. Todas as variáveis foram incluídas em um modelo de regressão logística, permanecendo como variável de ajuste apenas as que apresentaram p-valor menor ou igual a 0,20. A colinearidade entre as variáveis de ajuste foi testada por correlação de Pearson.

Os logaritmos neperianos das OR ajustadas e seus respectivos IC 95% calculados para idade materna, elevada escolaridade materna, ordem de nascimento, parto cesáreo, presença de anomalias congênitas e índice *Apgar* ao 5º minuto subótimo como fatores de risco para o desenvolvimento de todos os tumores, tumores de SNC, neuroblastoma, tumores renais, retinoblastoma e tumores de células germinativas foram plotados em gráficos de dispersão.

4.10.2 Rigor e Ética

Os bancos de dados nominais foram mantidos no mais absoluto sigilo a fim de garantir a confidencialidade dos indivíduos que compõem as bases.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), CEP/INCA, segundo legislação em vigor CAAE n. 13596513.70000 5274 (ANEXO G). Segundo a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, há certos tipos de pesquisa que dispensam o uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Neste estudo, devido ao delineamento da pesquisa, não se faz obrigatória a assinatura do TCLE.

5 RESULTADOS

5.1 Análise das Perdas

Conforme apresentado anteriormente na Figura 4.1, dos 566 casos de tumores sólidos, 395 (69,8%) foram localizados no SINASC e 171 (30,2%) não foram localizados. Na Tabela 5.1 é possível contemplar a distribuição das perdas por localidade. Observa-se que Fortaleza e Belém tiveram as maiores perdas, enquanto que em Teresina não se perdeu caso e em Belo Horizonte, Natal e Aracaju houve perdas bem menores.

Tabela 5.1: Distribuição das perdas por localidade, Brasil 2000-2010.

RCBP ^a (Período de referência)	Total	Casos com SINASC ^b incluídos no estudo	Casos sem SINASC ^b excluídos do estudo
		n(%)	n(%)
Total de crianças	566	395 (69,8)	171 (30,2)
Aracaju (2000-2009)	32	27 (84,4)	5 (15,6)
Belém (2000-2003)	19	9 (47,4)	10 (52,6)
Belo Horizonte (2000-2005)	51	44 (86,3)	7 (13,7)
Cuiabá (2000-2007)	31	20 (64,5)	11 (35,5)
Curitiba (2000-2008)	105	67 (63,8)	38 (36,2)
Fortaleza (2000-2006)	37	17 (45,9)	20 (54,1)
João Pessoa (2000-2007)	33	23 (69,7)	10 (30,3)
Manaus (2000-2005)	49	39 (79,6)	10 (20,4)
Natal (2000-2005)	21	18 (85,7)	3 (14,3)
Palmas (2007-2010)	5	3 (60,0)	2 (40,0)
Porto Alegre (2000-2006)	34	20 (58,8)	14 (41,2)
Recife (2000-2007)	64	39 (60,9)	25 (39,1)
Teresina (2000-2002)	4	4 (100,0)	-
Vitória (2000-2008)	81	65 (80,2)	16 (19,8)

^a Registro de Câncer Base Populacional; ^b Sistema de Informação de Nascidos Vivos.

O padrão de distribuição das perdas por variável pode ser apreciado na Tabela 5.2. Observa-se uma importante diferença na distribuição de tipo de tumor, sobretudo para os tumores de Sistema Nervoso Central, Carcinomas e Tumores Inespecíficos. A variável sexo apresentou uma discreta diferença na distribuição de casos encontrados e casos não encontrados no banco do SINASC.

Tabela 5.2: Características dos casos de tumores sólidos e distribuição das perdas por variável, Brasil 2000-2010.

Variáveis	Total (%)	Casos com SINASC ^a (%)	Casos sem SINASC ^a (%)	p-valor*
Total de crianças	566	395 (69,8)	171 (30,2)	
Sexo				
Feminino	250 (44,2)	164 (41,5)	86 (50,3)	0,054
Masculino	316 (55,8)	231 (58,5)	85 (49,7)	
Idade				
< 1 ano	154 (27,2)	97 (24,6)	57 (33,3)	0,088
1-4 anos	375 (66,3)	270 (68,4)	105 (61,4)	
> 4 anos	37 (6,5)	28 (7,1)	9 (5,3)	
Raça/cor				
Branco	234 (41,3)	165 (41,8)	69 (40,4)	0,623
Não branco	159 (28,1)	114 (28,9)	45 (26,3)	
Sem Informação	173 (30,6)	116 (29,4)	57 (33,3)	
Tipo de Tumor				
SNC ^b	162 (28,6)	128 (32,4)	34 (19,9)	<0,001
Neuroblastoma	82 (14,5)	65 (16,5)	17 (9,9)	
Retinoblastoma	37 (6,5)	28 (7,1)	9 (5,3)	
Tumores Renais	84 (14,8)	62 (15,7)	22 (12,9)	
Tumores Hepáticos	13 (2,3)	6 (1,5)	7 (4,1)	
Tumores Ósseos	11 (1,9)	5 (1,3)	6 (3,5)	
Sarcomas	46 (8,1)	30 (7,6)	16 (9,4)	
Tumores de Células Germinativas	40 (7,1)	32 (8,1)	8 (4,7)	
Carcinomas	31 (5,5)	8 (2,0)	23 (13,5)	
Tumores Inespecíficos	60 (10,6)	31 (7,8)	29 (17,0)	

^a Sistema de Informação de Nascidos Vivos; ^b Sistema Nervoso Central.

*Obtido pelo teste qui-quadrado

5.2 Análise da Independência das Variáveis Seleccionadas para o Ajuste dos Modelos de Regressão Logística Empregados no Estudo

As Tabelas 5.3 e 5.4 dispõem das informações relacionadas às variáveis seleccionadas para ajustar os modelos de regressão logística empregados na análise, a fim de verificar a presença de colinearidade garantindo assim o pressuposto de independência. A tabela 5.3 mostra não haver correlação importante (acima de 30%) entre as variáveis independentes utilizadas para ajustar o modelo de regressão logística empregado na análise de peso e peso por idade gestacional como fatores de risco. Do mesmo modo, a Tabela 5.4 mostra não haver correlação entre as variáveis independentes seleccionadas para ajustar o modelo que coloca as características sociodemográficas, maternas, pré e perinatais como fatores de risco.

A análise dos resultados apresentados nestas tabelas não demonstra evidência de colinearidade e, portanto justifica a inclusão destas variáveis nos modelos utilizados neste estudo.

Tabela 5.3: Correlação de Pearson entre as variáveis independentes selecionadas para ajustar o modelo aplicado à análise de peso e peso por idade gestacional como fatores de risco para o desenvolvimento de tumores sólidos na infância, Brasil 2000-2010.

Variáveis	Sexo	Escolaridade Materna	Idade Materna	Tipo de Parto	Ordem de Nascimento	Região	Idade Gestacional
Sexo	1	0,024	0,004	0,037	0,015	-0,005	0,005
Escolaridade Materna	0,024	1	-0,070	0,263	0,161	0,216	-0,061
Idade Materna	0,004	-0,070	1	-0,134	0,140	-0,013	-0,012
Tipo de Parto	0,037	0,263	-0,134	1	0,074	0,151	0,013
Ordem de Nascimento	0,015	0,161	0,140	0,074	1	0,098	-0,037
Região	-0,005	0,216	-0,013	0,151	0,098	1	-0,024
Idade Gestacional	0,005	-0,061	-0,012	0,013	-0,037	-0,024	1

Tabela 5.4: Correlação de Pearson entre as variáveis independentes selecionadas para ajustar o modelo aplicado à análise das características sociodemográficas, pré e perinatais como fatores de risco para o desenvolvimento de tumores sólidos na infância, Brasil 2000-2010

Variáveis	Sexo	Escolaridade Materna	Anomalia Congênita	Peso ao Nascer
Sexo	1	0,024	-0,005	0,100
Escolaridade Materna	0,024	1	0,020	-0,021
Anomalia Congênita	-0,005	0,020	1	-0,007
Peso ao Nascer	0,100	-0,021	-0,007	1

5.3 Análise da Relação de Peso ao Nascimento e Peso por Idade Gestacional Com o Desenvolvimento de Tumores Sólidos na Infância

O peso ao nascimento analisado como variável contínua, tanto para a unidade de 500-g, quanto para a unidade de 1.000-g, revelou-se associado ao risco de desenvolver todos os tumores. Quando ajustado perde a significância estatística, no entanto continua sugerindo um pequeno incremento de risco para as unidades de 500-g e 1.000-g. O peso ao nascimento inferior a 2.500 g mostrou-se como fator

protetor para o desenvolvimento de todos os tumores em ambas as categorizações, no entanto perde significância estatística após o ajuste. O peso por idade gestacional não apresentou associação com o desenvolvimento de todos os tumores (TABELA 5.5).

Tabela 5.5: Associação de peso ao nascimento e peso por idade gestacional com o desenvolvimento de todos os tumores sólidos pediátricos, Brasil 2000-2010.

		Controles (%)	Casos (%)	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)
Todos os Tumores					
Peso ao Nascer ^d					
Contínuo					
	Unidade de 500-g	-	-	1,12 (1,00-1,24)	1,02 (0,90-1,16)
	Unidade de 1.000-g	-	-	1,25 (1,00-1,55)	1,04 (0,82-1,34)
Categórico					
	< 2.500 g	116 (7,4)	16 (4,1)	0,54 (0,31-0,94)	0,61 (0,33-1,15)
	2.500-2.999 g	356 (22,8)	92 (23,5)	1,02 (0,76-1,35)	1,15 (0,85-1,56)
	3.000-3.499 g	665 (42,5)	169 (43,1)	1	1
	3.500-3.999 g	342 (21,9)	92 (23,5)	1,06 (0,80-1,41)	1,03 (0,76-1,40)
	≥ 4.000 g	85 (5,4)	23 (5,9)	1,07 (0,65-1,74)	0,87 (0,49-1,53)
	< 2.500 g	116 (7,4)	16 (4,1)	0,53 (0,31-0,91)	0,58 (0,31-1,07)
	2.500-4.000 g	1.378 (88,1)	354 (90,3)	1	1
	> 4.000 g	70 (4,5)	22 (5,6)	1,22 (0,74-2,00)	0,93 (0,52-1,66)
Peso por idade gestacional ^e					
	PIG ^a	273 (17,5)	62 (15,8)	0,89 (0,65-1,20)	0,99 (0,72-1,36)
	AIG ^b	1.213 (77,6)	309 (78,8)	1	1
	GIG ^c	78 (5,0)	21 (5,4)	1,05 (0,64-1,73)	0,93 (0,53-1,63)

OR - Odds Ratio; IC – Intervalo de Confiança; g – gramas; ^a Pequeno para a Idade Gestacional; ^b Adequado para a Idade Gestacional; ^c Grande para a Idade Gestacional; ^d Ajustado por idade materna, tipo de parto, educação materna, ordem de nascimento, região geográfica, idade gestacional e sexo; ^e Ajustado por idade materna, tipo de parto, educação materna, ordem de nascimento e região geográfica

A associação dos tumores de Sistema Nervoso Central com o peso ao nascimento e peso por idade gestacional pode ser vista na Tabela 5.6. A análise de peso como variável contínua apresentou uma tendência de risco na análise univariada para as unidades de 500-g e 1.000-g de incremento de peso e perdeu a significância estatística na análise multivariada.

Tabela 5.6: Associação de peso ao nascimento e peso por idade gestacional com o desenvolvimento de tumores pediátricos do Sistema Nervoso Central, Brasil 2000-2010.

		Controles (%)	Casos (%)	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)
SNC					
Peso ao Nascer ^d					
Contínuo					
	Unidade de 500-g	-	-	1,12 (0,94-1,34)	1,00 (0,82-1,22)
	Unidade de 1.000-g	-	-	1,25 (0,88-1,79)	1,01 (0,68-1,50)
Categórico					
	< 2.500 g	116 (7,4)	6 (4,7)	0,70 (0,29-1,68)	0,67 (0,25-1,82)
	2.500-2.999 g	356 (22,8)	33 (26,0)	1,26 (0,79-1,99)	1,46 (0,89-2,40)
	3.000-3.499 g	665 (42,5)	48 (37,8)	1	1
	3.500-3.999 g	342 (21,9)	31 (24,4)	1,23 (0,77-1,96)	1,19 (0,71-1,98)
	≥ 4.000 g	85 (5,4)	9 (7,1)	1,44 (0,68-3,03)	1,06 (0,43-2,62)
	< 2.500 g	116 (7,4)	6 (4,7)	0,63 (0,27-1,46)	0,56 (0,21-1,48)
	2.500-4.000 g	1.378 (88,1)	113 (89,0)	1	1
	> 4.000 g	70 (4,5)	8 (6,3)	1,39 (0,65-2,96)	0,90 (0,34-2,34)
Peso por idade gestacional ^e					
	PIG ^a	273 (17,5)	19 (14,9)	0,85 (0,51-1,41)	1,05 (0,62-1,77)
	AIG ^b	1.213 (77,6)	99 (78,0)	1	1
	GIG ^c	78 (5,0)	9 (7,1)	1,41 (0,68-2,90)	1,15 (0,48-2,76)

OR - Odds Ratio; IC – Intervalo de Confiança; g – gramas; ^a Pequeno para a Idade Gestacional; ^b Adequado para a Idade Gestacional; ^c Grande para a Idade Gestacional; ^d Ajustado por idade materna, tipo de parto, educação materna, ordem de nascimento, região geográfica, idade gestacional e sexo; ^e Ajustado por idade materna, tipo de parto, educação materna, ordem de nascimento e região geográfica

Na Tabela 5.7 apresenta-se a associação de risco de desenvolvimento de tumores sólidos embrionários, excluindo-se os tumores de Sistema Nervoso Central com o peso ao nascimento e o peso por idade gestacional.

Tabela 5.7: Associação de peso ao nascimento e peso por idade gestacional com o desenvolvimento de tumores embrionários exceto Sistema Nervoso Central, Brasil 2000-2010.

		Controles (%)	Casos (%)	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)
Tumores Embrionários não SNC					
Peso ao Nascer ^d					
Contínuo					
	Unidade de 500-g	-	-	1,11 (0,96-1,27)	1,00 (0,85-1,18)
	Unidade de 1.000-g	-	-	1,22 (0,93-1,62)	1,01 (0,73-1,39)
Categórico					
	< 2.500 g	116 (7,4)	8 (3,6)	0,45 (0,21-0,94)	0,69 (0,31-1,55)
	2.500-2.999 g	356 (22,8)	51 (23,1)	0,93 (0,65-1,33)	1,08 (0,74-1,59)
	3.000-3.499 g	665 (42,5)	101 (45,7)	1	1
	3.500-3.999 g	342 (21,9)	50 (22,6)	0,94 (0,66-1,36)	0,92 (0,63-1,36)
	≥ 4.000 g	85 (5,4)	11 (5,0)	0,84 (0,43-1,62)	0,75 (0,36-1,56)
	< 2.500 g	116 (7,4)	8 (3,6)	0,47 (0,22-0,97)	0,69 (0,30-1,53)
	2.500-4.000 g	1.378 (88,1)	202 (91,4)	1	1
	> 4.000 g	70 (4,5)	11 (5,0)	1,07 (0,55-2,05)	0,89 (0,43-1,86)
Peso por idade gestacional ^e					
	PIG ^a	273 (17,5)	36 (16,3)	0,91 (0,62-1,33)	0,97 (0,65-1,45)
	AIG ^b	1.213 (77,6)	175 (79,2)	1	1
	GIG ^c	78 (5,0)	10 (4,5)	0,88 (0,45-1,74)	0,76 (0,35-1,62)

OR - Odds Ratio; IC – Intervalo de Confiança; g – gramas; ^a Pequeno para a Idade Gestacional; ^b Adequado para a Idade Gestacional; ^c Grande para a Idade Gestacional; ^d Ajustado por idade materna, tipo de parto, educação materna, ordem de nascimento, região geográfica, idade gestacional e sexo; ^e Ajustado por idade materna, tipo de parto, educação materna, ordem de nascimento e região geográfica

Em relação ao grupo Outros Tumores que inclui Tumores Ósseos, Carcinomas e Outras neoplasias malignas não classificadas/Inespecíficas o que se observa é um ligeiro incremento no risco de desenvolvê-los quando se analisa o peso como variável contínua para unidades de 500-g e 1.000-g de incremento de peso, tanto na análise univariada quanto na multivariada, embora não haja significância estatística (TABELA 5.8).

Tabela 5.8: Associação de peso ao nascimento e peso por idade gestacional com o desenvolvimento de outros tumores sólidos pediátricos, Brasil 2000-2010.

		Controles (%)	Casos (%)	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)
Outros Tumores Sólidos					
Peso ao Nascer ^d					
Contínuo					
	Unidade de 500-g	-	-	1,14 (0,85-1,53)	1,17 (0,84-1,63)
	Unidade de 1.000-g	-	-	1,30 (0,72-2,34)	1,37 (0,71-2,66)
Categórico					
	< 2.500 g	116 (7,4)	2 (4,5)	0,58 (0,13-2,49)	0,34 (0,06-1,89)
	2.500-2.999 g	356 (22,8)	8 (18,2)	0,75 (0,33-1,71)	0,75 (0,38-1,86)
	3.000-3.499 g	665 (42,5)	20 (45,5)	1	1
	3.500-3.999 g	342 (21,9)	11 (25,0)	1,07 (0,51-2,26)	1,33 (0,59-3,00)
	≥ 4.000 g	85 (5,4)	3 (6,8)	1,17 (0,34-4,03)	1,15 (0,25-5,23)
	< 2.500 g	116 (7,4)	2 (4,5)	0,60 (0,14-2,55)	0,36 (0,07-1,91)
	2.500-4.000 g	1.378 (88,1)	39 (88,6)	1	1
	> 4.000 g	70 (4,5)	3 (6,8)	1,51 (0,45-5,02)	1,32 (0,30-5,84)
Peso por idade gestacional ^e					
	PIG ^a	273 (17,5)	7 (15,9)	0,88 (0,39-2,02)	0,90 (0,36-2,22)
	AIG ^b	1.213 (77,6)	35 (79,5)	1	1
	GIG ^c	78 (5,0)	2 (4,5)	0,88 (0,20-3,76)	1,21 (0,27-5,25)

OR - Odds Ratio; IC – Intervalo de Confiança; g – gramas; ^a Pequeno para a Idade Gestacional; ^b Adequado para a Idade Gestacional; ^c Grande para a Idade Gestacional; ^d Ajustado por idade materna, tipo de parto, educação materna, ordem de nascimento, região geográfica, idade gestacional e sexo; ^e Ajustado por idade materna, tipo de parto, educação materna, ordem de nascimento e região geográfica

Com o intuito de verificar se havia diferenças nas associações de risco de peso ao nascimento e peso por idade gestacional com o desenvolvimento de tumores sólidos em diferentes idades ao diagnóstico, estratificou-se os indivíduos do estudo em crianças menores que 3 anos de idade e crianças com idade igual ou superior a 3 anos. Verificou-se nesta análise, conforme apresentado na Tabela 5.9, que para todos os tumores as associações de risco acentuam-se nas crianças diagnosticadas com idade igual ou superior a 3 anos. Os incrementos de 500-g e 1.000-g que possuem uma associação de risco quase nula nas crianças diagnosticadas antes dos 3 anos de idade passam a apresentar um incremento de risco considerável, embora não significativo. O peso ao nascer inferior a 2.500 g também aumenta sua força de associação negativa nas crianças diagnosticadas com idade igual ou superior a 3 anos.

Para os tumores de Sistema Nervoso Central, estratificados por idade ao diagnóstico, não existiu diferença na análise de peso como variável contínua. Já para as crianças que nasceram grandes para a idade gestacional houve diferença como pode ser visto na Tabela 5.10.

Na Tabela 5.11 é possível observar que as associações de risco de desenvolver tumores embrionários sólidos não Sistema Nervoso Central não sofreram alterações significativas com a estratificação por idade ao diagnóstico. Em contrapartida, no grupo Outros Tumores há uma alteração importante na análise do peso ao nascer como variável contínua, o que pode ser apreciado na Tabela 5.12.

Tabela 5.9: Associação de peso ao nascimento e peso por idade gestacional com o desenvolvimento de todos os tumores sólidos pediátricos de acordo com a idade, Brasil 2000-2010.

	Idade ao diagnóstico < 3 anos			Idade ao diagnóstico ≥ 3 anos		
	Casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)	Casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)
Todos os Tumores	280			112		
Peso ao Nascer ^d						
Unidade de 500-g		1,09 (0,96-1,24)	1,01 (0,88-1,17)		1,17 (0,97-1,41)	1,12 (0,90-1,41)
Unidade de 1.000-g		1,20 (0,93-1,53)	1,03 (0,77-1,36)		1,37 (0,93-2,00)	1,27 (0,82-1,99)
< 2.500 g		0,71 (0,40-1,24)	0,71 (0,37-1,37)		0,11 (0,01-0,82)	0,17 (0,02-1,32)
2.500-4.000 g		1	1		1	1
> 4.000 g		1,18 (0,66-2,09)	0,85 (0,43-1,66)		1,32 (0,59-2,95)	1,16 (0,44-3,02)
Peso por idade gestacional						
PIG ^a		1,00 (0,71-1,4)	1,14 (0,80-1,63)		0,62 (0,34-1,13)	0,67 (0,36-1,23)
AIG ^b		1	1		1	1
GIG ^c		1,00 (0,55-1,8)	0,91 (0,47-1,76)		1,18 (0,53-2,63)	0,95 (0,37-2,45)

OR - Odds Ratio; IC – Intervalo de Confiança; g – gramas; ^a Pequeno para a Idade Gestacional; ^b Adequado para a Idade Gestacional; ^c Grande para a Idade Gestacional; ^d Ajustado por idade materna, tipo de parto, educação materna, ordem de nascimento, região geográfica, idade gestacional e sexo; ^e Ajustado por idade materna, tipo de parto, educação materna, ordem de nascimento e região geográfica

Tabela 5.10: Associação de peso ao nascimento e peso por idade gestacional com o desenvolvimento de tumores do Sistema Nervoso Central pediátricos de acordo com a idade, Brasil 2000-2010.

	Idade ao diagnóstico < 3 anos			Idade ao diagnóstico ≥3 anos		
	Casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)	Casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)
SNC	87			40		
Peso ao Nascer ^d						
Unidade de 500-g		1,11 (0,90-1,37)	1,00 (0,79-1,27)		1,13 (0,83-1,54)	1,00 (0,70-1,44)
Unidade de 1.000-g		1,24 (0,81-1,89)	1,01 (0,63-1,60)		1,28 (0,69-2,38)	1,01 (0,49-2,09)
< 2.500 g		0,95 (0,40-2,22)	0,83 (0,30-2,33)		-	-
2.500-4.000 g		1	1		1	1
> 4.000 g		1,57 (0,66-3,74)	1,07 (0,36-3,11)		1,03 (0,24-4,38)	0,43 (0,13-1,42)
Peso por idade gestacional ^e						
PIG ^a		1,11 (0,63-1,95)	1,45 (0,81-2,61)		0,38 (0,11-1,24)	0,48 (0,06-3,60)
AIG ^b		1	1		1	1
GIG ^c		1,70 (0,75-3,83)	1,61 (0,61-4,22)		0,88 (0,20-3,76)	0,56 (0,07-4,27)

OR - Odds Ratio; IC – Intervalo de Confiança; g – gramas; ^a Pequeno para a Idade Gestacional; ^b Adequado para a Idade Gestacional; ^c Grande para a Idade Gestacional; ^d Ajustado por idade materna, tipo de parto, educação materna, ordem de nascimento, região geográfica, idade gestacional e sexo; ^e Ajustado por idade materna, tipo de parto, educação materna, ordem de nascimento e região geográfica

Tabela 5.11: Associação de peso ao nascimento e peso por idade gestacional com o desenvolvimento de tumores embrionários, exceto Sistema Nervoso Central de acordo com a idade, Brasil 2000-2010.

	Idade ao diagnóstico < 3 anos			Idade ao diagnóstico ≥3 anos		
	Casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)	Casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)
Tumores Embrionários não SNC	166			55		
Peso ao Nascer ^d						
Unidade de 500-g		1,12 (0,95-1,31)	1,02 (0,85-1,23)		1,07 (0,83-1,39)	1,09 (0,80-1,47)
Unidade de 1.000-g		1,24 (0,91-1,71)	1,05 (0,73-1,52)		1,16 (0,69-1,95)	1,18 (0,64-2,16)
< 2.500 g		0,90 (0,58-1,39)	0,73 (0,30-1,76)		0,23 (0,03-1,73)	0,47 (0,06-3,56)
2.500-4.000 g		1	1		1	1
> 4.000 g		0,70 (0,30-1,64)	0,73 (0,30-1,74)		1,57 (0,55-4,48)	1,50 (0,43-5,22)
Peso por idade gestacional ^e						
PIG ^a		0,54 (0,25-1,19)	0,97 (0,61-1,54)		0,95 (0,45-1,97)	0,95 (0,45-2,01)
AIG ^b		1	1		1	1
GIG ^c		0,90 (0,40-2,00)	0,60 (0,23-1,54)		1,48 (0,51-4,23)	1,30 (0,38-4,37)

OR - Odds Ratio; IC – Intervalo de Confiança; g – gramas; ^a Pequeno para a Idade Gestacional; ^b Adequado para a Idade Gestacional; ^c Grande para a Idade Gestacional; ^d Ajustado por idade materna, tipo de parto, educação materna, ordem de nascimento, região geográfica, idade gestacional e sexo; ^e Ajustado por idade materna, tipo de parto, educação materna, ordem de nascimento e região geográfica

Tabela 5.12: Associação de peso ao nascimento e peso por idade gestacional com o desenvolvimento de outros tumores sólidos pediátricos de acordo com a idade, Brasil 2000-2010.

	Idade ao diagnóstico < 3 anos			Idade ao diagnóstico ≥ 3 anos		
	Casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)	Casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)
Outros Tumores Sólidos	27			17		
Peso ao Nascer ^d						
Unidade de 500-g		0,91 (0,64-1,30)	0,91 (0,61-1,35)		1,67 (1,03-2,69)	1,78 (1,02-3,14)
Unidade de 1.000-g		0,83 (0,41-1,69)	0,83 (0,38-1,83)		2,79 (1,07-7,29)	3,20 (1,03-9,87)
< 2.500 g		1,03 (0,24-4,43)	0,45 (0,07-2,69)		-	-
2.500-4.000 g		1	1		1	1
> 4.000 g		1,71 (0,39-7,40)	0,95 (0,11-7,76)		1,23 (0,16-9,41)	1,71 (0,21-13,70)
Peso por idade gestacional ^e						
PIG ^a		1,33 (0,53-3,35)	1,39 (0,49-3,91)		0,29 (0,03-2,25)	0,33 (0,04-2,56)
AIG ^b		1	1		1	1
GIG ^c		0,77 (0,10-5,86)	1,06 (0,13-8,46)		1,03 (0,13-7,95)	1,21 (0,15-9,62)

OR - Odds Ratio; IC – Intervalo de Confiança; g – gramas; ^a Pequeno para a Idade Gestacional; ^b Adequado para a Idade Gestacional; ^c Grande para a Idade Gestacional; ^d Ajustado por idade materna, tipo de parto, educação materna, ordem de nascimento, região geográfica, idade gestacional e sexo; ^e Ajustado por idade materna, tipo de parto, educação materna, ordem de nascimento e região geográfica

5.4 Análise da Relação das Variáveis Sociodemográficas, Maternas, Pré e Perinatais com o Desenvolvimento de Tumores Sólidos na Primeira Infância

Conforme dito anteriormente, incluem-se nas análises seguintes apenas as crianças diagnosticadas com tumores embrionários antes dos 6 anos de idade. A Tabela 5.13 apresenta as associações de risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de todos os tumores embrionários sólidos. As crianças do sexo masculino, com idade ao diagnóstico igual ou inferior a cinco anos de idade, apresentaram um risco aumentado de desenvolver estes tumores nas análises uni e multivariada. O incremento de 5 anos à idade materna mostra um pequeno aumento de risco para o desenvolvimento de todos os tumores embrionários sólidos, conquanto não significativo. O nível de escolaridade materna elevado também se associou ao risco de desenvolver estes tumores, com um incremento de risco superior a 100%. A análise da ordem de nascimento, como variável contínua, revelou uma ligeira redução de risco, da ordem de 5,0%, a cada filho nascido, conquanto não houvesse significância estatística. O tipo de parto cesáreo mostrou um risco na análise univariada, todavia perdeu significância estatística com o ajuste. A presença de anomalias congênitas associou-se a um importante incremento de risco de 5 vezes de desenvolvimento de tumores na primeira infância, contudo, conforme apresentado anteriormente o número de anomalias é pequeno. A nota do índice Apgar ao 5º minuto entre 6 e 8 também sugere uma associação de risco com o surgimento de tumores na primeira infância. As demais variáveis não se mostraram associadas ao risco de desenvolver estes tipos de tumores nesta faixa etária.

Tabela 5.13: Associação de risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de todos os tumores embrionários sólidos na primeira infância, Brasil 2000-2010.

		Todos os Tumores			
Variáveis		%controles	%casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)
Sexo ^c					
	Feminino	49,0	40,6	1	1
	Masculino	51,0	59,4	1,41 (1,11-1,78)	1,38 (1,08-1,77)
Raça/cor ^b					
	Não-Branco ^a	49,7	52,5	1,11 (0,87-1,41)	0,98 (0,75-1,26)
	Branco	50,3	47,5	1	1
Idade Materna ^b					
	Incremento de 5 anos	-	-	1,07 (0,98-1,17)	1,06 (0,97-1,16)
	< 25 anos	52,7	49,4	0,86 (0,67-1,10)	0,89 (0,69-1,15)
	25-35 anos	40,4	43,8	1	1
	> 35 anos	6,9	6,8	0,90 (0,56-1,47)	1,00 (0,61-1,66)
Escolaridade Materna ^d					
	< 3 anos	15,7	10,3	1	1
	04-11 anos	69,9	68,8	1,49 (1,01-2,20)	1,47 (0,99-2,18)
	≥ 12 anos	14,4	20,9	2,21 (1,41-3,46)	2,09 (1,32-3,32)
Estado Civil ^b					
	Solteira/Separada/Viúva	42,9	41,4	1	1
	Casada/União Estável	57,1	58,6	1,06 (0,83-1,35)	1,03 (0,80-1,32)
Ordem de Nascimento ^b					
	Incremento de 1 filho	-	-	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,87-1,02)
	Primeiro	37,3	39,6	1,09 (0,85-1,41)	0,96 (0,73-1,25)
	Outros	62,7	60,4	1	1
Tipo de Parto ^b					
	Vaginal	59,0	49,7	1	1
	Cesáreo	51,0	50,3	1,45 (1,15-1,84)	1,24 (0,96-1,60)
Anomalia Congênita ^e					
	Ausente	99,6	97,9	1	1
	Presente	0,4	2,1	5,42 (1,81-16,20)	5,24 (1,72-15,9)
Consultas Pré-Natal ^b					
	≤ 3 consultas	12,4	10,6	1	1
	4-6 consultas	34,1	31,4	1,08 (0,71-1,64)	1,03 (0,65-1,62)
	≥ 7 consultas	53,5	58,0	1,27 (0,85-1,88)	1,08 (0,69-1,67)
Duração da Gestação ^b					
	< 37 semanas	5,8	3,6	0,59 (0,32-1,09)	0,65 (0,31-1,36)
	37-41 semanas	92,9	95,8	1	1
	> 41 semanas	1,3	0,6	0,45 (0,10-1,93)	0,41 (0,08-1,93)
Apgar 5º min. ^b					
	≤ 5	1,2	0,3	0,25 (0,03-1,89)	0,35 (0,04-2,69)
	6-8	9,6	11,6	1,21 (0,83-1,77)	1,27 (0,84-1,90)
	≥ 9	89,1	88,1	1	1

^a Inclui: preto, pardo, amarelo e indígena; ^b Ajustado por educação maternal, sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^c Ajustado por educação maternal, peso ao nascer e anomalia congênita; ^d Ajustado por sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^e Ajustado por educação maternal, sexo e peso ao nascer.

Com a finalidade de apreciar as associações de risco para cada tipo de tumor, fez-se a análise estratificada. Na Tabela 5.14 estão apresentadas as associações das variáveis do estudo com o desenvolvimento de tumores pediátricos no Sistema Nervoso Central. O sexo masculino, a escolaridade materna elevada, o incremento de 1 filho e o tipo de parto cesáreo apresentaram um aumento da força de associação, ainda que não significativa, quando comparados com a que foi observada para todos os tumores, independente da direção da associação.

Tabela 5.14: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de tumores pediátricos do Sistema Nervoso Central na primeira infância, Brasil 2000-2010.

		Tumores de Sistema Nervoso Central			
Variáveis		%controles	%casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)
Sexo ^c					
	Feminino	49,0	36,1	1	1
	Masculino	51,0	63,9	1,70 (1,15-2,50)	1,70 (1,13-2,56)
Raça/cor ^b					
	Não-Branco ^a	49,7	55,7	1,26 (0,86-1,85)	1,04 (0,68-1,57)
	Branco	50,3	44,3	1	1
Idade Materna ^b					
	Incremento de 5 anos	-	-	1,04 (0,90-1,20)	1,03 (0,89-1,19)
	< 25 anos	52,7	52,9	1,04 (0,70-1,55)	1,17 (0,77-1,77)
	25-35 anos	40,4	38,7	1	1
	> 35 anos	6,9	8,4	1,28 (0,62-2,61)	1,41 (0,67-2,95)
Escolaridade Materna ^d					
	< 3 anos	15,7	8,7	1	1
	04-11 anos	69,9	67,0	1,72 (0,88-3,38)	1,81 (0,89-3,68)
	≥12 anos	14,4	24,3	3,05 (1,44-6,43)	3,28 (1,51-7,13)
Estado Civil ^b					
	Solteira/Separada/Viúva	42,9	41,0	1	1
	Casada/União Estável	57,1	59,0	1,08 (0,73-1,58)	1,06 (0,71-1,58)
Ordem de Nascimento ^b					
	Incremento de 1 filho	-	-	0,89 (0,78-1,03)	0,90 (0,78-1,04)
	Primeiro	37,3	37,0	0,98 (0,65-1,48)	0,84 (0,54-1,29)
	Outros	62,7	63,0	1	1
Tipo de Parto ^b					
	Vaginal	59,0	46,2	1	1
	Cesáreo	51,0	53,8	1,67 (1,15-2,43)	1,37 (0,91-2,07)
Anomalia Congênita ^e					
	Ausente	99,6	99,1	1	1
	Presente	0,4	0,9	2,19 (0,26-18,40)	1,75 (0,20-15,29)
Consultas Pré-Natal ^b					
	≤ 3 consultas	12,4	10,5	1	1
	4-6 consultas	34,1	33,3	1,15 (0,59-2,25)	0,91 (0,44-1,86)
	≥ 7 consultas	53,5	56,1	1,23 (0,65-2,33)	0,85 (0,42-1,72)
Duração da Gestação ^b					
	< 37 semanas	5,8	5,9	1,01 (0,46-2,24)	1,06 (0,37-2,99)
	37-41 semanas	92,9	93,2	1	1
	> 41 semanas	1,3	0,8	0,66 (0,08-4,97)	0,70 (0,08-5,68)
Apgar 5º min. ^b					
	≤ 5	1,2	0,9	0,74 (0,09-5,63)	1,05 (0,13-8,22)
	6-8	9,6	12,4	1,32 (0,73-2,37)	1,29 (0,68-2,45)
	≥ 9	89,1	86,7	1	1

^a Inclui: preto, pardo, amarelo e indígena; ^b Ajustado por educação maternal, sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^c Ajustado por educação maternal, peso ao nascer e anomalia congênita; ^d Ajustado por sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^e Ajustado por educação maternal, sexo e peso ao nascer.

O incremento de cinco anos à idade materna mostrou associar-se a um pequeno aumento de risco para o desenvolvimento do Neuroblastoma, apesar de não significativo. Além disso, o alto nível de escolaridade materna também se associou ao risco de desenvolvimento deste tipo de tumor sólido pediátrico. Observou-se ainda que a ordem de nascimento analisada como variável contínua para o nascimento de cada filho associou-se a uma proteção da ordem de 20,0% (TABELA 5.15).

Tabela 5.15: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de Neuroblastoma na primeira infância, Brasil 2000-2010.

		Neuroblastoma			
Variáveis		%controles	%casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)
Sexo ^c					
	Feminino	49,0	37,5	1	1
	Masculino	51,0	62,5	1,60 (0,96-2,68)	1,44 (0,85-2,45)
Raça/cor ^b					
	Não-Branco ^a	49,7	57,1	1,34 (0,80-2,24)	1,20 (0,70-2,07)
	Branco	50,3	42,9	1	1
Idade Materna ^b					
	Incremento de 5 anos	-	-	1,11 (0,92-1,35)	1,10 (0,91-1,34)
	< 25 anos	52,7	45,3	0,71 (0,42-1,20)	0,79 (0,46-1,35)
	25-35 anos	40,4	48,4	1	1
	> 35 anos	6,9	6,3	0,75 (0,26-2,19)	0,83 (0,28-2,45)
Escolaridade Materna ^d					
	< 3 anos	15,7	9,5	1	1
	04-11 anos	69,9	63,5	1,49 (0,62-3,56)	1,47 (0,61-3,52)
	≥12 anos	14,4	27,0	3,08 (1,19-7,97)	2,91 (1,11-7,61)
Estado Civil ^b					
	Solteira/Separada/Viúva	42,9	34,9	1	1
	Casada/União Estável	57,1	65,1	1,40 (0,82-2,37)	1,26 (0,73-2,16)
Ordem de Nascimento ^b					
	Incremento de 1 filho	-	-	0,81 (0,66-1,00)	0,82 (0,67-1,01)
	Primeiro	37,3	50,8	1,73 (1,04-2,87)	1,57 (0,92-2,65)
	Outros	62,7	49,2	1	1
Tipo de Parto ^b					
	Vaginal	59,0	45,3	1	1
	Cesáreo	51,0	54,7	1,73 (1,05-2,87)	1,42 (0,82-2,43)
Anomalia Congênita ^e					
	Ausente	99,6	100,0	1	1
	Presente	0,4	-	-	-
Consultas Pré-Natal ^b					
	≤ 3 consultas	12,4	9,7	1	1
	4-6 consultas	34,1	24,2	0,91 (0,34-2,37)	0,88 (0,31-2,52)
	≥7 consultas	53,5	66,1	1,58 (0,66-3,78)	1,30 (0,48-3,50)
Duração da Gestação ^b					
	< 37 semanas	5,8	-	-	-
	37-41 semanas	92,9	98,4	1	1
	> 41 semanas	1,3	1,6	1,15 (0,15-8,73)	1,30 (0,16-10,10)
Apgar 5º min. ^b					
	≤ 5	1,2	-	-	-
	6-8	9,6	4,9	0,47 (0,14-1,54)	0,58 (0,17-1,90)
	≥ 9	89,1	95,1	1	1

^a Inclui: preto, pardo, amarelo e indígena; ^b Ajustado por educação maternal, sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^c Ajustado por educação maternal, peso ao nascer e anomalia congênita; ^d Ajustado por sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^e Ajustado por educação maternal, sexo e peso ao nascer.

A Tabela 5.16 apresenta as associações das variáveis analisadas com o desenvolvimento de Retinoblastoma. A única característica ao nascimento que se associou ao risco de desenvolver este tipo de tumor, com significância estatística, foi o sexo masculino, promovendo um incremento de risco tanto na análise uni quanto na multivariada.

Tabela 5.16: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de Retinoblastoma na primeira infância, Brasil 2000-2010.

Retinoblastoma					
Variáveis	%controles	%casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)	
Sexo ^c					
Feminino	49,0	21,4	1	1	
Masculino	51,0	78,6	3,52 (1,42-8,74)	3,28 (1,31-8,22)	
Raça/cor ^b					
Não-Branco ^a	49,7	44,4	0,80 (0,37-1,73)	0,75 (0,33-1,68)	
Branco	50,3	55,6	1	1	
Idade Materna ^b					
Incremento de 5 anos	-	-	1,25 (0,95-1,65)	1,24 (0,93-1,62)	
< 25 anos	52,7	35,7	0,47 (0,21-1,06)	0,44 (0,19-1,02)	
25-35 anos	40,4	57,1	1	1	
> 35 anos	6,9	7,1	0,73 (0,16-3,24)	0,74 (0,16-3,37)	
Escolaridade Materna ^d					
< 3 anos	15,7	14,3	1	1	
04-11 anos	69,9	67,9	1,06 (0,35-3,15)	0,96 (0,32-2,88)	
≥ 12 anos	14,4	17,9	1,36 (0,36-5,14)	1,29 (0,34-4,93)	
Estado Civil ^b					
Solteira/Separada/Viúva	42,9	42,3	1	1	
Casada/União Estável	57,1	57,7	1,02 (0,46-2,24)	0,93 (0,41-2,09)	
Ordem de Nascimento ^b					
Incremento de 1 filho	-	-	1,41 (0,97-1,34)	1,13 (0,96-1,33)	
Primeiro	37,3	41,7	1,20 (0,52-2,72)	1,15 (0,50-2,67)	
Outros	62,7	58,3	1	1	
Tipo de Parto ^b					
Vaginal	59,0	64,3	1	1	
Cesáreo	51,0	35,7	0,80 (0,36-1,74)	0,60 (0,26-1,42)	
Anomalia Congênita ^e					
Ausente	99,6	100,0	1	1	
Presente	0,4	-	-	-	
Consultas Pré-Natal ^b					
≤ 3 consultas	12,4	14,8	1	1	
4-6 consultas	34,1	18,5	0,45 (0,12-1,71)	0,38 (0,09-1,48)	
≥ 7 consultas	53,5	66,7	1,04 (0,34-3,11)	0,76 (0,23-2,50)	
Duração da Gestação ^b					
< 37 semanas	5,8	-	-	-	
37-41 semanas	92,9	100,0	1	1	
> 41 semanas	1,3	-	-	-	
Apgar 5º min. ^b					
≤ 5	1,2	-	-	-	
6-8	9,6	3,6	0,34 (0,04-2,53)	0,37 (0,04-2,77)	
≥ 9	89,1	96,4	1	1	

^a Inclui: preto, pardo, amarelo e indígena; ^b Ajustado por educação maternal, sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^c Ajustado por educação maternal, peso ao nascer e anomalia congênita; ^d Ajustado por sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^e Ajustado por educação maternal, sexo e peso ao nascer.

Em relação aos Tumores Renais, não houve associação de risco com as características analisadas, exceto a nota do índice *Apgar* ao 5º minuto entre seis e oito, que representa um ambiente intra-utero subótimo, conforme observado na Tabela 5.17.

Tabela 5.17: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de Tumores Renais na primeira infância, Brasil 2000-2010.

		Tumores Renais			
Variáveis		%controles	%casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)
Sexo ^c					
	Feminino	49,0	56,5	1	1
	Masculino	51,0	43,5	0,74 (0,44-1,24)	0,74 (0,44-1,26)
Raça/cor ^b					
	Não-Branco ^a	49,7	39,7	0,66 (0,38-1,13)	0,55 (0,30-0,98)
	Branco	50,3	60,3	1	1
Idade Materna ^b					
	Incremento de 5 anos	-	-	1,04 (0,85-1,26)	1,03 (0,85-1,23)
	< 25 anos	52,7	53,2	1,01 (0,59-1,71)	1,01 (0,58-1,76)
	25-35 anos	40,4	40,3	1	1
	> 35 anos	6,9	6,5	0,94 (0,32-2,76)	1,01 (0,34-3,02)
Escolaridade Materna ^d					
	< 3 anos	15,7	13,3	1	1
	04-11 anos	69,9	68,3	1,14 (0,53-2,48)	1,15 (0,53-2,50)
	≥ 12 anos	14,4	18,3	1,49 (0,59-3,79)	1,34 (0,52-3,47)
Estado Civil ^c					
	Solteira/Separada/Viúva	42,9	44,3	1	1
	Casada/União Estável	57,1	55,7	0,94 (0,56-1,58)	0,90 (0,52-1,53)
Ordem de Nascimento ^c					
	Incremento de 1 filho	-	-	0,88 (0,72-1,07)	0,89 (0,73-1,08)
	Primeiro	37,3	39,7	1,10 (0,64-1,88)	0,94 (0,53-1,66)
	Outros	62,7	60,3	1	1
Tipo de Parto ^c					
	Vaginal	59,0	48,4	1	1
	Cesáreo	51,0	51,6	1,53 (0,92-2,55)	1,44 (0,83-2,48)
Anomalia Congênita ^e					
	Ausente	99,6	98,3	1	1
	Presente	0,4	1,7	4,24 (0,50-35,8)	4,25 (0,50-36,0)
Consultas Pré-Natal ^b					
	≤ 3 consultas	12,4	9,8	1	1
	4-6 consultas	34,1	31,1	1,15 (0,45-2,93)	1,04 (0,40-2,72)
	≥ 7 consultas	53,5	59,0	1,39 (0,57-3,34)	1,26 (0,50-3,17)
Duração da Gestaçã ^b					
	< 37 semanas	5,8	3,3	0,54 (0,13-2,25)	0,53 (0,11-2,53)
	37-41 semanas	92,9	96,7	1	1
	> 41 semanas	1,3	-	-	-
Apgar 5º min. ^b					
	≤ 5	1,2	-	-	-
	6-8	9,6	17,7	1,99 (1,01-3,91)	2,42 (1,20-4,86)
	≥ 9	89,1	82,3	1	1

^a Inclui: preto, pardo, amarelo e indígena; ^b Ajustado por educação maternal, sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^c Ajustado por educação maternal, peso ao nascer e anomalia congênita; ^d Ajustado por sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^e Ajustado por educação maternal, sexo e peso ao nascer.

O risco para os tumores hepáticos pode ser visto na Tabela 5.18, no entanto o número de casos é muito pequeno ($n = 6$), o que dificulta o aparecimento de associações com significância estatística, assim como para os Sarcomas, o que pode ser apreciado na Tabela 5.19.

Tabela 5.18: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de Tumores Hepáticos na primeira infância, Brasil 2000-2010.

		Tumores Hepáticos			
Variáveis		%controles	%casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)
Sexo ^c					
	Feminino	49,0	50,0	1	1
	Masculino	51,0	50,0	0,96 (0,19-4,78)	0,96 (0,13-6,87)
Raça/cor ^b					
	Não-Branco ^a	49,7	66,7	2,02 (0,36-11,10)	1,80 (0,16-19,30)
	Branco	50,3	33,3	1	1
Idade Materna ^b					
	Incremento de 5 anos	-	-	1,01 (0,54-1,90)	1,03 (0,57-1,97)
	< 25 anos	52,7	50,0	0,76 (0,15-3,80)	0,31 (0,03-3,14)
	25-35 anos	40,4	50,0	1	1
	> 35 anos	6,9	-	-	-
Escolaridade Materna ^d					
	< 3 anos	15,7	-	1	1
	04-11 anos	69,9	60,0	-	-
	≥ 12 anos	14,4	40,0	-	-
Estado Civil ^b					
	Solteira/Separada/Viúva	42,9	83,3	1	1
	Casada/União Estável	57,1	16,7	0,15 (0,01-1,29)	0,18 (0,01-1,85)
Ordem de Nascimento ^b					
	Incremento de 1 filho	-	-	0,93 (0,52-1,69)	0,91 (0,48-1,70)
	Primeiro	37,3	40,0	1,12 (0,18-6,72)	1,22 (0,16-8,88)
	Outros	62,7	60,0	1	1
Tipo de Parto ^b					
	Vaginal	59,0	50,0	1	1
	Cesáreo	51,0	50,0	1,44 (0,28-7,16)	0,84 (0,10-6,65)
Anomalia Congênita ^e					
	Ausente	99,6	100,0	1	1
	Presente	0,4	-	-	-
Consultas Pré-Natal ^b					
	≤ 3 consultas	12,4	16,7	1	1
	4-6 consultas	34,1	33,3	0,72 (0,06-8,07)	-
	≥ 7 consultas	53,5	50,0	0,69 (0,07-6,72)	-
Duração da Gestação ^b					
	< 37 semanas	5,8	-	-	-
	37-41 semanas	92,9	100,0	1	1
	> 41 semanas	1,3	-	-	-
Apgar 5º min. ^b					
	≤ 5	1,2	-	-	-
	6-8	9,6	-	-	-
	≥ 9	89,1	100,0	1	1

^a Inclui: preto, pardo, amarelo e indígena; ^b Ajustado por educação maternal, sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^c Ajustado por educação maternal, peso ao nascer e anomalia congênita; ^d Ajustado por sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^e Ajustado por educação maternal, sexo e peso ao nascer.

Tabela 5.19: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de Sarcomas na primeira infância, Brasil 2000-2010.

		Sarcomas			
Variáveis		%controles	%casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)
Sexo ^c					
	Feminino	49,0	44,8	1	1
	Masculino	51,0	55,2	1,18 (0,56-2,48)	1,27 (0,59-2,72)
Raça/Cor ^b					
	Não-Branco ^a	49,7	57,7	1,37 (0,62-3,02)	1,20 (0,53-2,72)
	Branco	50,3	42,3	1	1
Idade Materna ^a					
	Incremento de 5 anos	-	-	0,96 (0,71-1,29)	0,97 (0,76-1,24)
	< 25 anos	52,7	55,2	1,11 (0,51-2,41)	1,24 (0,55-2,77)
	25-35 anos	40,4	37,9	1	1
	> 35 anos	6,9	6,9	1,07 (0,23-4,89)	1,21 (0,25-5,68)
Escolaridade Materna ^d					
	< 3 anos	15,7	14,3	1	1
	04-11 anos	69,9	71,4	1,12 (0,37-3,30)	1,11 (0,37-3,28)
	≥ 12 anos	14,4	14,3	1,09 (0,26-4,41)	1,04 (0,25-4,23)
Estado Civil ^b					
	Solteira/Separada/Viúva	42,9	27,6	1	1
	Casada/União Estável	57,1	72,4	1,97 (0,86-4,48)	1,85 (0,80-4,25)
Ordem de Nascimento ^b					
	Incremento de 1 filho	-	-	0,93 (0,73-1,20)	0,94 (0,74-1,21)
	Primeiro	37,3	31,0	0,75 (0,34-1,67)	0,64 (0,27-1,48)
	Outros	62,7	69,0	1	1
Tipo de Parto ^b					
	Vaginal	59,0	69,0	1	1
	Cesáreo	51,0	31,0	0,64 (0,29-1,43)	0,53 (0,22-1,25)
Anomalia Congênita ^e					
	Ausente	99,6	100,0	1	1
	Presente	0,4	-	-	-
Consultas Pré-Natal ^b					
	≤ 3 consultas	12,4	6,9	1	1
	4-6 consultas	34,1	37,9	2,00 (0,43-9,11)	2,02 (0,43-9,44)
	≥ 7 consultas	53,5	55,2	1,85 (0,42-8,13)	1,72 (0,37-7,99)
Duração da Gestação ^b					
	< 37 semanas	5,8	7,1	1,22 (0,28-5,25)	1,01 (0,18-5,65)
	37-41 semanas	92,9	92,9	1	1
	> 41 semanas	1,3	-	-	-
Apgar 5º min. ^b					
	≤ 5	1,2	-	-	-
	6-8	9,6	17,9	2,01 (0,75-5,36)	2,02 (0,73-5,57)
	≥ 9	89,1	82,1	1	1

^a Inclui: preto, pardo, amarelo e indígena; ^b Ajustado por educação maternal, sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^c Ajustado por educação maternal, peso ao nascer e anomalia congênita; ^d Ajustado por sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^e Ajustado por educação maternal, sexo e peso ao nascer.

Os tumores de Células Germinativas mostraram uma associação de risco, embora não significativa, com o incremento de 1 filho e com parto cesáreo. A presença de anomalias congênitas, ainda que em pequeno número, destacou-se como uma importante associação de risco com este tipo de tumor, conforme apresentado na Tabela 5.20.

Tabela 5.20: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de tumores de Células Germinativas na primeira infância, Brasil 2000-2010.

Tumores de Células Germinativas					
Variáveis		%controles	%casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)
Sexo ^c					
	Feminino	49,0	43,8	1	1
	Masculino	51,0	56,2	1,24 (0,61-2,50)	1,29 (0,61-2,74)
Raça/cor ^b					
	Não-Branco ^a	49,7	54,8	1,22 (0,60-2,50)	1,38 (0,64-2,96)
	Branco	50,3	45,2	1	1
Idade Materna ^b					
	Incremento de 5 anos	-	-	1,08 (0,82-1,41)	1,07 (0,81-1,40)
	< 25 anos	52,7	43,8	0,63 (0,30-1,28)	0,50 (0,23-1,09)
	25-35 anos	40,4	53,1	1	1
	> 35 anos	6,9	3,1	0,34 (0,04-2,62)	0,38 (0,04-3,10)
Escolaridade Materna ^d					
	< 3 anos	15,7	6,5	1	1
	04-11 anos	69,9	87,1	3,02 (0,71-12,80)	2,83 (0,65-12,37)
	≥ 12 anos	14,4	6,5	1,09 (0,15-7,80)	0,85 (0,11-6,53)
Estado Civil ^b					
	Solteira/Separada/Viúva	42,9	54,8	1	1
	Casada/União Estável	57,1	45,2	0,61 (0,30-1,26)	0,64 (0,30-1,35)
Ordem de Nascimento ^b					
	Incremento de 1 filho	-	-	1,09 (0,93-1,29)	1,10 (0,93-1,29)
	Primeiro	37,3	31,0	0,75 (0,34-1,67)	0,52 (0,21-1,27)
	Outros	62,7	69,0	1	1
Tipo de Parto ^b					
	Vaginal	59,0	43,8	1	1
	Cesáreo	51,0	56,3	1,85 (0,91-3,75)	2,11 (0,98-4,54)
Anomalia Congênita ^e					
	Ausente	99,6	84,4	1	1
	Presente	0,4	15,6	46,40 (13,34-161,32)	47,12 (12,90-172,13)
Consultas Pré-Natal					
	≤ 3 consultas	12,4	12,5	1	1
	4-6 consultas	34,1	43,8	1,27 (0,41-3,91)	1,99 (0,48-8,13)
	≥ 7 consultas	53,5	43,8	0,81 (0,26-2,49)	1,18 (0,29-4,85)
Duração da Gestação					
	< 37 semanas	5,8	3,1	0,51 (0,06-3,81)	0,37 (0,03-3,63)
	37-41 semanas	92,9	96,9	1	1
	> 41 semanas	1,3	-	-	-
Apgar 5º min.					
	≤ 5	1,2	-	-	-
	6-8	9,6	13,3	1,42 (0,48-4,13)	0,88 (0,24-3,19)
	≥ 9	89,1	86,7	1	1

^a Inclui: preto, pardo, amarelo e indígena; ^b Ajustado por educação maternal, sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^c Ajustado por educação maternal, peso ao nascer e anomalia congênita; ^d Ajustado por sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^e Ajustado por educação maternal, sexo e peso ao nascer.

Ao agrupar todos os tumores embrionários sólidos, exceto os de Sistema Nervoso Central, o que se observou foi uma diluição das associações apresentadas anteriormente para cada subgrupo de tumores, algumas ainda mostraram associação na análise univariada, mas perderam significância estatística na análise multivariada. A única característica ao nascimento que mostrou associação com significância estatística, mesmo após o ajuste, foi a presença de anomalias congênitas (TABELA 5.21).

Tabela 5.21: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de tumores embrionários na primeira infância, exceto Sistema Nervoso Central, Brasil 2000-2010.

Tumores Embrionários não Sistema Nervoso Central					
Variáveis		%controles	%casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)
Sexo ^c					
	Feminino	49,0	43,0	1	1
	Masculino	51,0	57,0	1,27 (0,96-1,69)	1,25 (0,93-1,68)
Raça/cor ^b					
	Não-Branco ^a	49,7	50,7	1,04 (0,77-1,38)	0,94 (0,69-1,29)
	Branco	50,3	49,3	1	1
Idade Materna ^b					
	Incremento de 5 anos	-	-	1,08 (0,97-1,21)	1,07 (0,96-1,19)
	< 25 anos	52,7	47,5	0,78 (0,58-1,04)	0,77 (0,57-1,05)
	25-35 anos	40,4	46,6	1	1
	> 35 anos	6,9	5,9	0,74 (0,40-1,37)	0,80 (0,43-1,51)
Escolaridade Materna ^d					
	< 3 anos	15,7	11,2	1	1
	04-11 anos	69,9	69,8	1,40 (0,89-2,20)	1,34 (0,84-2,11)
	≥ 12 anos	14,4	19,1	1,86 (1,09-3,18)	1,68 (0,97-2,90)
Estado Civil ^b					
	Solteira/Separada/Viúva	42,9	41,7	1	1
	Casada/União Estável	57,1	58,3	1,05 (0,78-1,40)	1,01 (0,75-1,37)
Ordem de Nascimento ^b					
	Incremento de 1 filho	-	-	0,96 (0,87-1,05)	0,96 (0,88-1,06)
	Primeiro	37,3	40,9	1,16 (0,86-1,56)	1,01 (0,74-1,39)
	Outros	62,7	59,1	1	1
Tipo de Parto ^b					
	Vaginal	59,0	51,6	1	1
	Cesáreo	51,0	48,4	1,35 (1,02-1,79)	1,19 (0,87-1,61)
Anomalia Congênita ^e					
	Ausente	99,6	97,2	1	1
	Presente	0,4	2,8	7,19 (2,29-22,50)	6,97 (2,21-22,00)
Consultas Pré-Natal ^b					
	≤ 3 consultas	12,4	10,6	1	1
	4-6 consultas	34,1	30,4	1,04 (0,63-1,72)	1,09 (0,63-1,88)
	≥ 7 consultas	53,5	59,0	1,29 (0,80-2,06)	1,22 (0,71-2,07)
Duração da Gestação ^b					
	< 37 semanas	5,8	2,3	0,37 (0,15-0,93)	0,45 (0,16-1,24)
	37-41 semanas	92,9	97,3	1	1
	> 41 semanas	1,3	0,5	0,34 (0,04-2,55)	0,27 (0,03-2,29)
Apgar 5º min. ^b					
	≤ 5	1,2	-	-	-
	6-8	9,6	11,2	1,16 (0,73-1,83)	1,26 (0,78-2,03)
	≥ 9	89,1	88,8	1	1

^a Inclui: preto, pardo, amarelo e indígena; ^b Ajustado por educação maternal, sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^c Ajustado por educação maternal, peso ao nascer e anomalia congênita; ^d Ajustado por sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^e Ajustado por educação maternal, sexo e peso ao nascer.

Após analisar as características ao nascimento estratificadas por subgrupos de tumores, observou-se a necessidade de analisá-los ainda estratificados por idade ao diagnóstico como menor ou igual a 24 meses ou maior de 24 meses de idade, conforme observado nas Tabelas 5.22-5.28. De forma geral, como se tratam de tumores embrionários, as associações mais fortes concentraram-se nos casos diagnosticados nos dois primeiros anos de vida da criança. A presença de anomalia congênita associada ao risco de desenvolver tumores embrionários sólidos concentrou-se nos casos diagnosticados até os 24 meses de vida, sobretudo para os Tumores Renais e Tumores de Células Germinativas.

Para todos os tumores em conjunto as características que se destacaram como associadas ao risco de desenvolvê-los, com significância estatística, foram o sexo masculino, a escolaridade materna elevada e a presença de anomalias congênitas nas crianças diagnosticadas até os dois anos de idade. Para as crianças diagnosticadas após esta idade, apenas o parto cesáreo mostrou associação com este risco, conforme apresentado na Tabela 5.22. Em crianças diagnosticadas nos dois primeiros anos de vida com tumores do Sistema Nervoso Central, as características que se destacaram foram o sexo masculino e a escolaridade materna elevada. Nas crianças diagnosticados após esta idade, o tipo de parto cesáreo mostrou-se associado ao risco, além disso o incremento de 5 anos na idade materna também sugeriu um aumento de risco para o desenvolvimento deste tipo de tumor nesta faixa etária, embora não significativa (TABELA 5.23).

Tabela 5.22: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de todos os tumores embrionários na primeira infância de acordo com a idade ao diagnóstico, Brasil 2000-2010.

		Todos os tumores				
		Idade ao diagnóstico ≤ 24 meses			Idade ao diagnóstico > 24 meses	
Variáveis		casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)	casos	OR Bruta (IC 95%)
Sexo ^c		181			159	
	Feminino		1	1		1
	Masculino		1,64 (1,91-2,25)	1,68 (1,20-2,36)		1,19 (0,86-1,65)
Raça/cor ^b		174			152	
	Não-Branco ^a		1,18 (0,86-1,62)	1,00 (0,71-1,41)		1,03 (0,74-1,44)
	Branco		1	1		0,98 (0,69-1,39)
Idade Materna ^b		181			159	
	Incremento de 5 anos		1,06 (0,94-1,19)	1,06 (0,94-1,19)		1,08 (0,95-1,22)
	< 25 anos		0,84 (0,61-1,16)	0,89 (0,63-1,25)		1,08 (0,95-1,23)
	25-35 anos		1	1		0,88 (0,63-1,24)
	> 35 anos		0,95 (0,51-1,77)	1,00 (0,52-1,91)		0,85 (0,42-1,70)
Escolaridade Materna ^d		175			155	
	< 3 anos		1	1		1
	04-11 anos		1,39 (0,83-2,33)	1,29 (0,76-2,18)		1,61 (0,93-2,76)
	≥ 12 anos		2,72 (1,53-4,85)	2,48 (1,38-4,46)		1,58 (0,92-2,73)
Ordem de Nascimento ^b		166			150	
	Incremento de 1 filho		0,95 (0,85-1,05)	0,96 (0,86-1,06)		1,63 (0,84-3,15)
	Primeiro		1,00 (0,71-1,39)	0,82 (0,57-1,17)		1,62 (0,84-3,14)
	Outros		1	1		1
Tipo de Parto ^b		181			159	
	Vaginal		1	1		1
	Cesáreo		1,39 (1,02-1,89)	1,09 (0,78-1,54)		1,53 (1,10-2,12)
Anomalia Congênita ^e		174			156	
	Ausente		1	1		1
	Presente		10,4 (3,48-31,60)	10,6 (3,40-33,10)		1,47 (1,04-2,07)
Apgar 5º min. ^b		174			154	
	≤ 5		0,47 (0,06-3,59)	0,68 (0,08-5,34)		-
	6-8		1,20 (0,73-1,98)	1,26 (0,74-2,15)		1,22 (0,72-2,06)
	≥ 9		1	1		1,28 (0,74-2,21)

^a Inclui: preto, pardo, amarelo e indígena; ^b Ajustado por educação maternal, sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^c Ajustado por educação maternal, peso ao nascer e anomalia congênita; ^d Ajustado por sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^e Ajustado por educação maternal, sexo e peso ao nascer.

Tabela 5.23: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de tumores pediátricos do Sistema Nervoso Central na primeira infância de acordo com a idade ao diagnóstico, Brasil 2000-2010.

Variáveis	Tumores do Sistema Nervoso Central					
	Idade ao diagnóstico ≤ 24 meses			Idade ao diagnóstico > 24 meses		
	casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)	casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)
Sexo ^c	64			55		
Feminino		1	1		1	1
Masculino		1,97 (1,16-3,35)	1,96 (1,12-3,42)		1,44 (0,83-2,50)	1,46 (0,82-2,59)
Raça/Cor ^b	62			53		
Não-Branco ^a		1,49 (0,89-2,51)	1,20 (0,69-2,10)		1,04 (0,60-1,81)	0,95 (0,52-1,70)
Branco		1	1		1	1
Idade Materna ^b	64			55		
Incremento de 5 anos		0,93 (0,76-1,14)	0,93 (0,76-1,13)		1,17 (0,96-1,44)	1,18 (0,97-1,45)
< 25 anos		1,23 (0,72-2,09)	1,37 (0,78-2,40)		0,86 (0,48-1,53)	0,89 (0,48-1,62)
25-35 anos		1	1		1	1
> 35 anos		1,02 (0,34-3,01)	1,06 (0,35-3,23)		1,53 (0,61-3,86)	1,60 (0,62-4,10)
Escolaridade Materna ^d	64			51		
< 3 anos		1	1		1	1
04-11 anos		1,88 (0,73-4,80)	1,72 (0,67-4,44)		1,56 (0,60-4,04)	1,52 (0,59-3,93)
≥ 12 anos		3,70 (1,34-10,20)	3,57 (1,29-9,91)		2,39 (0,82-7,01)	2,33 (0,79-6,82)
Ordem de Nascimento ^b	57			51		
Incremento de 1 filho		0,88 (0,73-1,08)	0,88 (0,72-1,07)		0,90 (0,74-1,11)	0,92 (0,75-1,12)
Primeiro		0,98 (0,56-1,69)	0,82 (0,46-1,47)		0,99 (0,55-1,77)	0,85 (0,46-1,58)
Outros		1	1		1	1
Tipo de Parto ^b	64			55		
Vaginal		1	1		1	1
Cesáreo		1,44 (0,87-2,37)	1,03 (0,60-1,78)		2,00 (1,16-3,45)	1,91 (1,06-3,45)
Anomalia Congênita ^e	61			54		
Ausente		1	1		1	1
Presente		4,17 (0,49-35,20)	3,21 (0,36-28,50)		-	-
Apgar 5º min. ^b	59			54		
≤ 5		1,45 (0,19-11,10)	2,08 (0,26-16,50)		-	-
6-8		1,47 (0,68-3,18)	1,50 (0,65-3,45)		1,15 (0,48-2,74)	1,10 (0,42-2,85)
≥ 9		1	1		1	1

^a Inclui: preto, pardo, amarelo e indígena; ^b Ajustado por educação maternal, sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^c Ajustado por educação maternal, peso ao nascer e anomalia congênita; ^d Ajustado por sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^e Ajustado por educação maternal, sexo e peso ao nascer.

O surgimento de Neuroblastoma até os 24 meses de vida apresentou-se associado, com significância estatística, exclusivamente à escolaridade materna elevada. O incremento de 5 anos à idade materna sugeriu uma associação de risco neste mesmo subgrupo, ainda que não estatisticamente significativa. Para os casos diagnosticados após a idade de dois anos, ser o primeiro filho mostrou um incremento de risco de duas vezes (TABELA 5.24).

Tabela 5.24: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de Neuroblastoma na primeira infância de acordo com a idade ao diagnóstico, Brasil 2000-2010.

Variáveis		Neuroblastoma					
		Idade ao diagnóstico ≤ 24 meses			Idade ao diagnóstico > 24 meses		
		casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)	casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)
Sexo ^c		32			32		
	Feminino		1	1		1	1
	Masculino		1,84 (0,88-3,83)	1,66 (0,78-3,54)		1,40 (0,69-2,86)	1,27 (0,61-2,62)
Raça/cor ^b		32			31		
	Não-Branco ^a		1,29 (0,64-2,63)	0,96 (0,44-2,07)		1,39 (0,68-2,87)	1,40 (0,67-2,93)
	Branco		1	1		1	1
Idade Materna ^b		32			32		
	Incremento de 5 anos		1,22 (0,94-1,58)	1,23 (0,95-1,60)		1,00 (0,76-1,32)	1,00 (0,76-1,32)
	< 25 anos		0,54 (0,25-1,14)	0,59 (0,27-1,30)		0,93 (0,45-1,90)	0,93 (0,45-1,94)
	25-35 anos		1	1		1	1
	> 35 anos		1,03 (0,29-3,60)	0,86 (0,24-3,05)		0,42 (0,05-3,23)	0,49 (0,06-3,86)
Escolaridade Materna ^d		31			32		
	< 3 anos		1	1		1	1
	04-11 anos		0,78 (0,25-2,40)	0,75 (0,24-2,31)		2,91 (0,68-12,30)	2,91 (0,68-12,40)
	≥ 12 anos		3,54 (1,13-11,00)	3,45 (1,10-10,80)		2,18 (0,39-12,00)	2,29 (0,41-12,70)
Ordem de Nascimento ^b		32			32		
	Incremento de 1 filho		0,98 (0,79-1,22)	0,99 (0,80-1,23)		0,58 (0,39-0,86)	0,56 (0,38-0,85)
	Primeiro		1,06 (0,51-2,20)	0,93 (0,43-2,00)		2,80 (1,35-5,77)	2,73 (1,30-5,71)
	Outros		1	1		1	1
Tipo de Parto ^b		31			32		
	Vaginal		1	1		1	1
	Cesáreo		2,10 (1,03-4,29)	1,45 (0,67-3,14)		1,44 (0,71-2,90)	1,28 (0,62-2,66)
Anomalia Congênita ^e		31			31		
	Ausente		1	1		1	1
	Presente		-	-		-	-
Apgar 5º min. ^b		31			30		
	≤ 5		-	-		-	-
	6-8		0,63 (0,15-2,70)	0,86 (0,19-3,72)		0,31 (0,04-2,35)	0,34 (0,04-2,56)
	≥ 9		1	1		1	1

^a Inclui: preto, pardo, amarelo e indígena; ^b Ajustado por educação maternal, sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^c Ajustado por educação maternal, peso ao nascer e anomalia congênita; ^d Ajustado por sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^e Ajustado por educação maternal, sexo e peso ao nascer.

A Tabela 5.25 apresenta o resultado das análises de risco para o desenvolvimento de Retinoblastoma. O sexo masculino e o incremento de 5 anos à idade materna associaram-se ao risco de desenvolver este tipo de tumor em crianças diagnosticadas até os vinte e quatro meses de vida, após esta idade a ordem de nascimento (incremento de 1 filho) mostrou um aumento de risco para o desenvolvimento desse tumor pediátrico. Os Tumores Renais apresentaram associação de risco apenas com a presença de anomalias congênitas em crianças diagnosticadas nos dois primeiros anos de vida e com a nota do índice Apgar ao 5ºminuto entre 6 e 8 nos casos diagnosticados após esta idade, conforme apresentado na Tabela 5.26.

Tabela 5.25: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de Retinoblastoma na primeira infância de acordo com a idade ao diagnóstico, Brasil 2000-2010.

Variáveis		Retinoblastoma				
		Idade ao diagnóstico ≤ 24 meses			Idade ao diagnóstico > 24 meses	
		casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)	casos	OR Ajustada (IC 95%)
Sexo ^c		15			13	
	Feminino		1	1		1
	Masculino		3,85 (1,08-13,68)	3,72 (1,04-13,30)		3,20 (0,88-11,69)
Raça/Cor ^b		14			13	
	Não-Branco ^a		0,75 (0,26-2,19)	0,57 (0,19-1,76)		0,86 (0,28-2,59)
	Branco		1	1		1
Idade Materna ^b		15			13	
	Incremento de 5 anos		1,51 (1,05-2,19)	1,53 (1,05-2,22)		0,98 (0,64-1,91)
	< 25 anos		0,22 (0,06-0,83)	0,24 (0,06-0,89)		0,89 (0,29-2,67)
	25-35 anos		1	1		1
	> 35 anos		1,17 (0,25-5,44)	1,14 (0,24-5,44)		-
Escolaridade Materna ^d		15			13	
	< 3 anos		1	1		1
	04-11 anos		2,24 (0,28-17,50)	2,13 (0,27-16,80)		0,67 (0,18-2,5)
	≥12 anos		4,36 (0,48-39,30)	4,20 (0,46-38,10)		0,36 (0,03-3,52)
Ordem de Nascimento ^b		13			11	
	Incremento de 1 filho		0,98 (0,70-1,37)	0,97 (0,69-1,37)		1,24 (1,04-1,47)
	Primeiro		1,44 (0,48-4,30)	1,32 (0,43-4,05)		0,96 (0,27-3,29)
	Outros		1	1		1
Tipo de Parto ^b		15			13	
	Vaginal		1	1		1
	Cesáreo		0,72 (0,24-2,11)	0,52 (0,16-1,63)		0,90 (0,29-2,76)
Anomalia Congênita ^e		15			12	
	Ausente		1	1		1
	Presente		-	-		-
Apgar 5º min. ^b		15			13	
	≤ 5		-	-		-
	6-8		-	-		0,77 (0,09-5,96)
	≥ 9		1	1		0,75 (0,09-5,89)
			1	1		1

^a Inclui: preto, pardo, amarelo e indígena; ^b Ajustado por educação maternal, sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^c Ajustado por educação maternal, peso ao nascer e anomalia congênita; ^d Ajustado por sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^e Ajustado por educação maternal, sexo e peso ao nascer.

Tabela 5.26: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de Tumores Renais na primeira infância de acordo com a idade ao diagnóstico, Brasil 2000-2010.

Variáveis		Tumores Renais					
		Idade ao diagnóstico ≤ 24 meses			Idade ao diagnóstico > 24 meses		
		casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)	casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)
Sexo ^c		30			32		
	Feminino		1	1		1	1
	Masculino		0,84 (0,41-1,73)	0,98 (0,46-2,09)		0,66 (0,32-1,34)	0,57 (0,27-1,20)
Raça/Cor ^b		28			30		
	Não-Branco ^a		0,56 (0,25-1,22)	0,43 (0,18-1,02)		0,77 (0,37-1,60)	0,71 (0,33-1,51)
	Branco		1	1		1	1
Idade Materna ^b		30			32		
	Incremento de 5 anos		1,19 (0,91-1,56)	1,20 (0,92-1,57)		0,89 (0,67-1,19)	0,89 (0,67-1,19)
	< 25 anos		0,71 (0,33-1,52)	0,72 (0,32-1,62)		1,39 (0,66-2,92)	1,41 (0,66-3,01)
	25-35 anos		1	1		1	1
	> 35 anos		1,26 (0,35-4,46)	1,20 (0,32-4,42)		0,53 (0,06-4,18)	0,57 (0,07-4,54)
Escolaridade Materna ^d		28			32		
	< 3 anos		1	1		1	1
	04-11 anos		0,76 (0,27-2,08)	0,74 (0,27-2,05)		1,79 (0,53-6,00)	1,82 (0,54-6,10)
	≥ 12 anos		1,30 (0,39-4,34)	1,24 (0,37-4,14)		1,81 (0,42-7,69)	1,87 (0,44-7,94)
Ordem de Nascimento ^b		28			30		
	Incremento de 1 filho		0,98 (0,78-1,23)	0,99 (0,79-1,24)		0,76 (0,55-1,05)	0,75 (0,54-1,04)
	Primeiro		0,93 (0,42-2,03)	0,81 (0,35-1,88)		1,28 (0,61-2,66)	1,18 (0,56-2,48)
	Outros		1	1		1	1
Tipo de Parto ^b		30			32		
	Vaginal		1	1		1	1
	Cesáreo		1,26 (0,61-2,60)	1,20 (0,54-2,64)		1,85 (0,91-3,75)	1,77 (0,85-3,68)
Anomalia Congênita ^e		29			31		
	Ausente		1	1		1	1
	Presente		8,94 (1,04-76,70)	8,70 (1,00-75,40)		-	-
Apgar 5º min. ^b		30			32		
	≤ 5		-	-		-	-
	6-8		1,84 (0,69-4,90)	2,28 (0,83-6,26)		2,13 (0,86-5,27)	2,51 (0,99-6,35)
	≥ 9		1	1		1	1

^a Inclui: preto, pardo, amarelo e indígena; ^b Ajustado por educação maternal, sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^c Ajustado por educação maternal, peso ao nascer e anomalia congênita; ^d Ajustado por sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^e Ajustado por educação maternal, sexo e peso ao nascer.

Os tumores de Células Germinativas apresentaram associação de risco com o parto cesáreo e uma importante associação com a presença de anomalias congênitas, ambas em crianças diagnosticadas até os dois anos de vida, para as crianças diagnosticadas após esta idade, a ordem de nascimento (incremento de 1 filho) apresentou um pequeno aumento de risco não significativo (TABELA 5.27). A Tabela 5.28 apresenta as associações de características ao nascimento com o desenvolvimento de todos os tumores embrionários, exceto Sistema Nervoso Central. O sexo, a idade materna, a escolaridade materna elevada e a presença de anomalias congênitas associaram-se ao risco de desenvolver estes tumores, sobretudo quando diagnosticados nos dois primeiros anos de vida.

Tabela 5.27: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de Tumores de Células Germinativas na primeira infância de acordo com a idade ao diagnóstico, Brasil 2000-2010.

		Tumores de Células Germinativas				
		Idade ao diagnóstico ≤ 24 meses			Idade ao diagnóstico > 24 meses	
Variáveis		casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)	casos	OR Bruta (IC 95%) OR Ajustada (IC 95%)
Sexo ^c		23			9	
	Feminino		1	1		1
	Masculino		1,25 (0,54-2,87)	1,31 (0,53-3,23)		1,20 (0,32-4,49) 1,23 (0,33-4,62)
Raça/Cor ^b		22			9	
	Não-Branco ^a		1,46 (0,62-3,43)	1,77 (0,69-4,53)		0,80 (0,21-3,02) 0,89 (0,23-3,33)
	Branco		1	1		1
Idade Materna ^b		23			9	
	Incremento de 5 anos		1,03 (0,75-1,42)	1,04 (0,76-1,44)		1,18 (0,72-1,93) 1,20 (0,89-1,60)
	< 25 anos		0,76 (0,33-1,77)	0,62 (0,24-1,58)		0,38 (0,09-1,53) 0,32 (0,08-1,29)
	25-35 anos		1	1		1
	> 35 anos		0,53 (0,06-4,18)	0,54 (0,06-4,79)		-
Escolaridade Materna ^d		22			9	
	< 3 anos		1	1		1
	04-11 anos		2,01 (0,46-8,75)	1,82 (0,40-8,30)		-
	≥ 12 anos		1,09 (0,15-7,80)	0,80 (0,10-6,44)		-
Ordem de Nascimento ^b		21			8	
	Incremento de 1 filho		1,03 (0,82-1,30)	1,04 (0,82-1,30)		1,20 (0,96-1,49) 1,18 (0,94-1,47)
	Primeiro		1,03 (0,42-2,51)	0,73 (0,26-2,03)		0,24 (0,02-1,95) 0,21 (0,02-1,73)
	Outros		1	1		1
Tipo de Parto ^b		23			9	
	Vaginal		1	1		1
	Cesáreo		2,24 (0,96-5,21)	2,74 (1,06-7,06)		1,15 (0,30-4,30) 1,28 (0,34-4,82)
Anomalia Congênita ^e		23			9	
	Ausente		1	1		1
	Presente		69,58 (19,45-248,90)	71,04 (19,13-2630)		-
Apgar 5º min. ^b		22			8	
	≤ 5		-	-		-
	6-8		1,45 (0,42-4,99)	0,76 (0,16-3,50)		1,32 (0,16-10,80) 1,55 (0,18-12,90)
	≥ 9		1	1		1

^a Inclui: preto, pardo, amarelo e indígena; ^b Ajustado por educação maternal, sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^c Ajustado por educação maternal, peso ao nascer e anomalia congênita; ^d Ajustado por sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^e Ajustado por educação maternal, sexo e peso ao nascer.

Tabela 5.28: Associação de Risco das variáveis sociodemográficas, maternas, pré e perinatais e o desenvolvimento de todos os tumores embrionários na primeira infância, exceto Sistema Nervoso Central de acordo com a idade ao diagnóstico, Brasil 2000-2010.

		Tumores embrionários não Sistema Nervoso Central					
		Idade ao diagnóstico ≤ 24 meses			Idade ao diagnóstico > 24 meses		
Variáveis		casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)	casos	OR Bruta (IC 95%)	OR Ajustada (IC 95%)
Sexo ^c		117			104		
	Feminino		1	1		1	1
	Masculino		1,48 (1,01-2,18)	1,56 (1,04-2,35)		1,08 (0,72-1,61)	1,00 (0,66-1,50)
Raça/Cor ^b		112			99		
	Não-Branco ^a		1,04 (0,71-1,53)	0,90 (0,59-1,37)		1,03 (0,68-1,54)	1,01 (0,66-1,53)
	Branco		1	1		1	1
Idade Materna ^b		117			104		
	Incremento de 5 anos		1,13 (0,98-1,30)	1,13 (0,98-1,30)		1,02 (0,88-1,20)	1,02 (0,88-1,20)
	< 25 anos		0,68 (0,46-1,01)	0,69 (0,45-1,05)		0,89 (0,59-1,35)	0,88 (0,58-1,33)
	25-35 anos		1	1		1	1
	> 35 anos		0,92 (0,44-1,93)	0,93 (0,43-2,01)		0,51 (0,18-1,45)	0,55 (0,19-1,56)
Escolaridade Materna ^d		111			104		
	< 3 anos		1	1		1	1
	04-11 anos		1,20 (0,65-2,21)	1,11 (0,60-2,06)		1,63 (0,85-3,10)	1,61 (0,84-3,08)
	≥ 12 anos		2,34 (1,18-4,64)	2,09 (1,04-4,19)		1,28 (0,56-2,93)	1,30 (0,56-2,96)
Ordem de Nascimento ^b		109			99		
	Incremento de 1 filho		0,98 (0,87-1,11)	0,99 (0,88-1,12)		0,93 (0,81-1,07)	0,93 (0,81-1,06)
	Primeiro		1,01 (0,67-1,51)	0,82 (0,53-1,28)		1,34 (0,89-2,02)	1,28 (0,84-1,94)
	Outros		1	1		1	1
Tipo de Parto ^b		117			104		
	Vaginal		1	1		1	1
	Cesáreo		1,36 (0,93-1,99)	1,14 (0,75-1,73)		1,33 (0,89-1,98)	1,29 (0,85-1,95)
Anomalia Congênita ^e		107			102		
	Ausente		1	1		1	1
	Presente		14,0 (4,45-44,20)	14,5 (4,49-47,20)		-	-
Apgar 5º min. ^b		115			100		
	≤ 5		-	-		-	-
	6-8		1,07 (0,57-2,01)	1,14 (0,59-2,22)		1,26 (0,67-2,36)	1,39 (0,73-2,63)
	≥ 9		1	1		1	1

^a Inclui: preto, pardo, amarelo e indígena; ^b Ajustado por educação materna, sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^c Ajustado por educação materna, peso ao nascer e anomalia congênita; ^d Ajustado por sexo, peso ao nascer e anomalia congênita; ^e Ajustado por educação materna, sexo e peso ao nascer.

5.4.1 Análises dos Fatores de Risco de Acordo com os Subtipos de Tumores

As Figuras 5.1-5.8 trazem o logaritmo neperiano das associações ajustadas de risco de desenvolvimento de todos os tumores embrionários sólidos na primeira infância e a análise estratificada para os principais subtipos de tumores de acordo com alguns dos fatores de risco apresentados anteriormente.

Na Figura 5.1 observa-se que o incremento de 5 anos à idade materna apresentou resultados homogêneos com um discreto aumento de risco para todos os tumores agupados e para cada subtipo separadamente. A Figura 5.2 mostra resultados heterogêneos, destacando-se o risco aumentado de desenvolver todos os tumores, Tumores de Sistema Nervoso Central e Neuroblastoma associado ao elevado nível de escolaridade materna (≥ 12 anos de estudo) tendo como referência (< 12 anos de estudo).

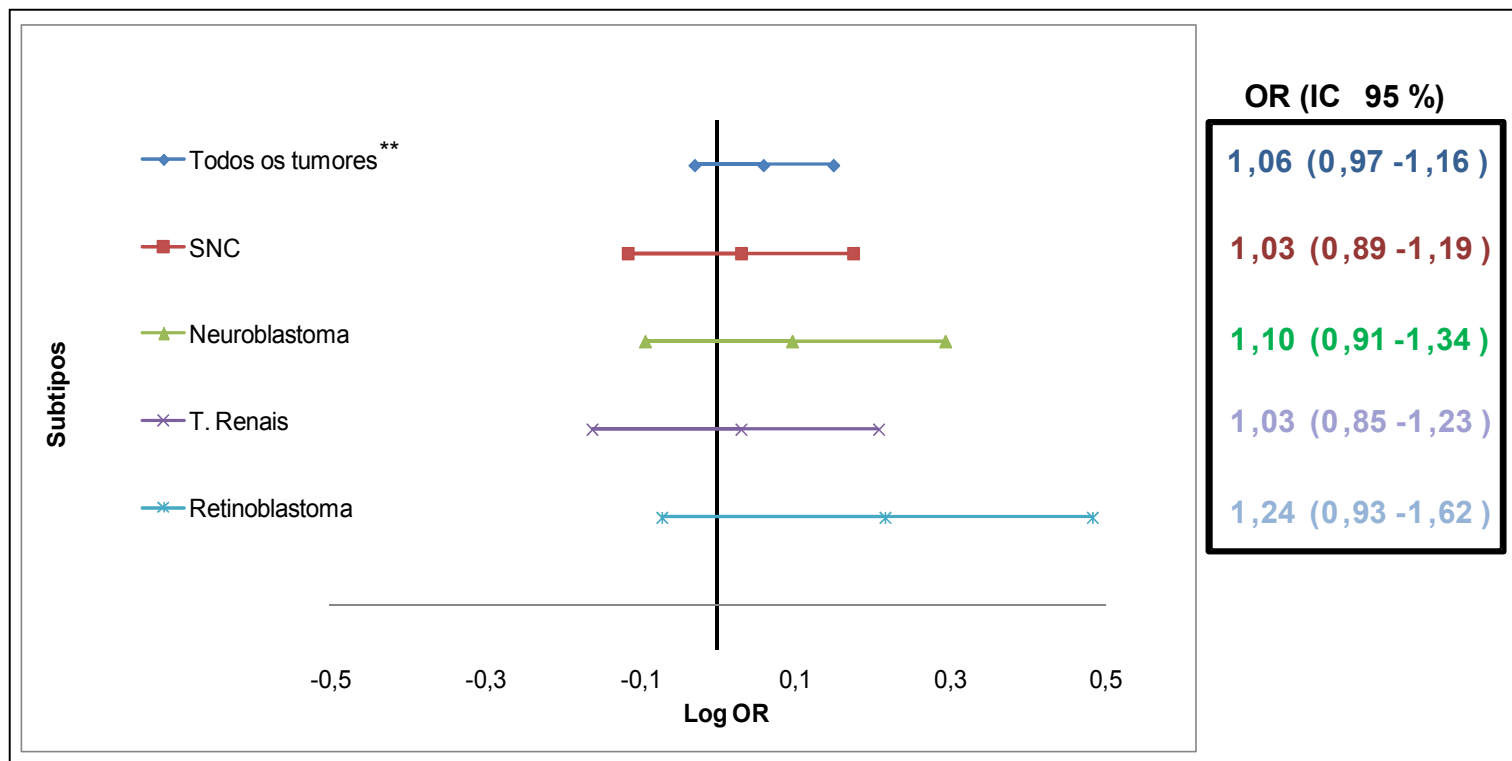


Figura 5.1: Estimativas ajustadas* de risco para o incremento de 5 anos à idade materna e o desenvolvimento de tumores embrionários sólidos na primeira infância de acordo com subtipos, Brasil 2000-2010.

*Ajustado por educação materna, sexo, peso ao nascer e anomalia congênita.

**Inclui tumores de SNC, neuroblastoma, retinoblastoma, tumores renais, tumores hepáticos, sarcomas, tumores de células germinativas.

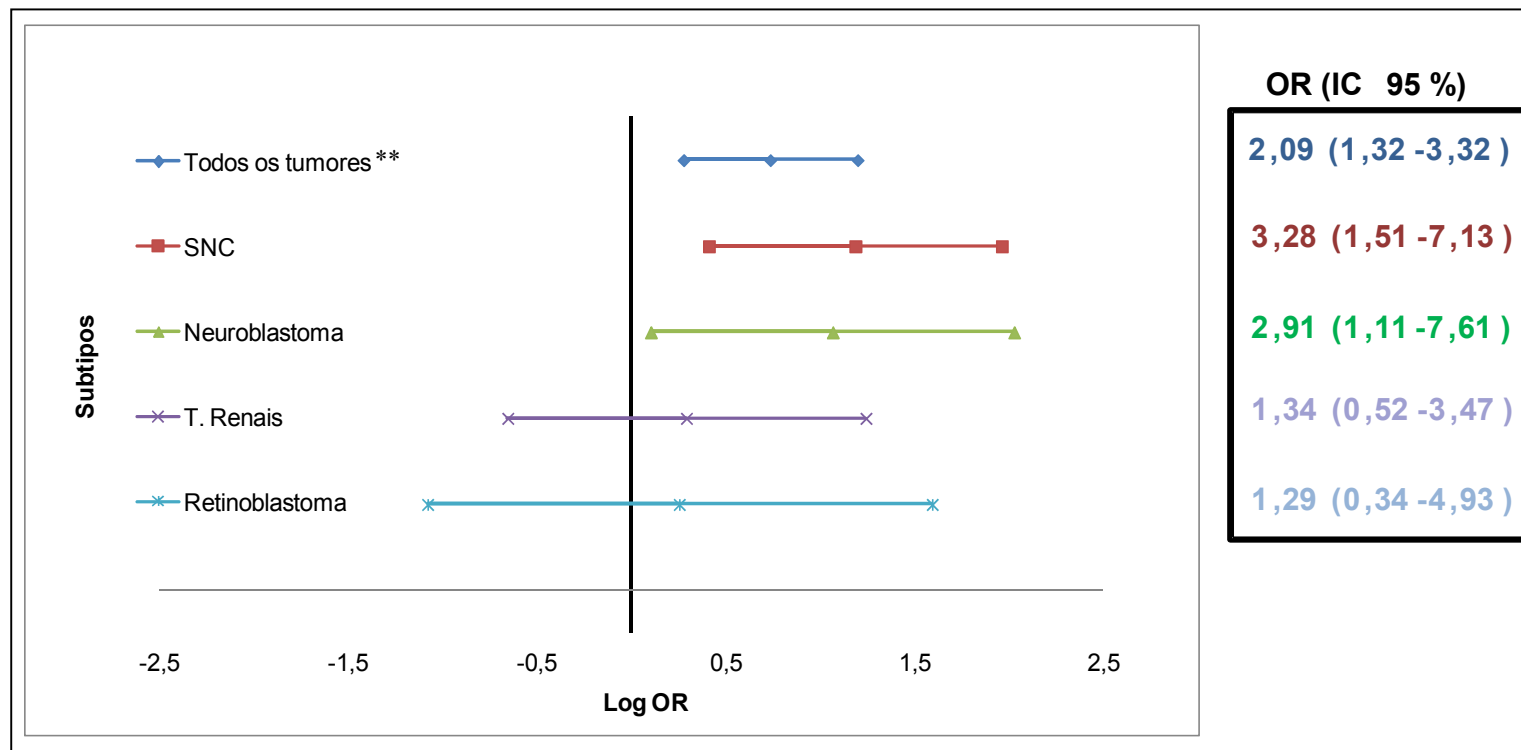


Figura 5.2: Estimativas ajustadas* de risco para o nível de escolaridade materna ≥ 12 anos de estudo e o desenvolvimento de tumores embrionários sólidos na primeira infância de acordo com subtipos, Brasil 2000-2010.

*Ajustado por sexo, peso ao nascer e anomalia congênita.

**Inclui tumores de SNC, neuroblastoma, retinoblastoma, tumores renais, tumores hepáticos, sarcomas, tumores de células germinativas.

As Figuras 5.3 e 5.4 apresentam o mesmo fator de risco (ordem de nascimento), todavia com abordagens diferentes. Na Figura 5.3 observam-se resultados heterogêneos com destaque para o Neuroblastoma, que apesar de não significativo, apresentou uma tendência de risco para o primeiro filho, quando comparado com os demais. Já a Figura 5.4 demonstra o resultado da análise da ordem de nascimento como variável contínua – unidade de cada filho. O que se observou foi uma tendência de redução de risco para todos os tumores, tumores de Sistema Nervoso Central, Tumores Renais e, principalmente para Neuroblastoma, embora não significantes. O Retinoblastoma mostrou um resultado qualitativamente diferente, sugerindo um incremento de risco da ordem de 10,0%, ainda que não significativo.

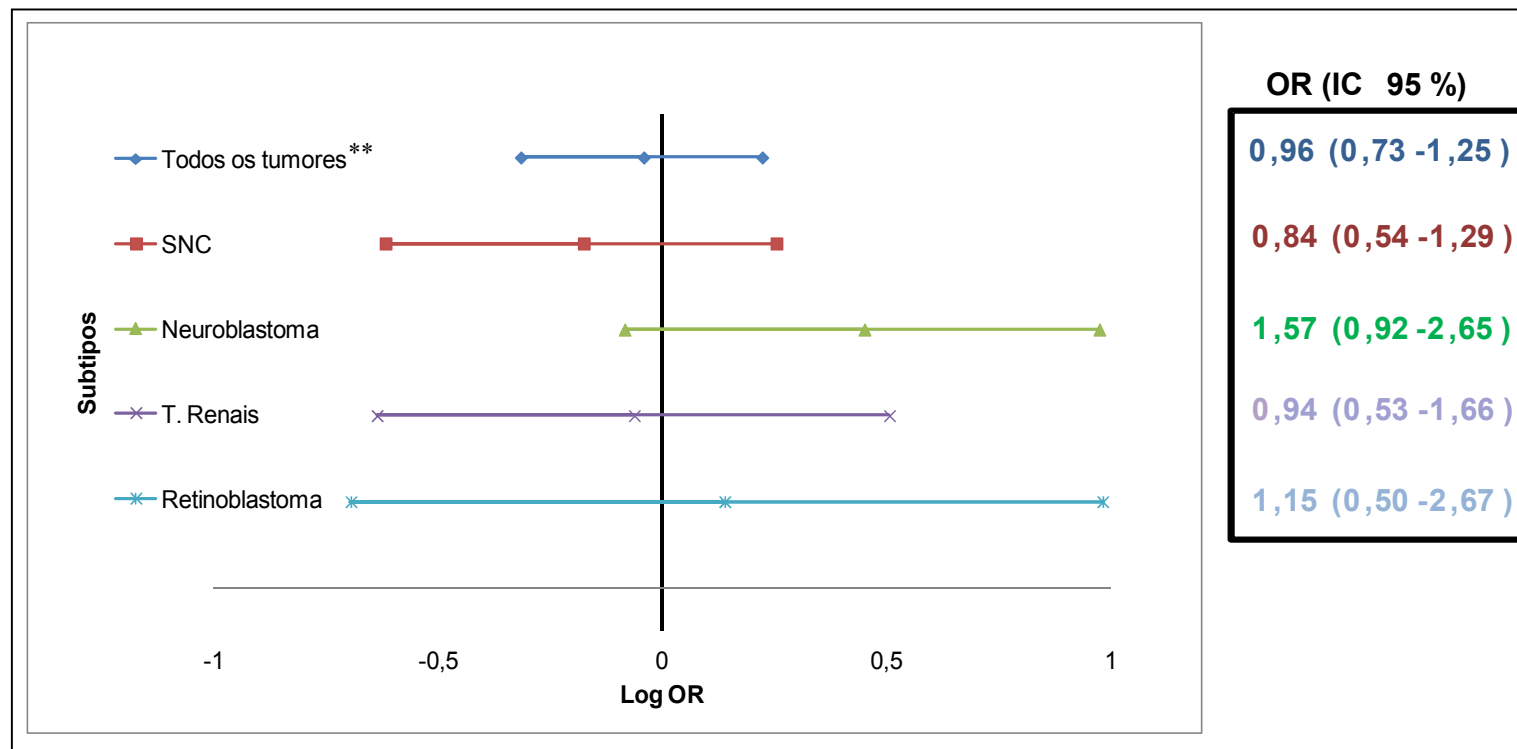


Figura 5.3: Estimativas ajustadas* de risco para ordem de nascimento-primeiro filho e o desenvolvimento de tumores embrionários sólidos na primeira infância de acordo com subtipos, Brasil 2000-2010.

*Ajustado por educação maternal, sexo, peso ao nascer e anomalia congênita.

**Inclui tumores de SNC, neuroblastoma, retinoblastoma, tumores renais, tumores hepáticos, sarcomas, tumores de células germinativas.

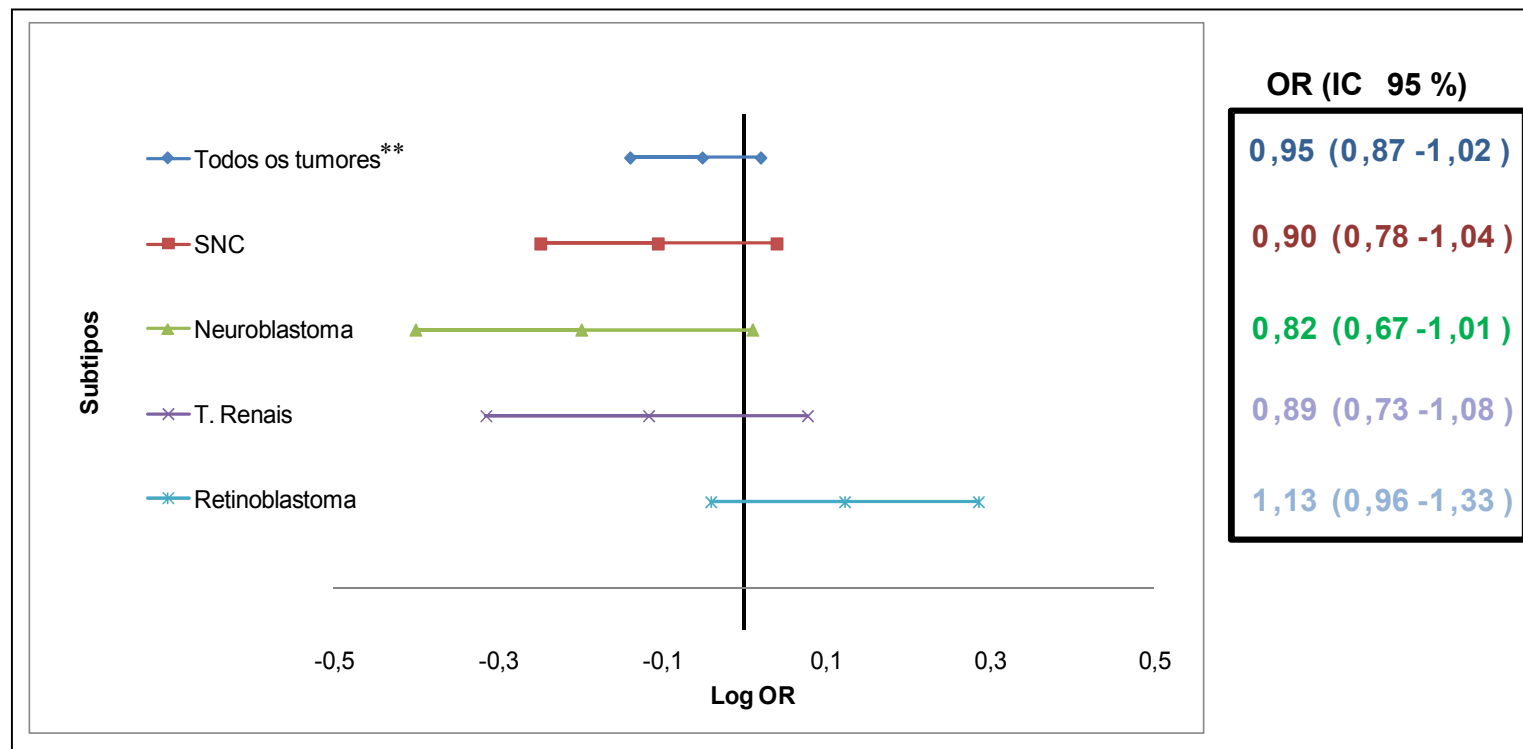


Figura 5.4: Estimativas ajustadas* de risco para ordem de nascimento contínua-a cada filho e o desenvolvimento de tumores embrionários sólidos na primeira infância de acordo com subtipos, Brasil 2000-2010.

*Ajustado por educação maternal, sexo, peso ao nascer e anomalia congênita.

**Inclui tumores de SNC, neuroblastoma, retinoblastoma, tumores renais, tumores hepáticos, sarcomas, tumores de células germinativas.

A Figura 5.5 apresenta o risco de desenvolver tumores sólidos na primeira infância associados ao parto cesáreo (tendo como referência o parto normal). O parto cesáreo mostrou uma redução de risco para o desenvolvimento de retinoblastoma, enquanto que para os demais tipos de tumores houve um acréscimo, conquanto não significativo. Na Figura 5.6 o destaque é para os tumores de células germinativas que despontaram com um importante acréscimo no risco de desenvolvê-los associado à presença de anomalias congênitas, quando comparado com a ausência desta condição. A nota do índice Apgar ao 5º minuto menor ou igual a 8 mostrou moderada heterogeneidade de resultados, tendo como referência a nota do índice Apgar superior a 8, com realce para os Tumores Renais que mostraram um incremento de risco com significância estatística (FIGURA 5.7). Finalmente a Figura 5.8 apresenta resultados heterogêneos, visto que os tumores renais mostraram uma redução de risco para o sexo masculino (tendo como referência o sexo feminino), enquanto que os demais subtipos mostraram um acréscimo de risco, principalmente o retinoblastoma e os tumores de sistema nervoso central.

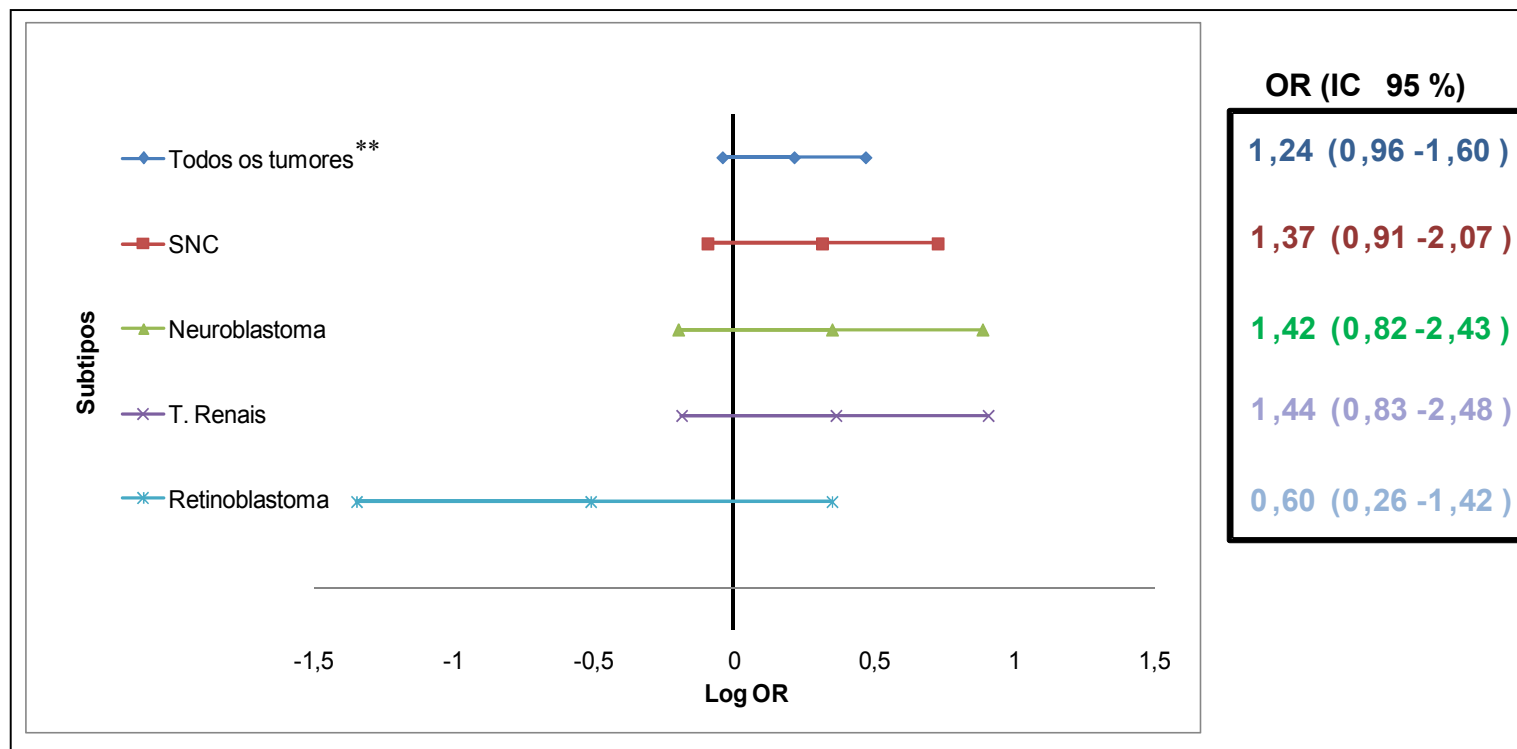


Figura 5.5: Estimativas ajustadas* de risco para tipo de parto cesáreo e o desenvolvimento de tumores embrionários sólidos na primeira infância de acordo com subtipos, Brasil 2000-2010.

*Ajustado por educação maternal, sexo, peso ao nascer e anomalia congênita.

**Inclui tumores de SNC, neuroblastoma, retinoblastoma, tumores renais, tumores hepáticos, sarcomas, tumores de células germinativas.

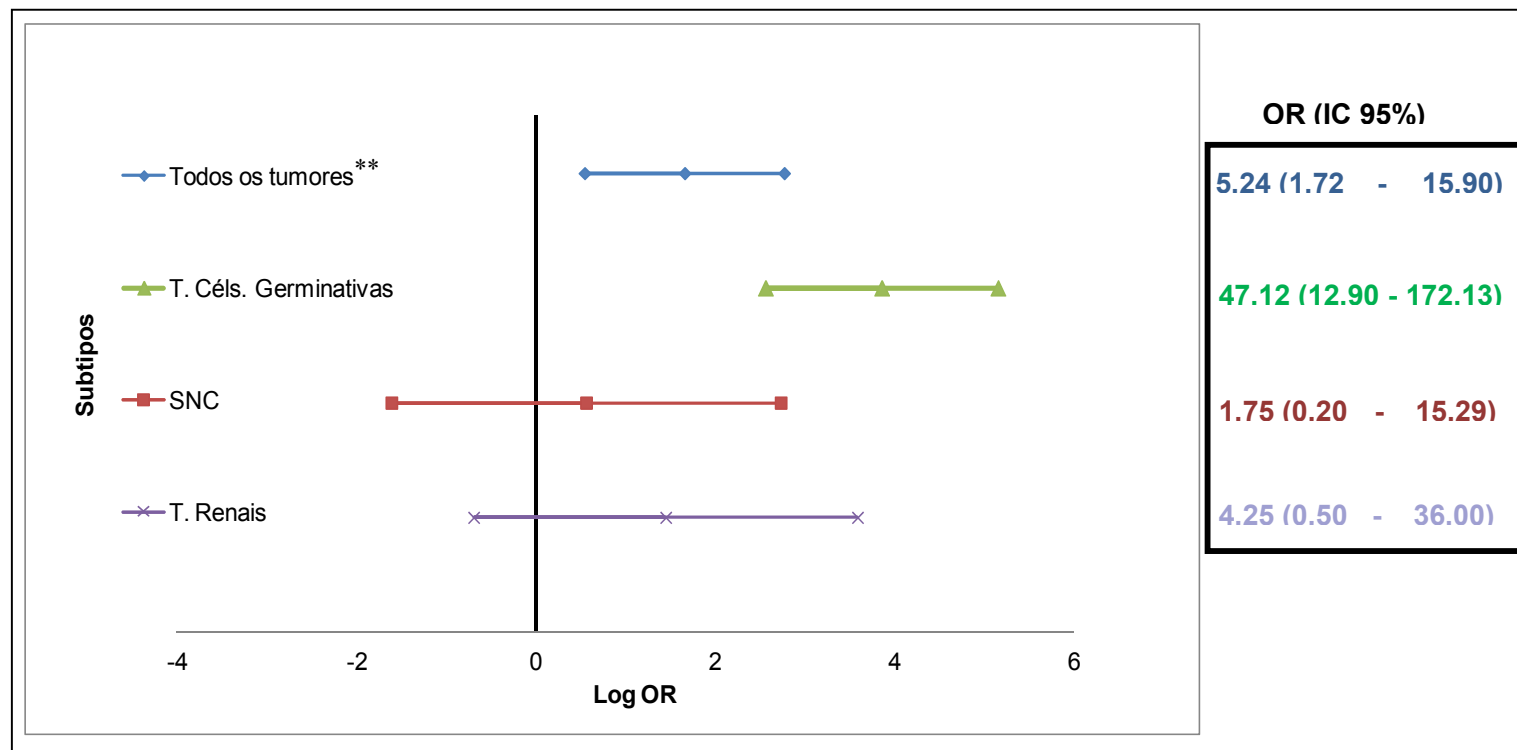


Figura 5.6: Estimativas ajustadas* de risco para a presença de anomalias congênitas e o desenvolvimento de tumores embrionários sólidos na primeira infância de acordo com subtipos, Brasil 2000-2010.

*Ajustado por educação maternal, sexo e peso ao nascer.

**Inclui tumores de SNC, neuroblastoma, retinoblastoma, tumores renais, tumores hepáticos, sarcomas, tumores de células germinativas.

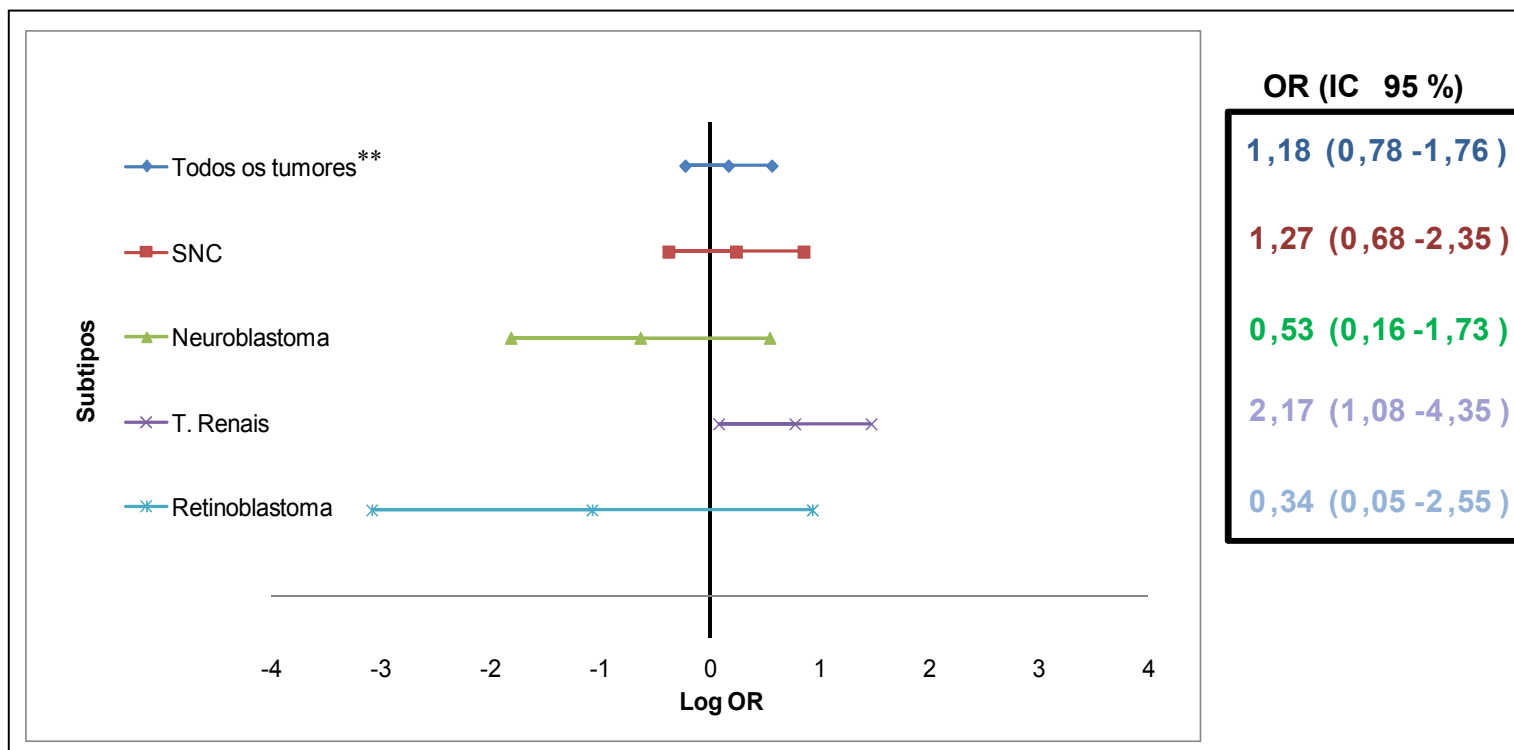


Figura 5.7: Estimativas ajustadas* de risco para o índice Apgar 5º min. ≤ 8 e o desenvolvimento de tumores embrionários sólidos na primeira infância de acordo com subtipos, Brasil 2000-2010.

*Ajustado por educação maternal, sexo, peso ao nascer e anomalia congênita.

**Inclui tumores de SNC, neuroblastoma, retinoblastoma, tumores renais, tumores hepáticos, sarcomas, tumores de células germinativas.

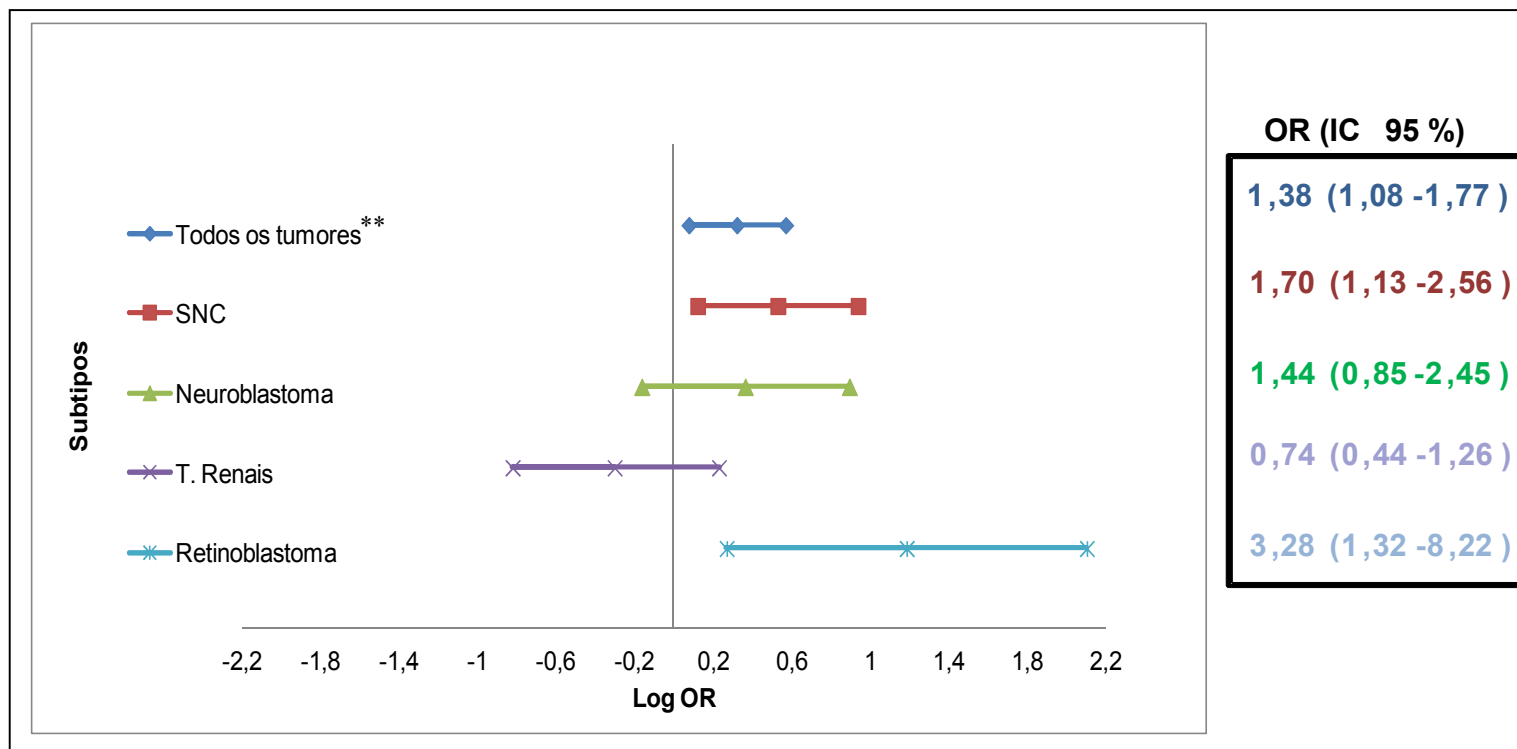


Figura 5.8: Estimativas ajustadas* de risco para o sexo masculino e o desenvolvimento de tumores embrionários sólidos na primeira infância de acordo com subtipos, Brasil 2000-2010.

*Ajustado por educação maternal, peso ao nascer e anomalia congênita.

**Inclui tumores de SNC, neuroblastoma, retinoblastoma, tumores renais, tumores hepáticos, sarcomas, tumores de células germinativas.

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A busca pela causa das doenças é a força motriz que faz caminhar os estudos epidemiológicos. Os estudos de causalidade são aplicados a alguns modelos relacionados a agravos em saúde, como por exemplo: tabaco e câncer de pulmão. Entretanto, estes modelos não são totalmente aplicáveis aos tumores pediátricos, visto que o período de latência desses tumores é curto, o que dificulta o acesso às exposições etiológicas. Outro agravante para utilização destes modelos é a raridade do evento câncer infantil, sobretudo tumores sólidos, os quais possuem incidência inferior aos tumores hematológicos. Sendo assim, o que acontece na maioria das vezes, é que os estudos apresentam resultados controversos levando a um conjunto de evidências pouco robusto.

Os estudos de coorte prospectiva configuram-se como ferramentas excelentes para a busca de causalidade. Contudo são estudos que necessitam de muito tempo para sua execução e normalmente tem um custo elevado. Uma alternativa mais célere para obtenção destes resultados são os estudos caso-controle, no entanto estes modelos, em sua maioria, possuem menor robustez. Os estudos caso-coorte de base-populacional agregam a agilidade dos estudos caso-controle e robustez dos estudos de coorte, o que confere a este desenho de estudo vantagens na busca das associações de risco para o desenvolvimento de eventos raros, tais como, os tumores sólidos pediátricos.

A descoberta das associações de risco, provenientes dos estudos epidemiológicos, são de grande valia para a elucidação de possíveis vias biológicas envolvidas na etiologia dos tumores pediátricos. Um exemplo dessa observação é a descoberta do gene *WT1*. Em 1969 Miller e colaboradores identificaram uma associação de um conjunto raro de anormalidades congênitas (aniridia, malformações genitourinárias e retardo mental) com o desenvolvimento de tumor Wilms, caracterizando a síndrome WAGR. A partir destas observações realizaram estudos citogenéticos e verificaram uma deleção no braço curto do cromossomo 11, em seguida, com o intuito de localizar genes envolvidos na

etiologia desta neoplasia, realizou-se clonagem do gene *WT1* (HABER et al., 1990).

Os tumores sólidos pediátricos ainda possuem lacunas em sua etiologia. Características ao nascimento, tais como: peso, ordem de nascimento, tipo de parto, índice Apgar ao 5º minuto, anomalias congênitas e idade materna têm sido associadas ao risco de desenvolver tumores sólidos na infância. Estas e outras características, no Brasil, são registradas junto à Declaração de Nascido Vivo (DNV) que é a fonte que alimenta o banco de dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). Por outro lado, as informações referentes aos tumores são provenientes dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP). A utilização destas bases de dados populacionais garante ao estudo maior validade, visto que são bases de dados secundários, ou seja, são coletados sistematicamente sem objetivo direto de utilização em pesquisa. Esta abordagem garante a imparcialidade na coleta dos dados evitando a ocorrência de vieses de seleção e informação (SPECTOR, PANKRATZ E MARCOTTE, 2015).

O SINASC tem a missão de reunir e disponibilizar informações referentes aos nascimentos informados em todo o território nacional. Desde 1990, quando foi implantado, este sistema de informação incorporou melhorias morosas e graduais em todo o território nacional, passando a apresentar em alguns municípios um número de registros de nascimento superior ao divulgado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), com base em dados de Cartório de Registro Civil. 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 pelo Ministério da Saúde. Além disso, houve a implementação de uma DNV mais completa, incluindo o campo 34, que é uma variável relacionada à presença de anomalia congênita e uma descrição sucinta da mesma. Esta ferramenta de coleta é fundamental para o planejamento de ações em saúde pública se preenchidos corretamente. O SINASC ainda garante, ao Ministério da Saúde, subsídio para intervenções relacionadas à saúde da mulher e da criança, como ações de atenção à gestante e ao recém-nascido. A utilização das

informações do SINASC em pesquisas epidemiológicas vem aumentando significativamente nos últimos anos e tem revelado que o banco de dados é de boa completitude e fidedignidade (ROMERO e CUNHA, 2007; GUIMARÃES et al., 2012; PEDRAZA, 2012).

O sistema utilizado no Brasil para coletar, armazenar, analisar, interpretar e disponibilizar informações confiáveis de todos os casos de câncer incidentes em uma população definida denomina-se Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP). Atualmente, o Brasil conta com 26 RCBP com informação disponível, o que dá subsídio para o dimensionamento de ações de combate e controle deste agravo em saúde que afeta drasticamente o cenário de saúde pública não só no Brasil, como em todo o mundo. Estas unidades devem coletar informações de todos os casos novos de câncer identificados em determinada população (área de cobertura do registro) em um período determinado de tempo (INCA, 2012). Os registros operam em áreas geograficamente definidas e devem diferenciar casos residentes ou não, precisam de informação sobre cada caso suficiente para defini-lo como entrada única no sistema (JENSEN et al., 1995). Com o objetivo de garantir uma cobertura adequada aos casos novos de câncer os hospitais e centros de tratamento oncológico são as principais fontes de informação, no entanto os registros ainda contam com informações provenientes de clínicas particulares, laboratórios, hospitais de apoio, empresas de seguro saúde, programas de rastreamento e arquivos centralizados (JENSEN et al., 1995; INCA, 2010; INCA, 2012). Os RCBP vêm passando por processo de melhoria de qualidade de informação (JEMAL, et al., 2014), o que garantiu conceito A e B para 18 de 23 registros brasileiros pela Agencia Internacional de Pesquisa em Cancer (IARC) (FERLAY et al., 2013).

Relacionar probabilisticamente estes bancos de dados com o objetivo de buscar informações referentes ao mesmo indivíduo foi uma tarefa árdua. Como ainda não existe, no Brasil, um identificador unívoco que permita a identificação determinística de indivíduos em diferentes bancos de dados em saúde, a única alternativa para reunir informações da mesma pessoa, registradas em bases de

dados distintas, é o relacionamento probabilístico. Esta estratégia utiliza variáveis como nome, data de nascimento, endereço e sexo na identificação dos indivíduos, todavia existem alguns problemas na utilização destas variáveis como identificadores. A padronização de preenchimento da variável nome é um deles, pois os nomes com preposições, acentuação gráfica e até mesmo fonética que permita grafias diferentes fazem com que a mesma pessoa possua registros diferentes nas diversas bases de dados. A ausência de preenchimento, principalmente na variável nome, é outro problema grave que inviabiliza o relacionamento daquele registro. Isso foi observado na seleção da casuística envolvida neste estudo, momento em que 92 indivíduos identificados nos registros de câncer, das diversas localidades analisadas, foram excluídos por terem informação ausente da variável nome da mãe. Outro problema que é peculiar ao banco do SINASC é o fato de o preenchimento do mesmo se dar em campos abertos, ou seja, o sistema aceita qualquer entrada, independente do tipo da variável. Este último empecilho pode gerar problemas em todas as variáveis utilizadas para o relacionamento.

Para minimizar os problemas de padronização de preenchimento, torna-se necessário realizar limpezas e padronizações dos bancos antes de relacioná-los. Caracteres estranhos a cada variável devem ser removidos para melhorar a sensibilidade e a especificidade do relacionamento. Inicialmente o aplicativo que utilizar-se-ia para o relacionamento era o Open Reclink, todavia vários entraves surgiram, sobretudo relacionados à limpeza prévia dos bancos. Principalmente por esta razão o grupo envolvido neste estudo optou por utilizar o aplicativo RStudio, pois nele foi possível construir rotinas de limpeza e padronização adequadas à necessidade e, por fim, realizar o relacionamento das bases de dados de forma ágil e eficaz. A segunda questão que nos fez optar pelo RStudio foi o relacionamento em si, que no Open Reclink se faz por meio de passos com chaves de blocagem que decrescem em complexidade. Em contrapartida, no aplicativo RStudio é possível realizar o relacionamento em um único passo com várias chaves de blocagem de diferentes níveis de complexidade, assim como no

Open Reclink, esta diferença garante celeridade ao processo realizado através do RStudio.

O relacionamento probabilístico ainda conta com outra dificuldade em sua execução. Os processos computacionais são muito intensos e isto requer computadores com boa memória de acesso aleatório (RAM), que é a memória volátil do computador, onde são executadas inúmeras tarefas concomitantemente e nada é armazenado. Todo o processo de relacionamento se dá neste ambiente e os bancos de dados do SINASC, em sua maioria, são muito grandes, ainda que relacionados por localidade. Esta foi uma limitação dos computadores utilizados para fazer o relacionamento, o que, além de outros fatores, pode ter levado a algumas limitações deste estudo.

Concluídas as etapas de relacionamento, optou-se por analisar informações de duas formas distintas. Primeiramente, utilizou-se todos os casos independente de idade e tipo de tumor para análise de peso ao nascimento e peso por idade gestacional como fatores de risco, visto que estas características têm sido associadas ao risco de desenvolver tumores em qualquer faixa etária, inclusive na vida adulta (SPRACKLEN, et al., 2014). A partir desta abordagem gerou-se o artigo intitulado: *Birth Weight and Risk of Childhood Solid Tumors in Brazil: a Record Linkage Between Population-Based Datasets*, aceito para publicação na *Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health* em 17 de fevereiro de 2016 (APÊNDICE 3). Na segunda abordagem analítica foram excluídos os casos com idade superior a cinco anos de idade e os tumores sólidos não embrionários, dado que para os tumores embrionários acredita-se que foram iniciados ainda na vida intrauterina ou logo nos estágios mais precoces da vida pós-parto (SPECTOR, PANKRATZ E MARCOTTE, 2015). A Análise conduzida desta última forma gerou um manuscrito intitulado: *Maternal and Birth Characteristics and Childhood Embryonal Solid Tumors: A Population-based Report from Brazil*, em fase de submissão para a revista *Plos One* (APÊNDICE 4). A discussão dos fatores de risco analisados neste estudo foi realizada nos artigos citados acima.

6.1 Limitações e Potencialidades do Estudo

Este estudo possui algumas limitações que precisam ser mencionadas. A principal foi não ter conseguido localizar as características ao nascimento de 171 (30,2%) casos de tumores sólidos pediátricos elegíveis para o relacionamento, apesar disso já ter sido observado por outros autores (SPREHE et al., 2010; BARAHMANI et al., 2015). Neste estudo utilizamos bancos de dados regionais e locais, o que nos leva a crer que a migração seja a principal causa desta limitação, assim como observado por Botto e colaboradores (2013). Uma alternativa para minimizar esta ocorrência seria a utilização dos bancos de dados nacionais, tanto de nascimentos, quanto de registros de câncer. Todavia, chegaríamos a outro problema discutido anteriormente: a limitação computacional. A ausência de informação na variável nome da mãe apresentada anteriormente é uma limitação do banco de dados, no entanto pode nos conduzir a uma limitação no resultado do estudo, contudo esta é a informação de que temos posse e temos que trabalhá-la para que possamos apontar falhas e sugerir melhorias aos responsáveis pela coleta e gerenciamento destas informações em saúde.

As características dos casos de tumores sólidos e distribuição das perdas por variável apresentadas na Tabela 5.2 revelam outra limitação dos nossos resultados. Crianças do sexo masculino tiveram um percentual de localização das informações superior às do sexo oposto, isso certamente promoveu uma superestimação dos riscos apresentados para a variável sexo da criança que mostra um risco elevado entre as do sexo masculino. Outra diferença significativa, também observada nesta tabela, refere-se à variável tipo de tumor, na qual se observa diferenças expressivas nos percentuais de localização de informações ao nascimento para diversos tumores. Estas diferenças encontradas podem inserir vieses nos resultados deste estudo, visto que não se sabe ao certo quais características ao nascimento estavam presentes nos casos que ficaram fora da análise.

O número de casos reduzido ocorre em função da raridade do evento, o que limita os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos com esta abordagem (BHATTACHARYA, et. al., 2014). A utilização de bancos de dados secundários nos conduz a outra limitação. Variáveis relacionadas à amamentação, infecções perinatais, tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas poderiam apontar novas direções na busca da causalidade destes tumores, visto que podem estar confundindo nossos resultados, mas essas variáveis não fazem parte do escopo de nenhuma das bases de dados utilizadas neste estudo.

Apesar das limitações listadas, este estudo configura-se de extrema relevância em saúde pública. Este é o primeiro estudo de base populacional do Brasil que avalia a relação de características ao nascimento e o desenvolvimento de tumores sólidos na infância. Existem inúmeras críticas aos bancos de dados secundários, no entanto este estudo mostra a factibilidade de sua utilização em estudos epidemiológicos no Brasil. Os bancos de dados secundários brasileiros têm passado por melhorias significativas, tais como: os RCBP têm sido reconhecidos pelo IARC como de boa qualidade; inúmeros trabalhos já atestaram a confiabilidade dos dados do SINASC; outra base de dados secundários do Brasil que têm registrado melhorias é o SIM, onde diminuiu significativamente, em todas as regiões do Brasil, o percentual de óbitos classificados como causas mal definidas. Os registros utilizados neste estudo certamente se beneficiarão das informações aqui obtidas, sempre em busca de melhorias. Este estudo ainda servirá de fomento a novos estudos em busca da elucidação da etiologia dos tumores pediátricos, tanto estudos que avaliem possíveis vias biológicas envolvidas, quanto novos estudos epidemiológicos em um futuro próximo. É necessário que haja maior tempo de seguimento, assim um maior número de casos poderão ser analisados, o que pode aumentar as forças de associação encontradas. Além disso, esta metodologia poderá ser utilizada para avaliar associações de risco de características ao nascimento com o desenvolvimento de tumores do adulto, o que vêm sendo demonstrado como importante fator de risco.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

As características ao nascimento associadas ao desenvolvimento de tumores sólidos na infância no Brasil no período de 2000-2010 foram: sexo, idade materna, parto cesáreo, ordem de nascimento, peso ao nascimento, elevada educação materna, a presença de anomalias congênitas e o índice Apgar ao 5º minuto. A raça/cor, o estado civil materno, o número de consultas pré-natal e a duração da gestação não se associaram ao risco de desenvolver estes tumores nesta série de dados.

O Sexo masculino mostrou uma associação de risco com todos os tumores agrupados. Na análise estratificada por tipo de tumor, somente os tumores de SNC e Retinoblastoma mantiveram este risco.

O incremento de 5 anos à idade materna mostra um pequeno aumento de risco para o desenvolvimento de todos os tumores embrionários sólidos, conquanto não significativo. Na análise estratificada por idade ao diagnóstico e por tipo de tumor, a ocorrência de Retinoblastoma em crianças diagnosticadas até os 24 meses foi influenciada positivamente pelo incremento de 5 anos à idade materna. Bem como os tumores embrionários, exceto SNC diagnosticados nos dois primeiros anos de vida, embora não significativo.

O tipo de parto cesáreo mostrou um incremento de risco para todos os tumores juntos. Na análise estratificada por idade e tipo de tumor, o risco envolvendo esta variável, em crianças diagnosticadas após os 24 meses de idade foi para todos os tumores agrupados e para tumores de SNC. Em contrapartida, para as crianças diagnosticadas antes desta idade o risco foi mais importante para Neuroblastoma e tumores de Células Germinativas.

A ordem de nascimento apresentou-se associada ao risco de desenvolver tumores na infância, principalmente Neuroblastoma e Retinoblastoma, o último quando diagnosticado após os 24 meses de idade com o incremento de 1 filho.

O peso ao nascimento sugeriu um incremento de risco, sobretudo no grupo outros tumores entre as crianças diagnosticadas com idade igual ou superior a três anos.

O nível elevado de escolaridade materna mostrou um incremento de risco para todos os tumores juntos. Na análise estratificada tumores de SNC e Neuroblastoma permaneceram associados a esta variável.

A presença de anomalias congênitas mostrou um importante aumento de risco, principalmente em tumores de Células Germinativas e em crianças diagnosticadas com idade até 24 meses.

O índice Apgar ao 5º minuto mostrou uma associação de risco com o desenvolvimento de Tumor de Wilms.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ADAMS, M. M. et al. Birth weight, gestational duration, and fetal growth. In: _____. **Perinatal Epidemiology for Public Health Practice**. New York: Springer Science, 2009. cap.7, p. 225-273).
- AGHA, M.M. et al. Congenital abnormalities and childhood cancer. **Cancer**, v. 103, n. 9, p. 1939-48, 2005.
- ALMEIDA, M. F.; JORGE, M. H. P. M. Pequenos para idade gestacional: fator de risco para mortalidade neonatal. **Revista de Saúde Pública**, v. 32, n. 3, p. 217-224, 1998.
- ALTMANN, A. E.; HALLIDAY, J. L., GILES, G. G. Associations between congenital malformations and childhood cancer. A register-based case-control study. **Br J Cancer**, v.78, n.9, p. 1244-9, 1998.
- ANDERSON, L. M. et al. Critical windows of exposure for children's health: cancer in human epidemiological studies and neoplasms in experimental animal models. **Environ Health Perspect**, v. 108 Suppl 3, p. 573-94, Jun 2000.
- BARAHMANI, N. et al. Evaluating the Role of Birth Weight and Gestational Age on Acute Lymphoblastic Leukemia Risk Among Those of Hispanic Ethnicity. **Pediatr Hematol Oncol**, v. 32, n. 6, p. 382-9, 2015.
- BARROS, F. C. et al. Preterm births, low birth weight, and intrauterine growth restriction in three birth cohorts in Southern Brazil: 1982, 1993 and 2004. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, supl. 3, p. S390-398, 2008.
- BESSHO, F. Effects of mass screening on age-specific incidence of neuroblastoma. **Int. J. Cancer**, v. 67, n. 4, p. 520-522, 1996.
- BHATTACHARYA, S. et al. Maternal and Perinatal Risk Factors for Childhood Cancer: Record Linkage Study. **BMJ Open**, v. 4, n. 1, p. E003656, 2014.
- 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.
- BJORGE, T. et al. Fetal Growth and Childhood Cancer: A Population-Based Study. **PEDIATRICS**, v. 132, n. 5, p. E1265-75, 2013.
- BLUHM, E. et al. Prenatal and Perinatal Risk Factors for Neuroblastoma. **Int J Cancer**, v. 123, n. 12, p. 2885-90, 2008.

BOGUSZEWSKI, M. C. S. et al. Latin American consensus: children born small for gestational age. **BMC Ped.**, v. 11, p. 66, 2011.

BORG A, SARIYAR M. RecordLinkage: Record Linkage in R 2015 [Available from: <http://CRAN.R-project.org/package=RecordLinkage>.

BOTTO, L. D. et al. Cancer risk in children and adolescents with birth defects: a population-based cohort study. **PLoS One**, v. 8, n. 7, p. e69077, 2013.

BOYLE, P.; LEVIN, B. (eds.). **World Cancer Report 2008**. Lyon: IARC, 2009.

BUKA, I.; KORANTENG, S.; VARGAS, A. R. Trends in Childhood Cancer Incidence: Review of Environmental Linkages. **Pediatr Clin North Am.**, v. 54, n. 1, p. 177-203, 2007.

BUKOWSKI, R. et al. Birth weight, breast cancer and the potential mediating hormonal environment. **PLoS One**, v. 7, n. 7, p. e40199, 2012.

CALLAN, A. C.; MILNE, E. Involvement of the IGF system in fetal growth and childhood cancer: an overview of potential mechanisms. **Cancer Causes Control**, v. 20, n. 10, p. 1783-98, 2009.

CAMARGO, K. R.; COELI, C. M. Reclink: an application for database linkage implementing the probabilistic record linkage method. **Cad Saude Publica**, v. 16, n. 2, p. 439-47, 2000.

CAMPBELL, M. K. et al. Determinants of small for gestational age birth at term. **Paed. Per. Epid.**, v. 26, n. 6, p. 525-533, 2012.

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. 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.

CHEN, M. et al. Residential Exposure to Pesticide During Childhood and Childhood Cancers: A Meta-Analysis. **Pediatrics**, v. 136, n. 4, p. 719-29, Oct 2015.

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.

CHU, A. et al. Wilms' tumour: a systematic review of risk factors and meta-analysis. **Paediatr Perinat Epidemiol**, v. 24, n. 5, p. 449-69, 2010.

CURADO, M. P. **Cancer Incidence in Five Continents Vol.IX**. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2007. (IARC Scientific Publication No. 160).

DAWSON, S. et al. Risk of cancer among children with birth defects: a novel approach. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**, v. 103, n. 4, p. 284-91, 2015.

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. 715-20, 2010.

DE CAMARGO, B. et al. Socioeconomic status and the incidence of non-central nervous system childhood embryonic tumours in Brazil. **BMC Cancer**, v. 11, p. 160, 2011.

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.

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.

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 25/10/2014.

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

FERREIRA, J. S. et al. [Evaluation of the quality of information: linkage between SIM and SINASC in Jaboatão dos Guararapes, Pernambuco State]. **Cien Saude Colet**, v. 16 Suppl 1, p. 1241-6, 2011.

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.

FEUSNER, J.; PLASCHKES, J. Hepatoblastoma and Low Birth Weight: a Trend or Chance Observation? **Med Pediatr Oncol.**, v. 39, n. 5, p. 508-9, 2002.

FISHER, P. G. et al. Cancer in Children With Nonchromosomal Birth Defects. **J Pediatr.**, v. 160, n 6, p. 978-83, 2012.

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

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

GABRIEL, G. P. et al. [Evaluation of data on live birth certificates from the Information System on Live Births (SINASC) in Campinas, Sao Paulo, 2009]. **Rev Paul Pediatr**, v. 32, n. 3, p. 183-8, 2014.

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.

GREENOP, K. R. et al. Exposure to pesticides and the risk of childhood brain tumors. **Cancer Causes Control**, v. 24, n. 7, p. 1269-78, 2013.

GREENOP, K. R. et al. Exposure to household painting and floor treatments, and parental occupational paint exposure and risk of childhood brain tumors: results from an Australian case-control study. **Cancer Causes Control**, v. 25, n. 3, p. 283-91, Mar 2014.

GUIMARAES, P. V. et al. Reliability of data from a very low birth weight population in the Live Birth Information System 2005-2006. **Rev Bras Epidemiol**, v. 15, n. 4, p. 694-704, 2012.

HABER, D. A. et al. An internal deletion within an 11p13 zinc finger gene contributes to the development of Wilms' tumor. **Cell**, v. 61, n. 7, p. 1257-1269, 1990.

HARDER, T.; PLAGEMANN, A.; HARDER, A. Birth Weight and Risk of Neuroblastoma: A Meta-Analysis. **Int J Epidemiol.**, v. 39, n. 3, p. 746-56, 2010.

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.

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

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

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.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Atlas On line de Mortalidade**. 2014. Disponível em: <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>>

_____. **Estimativa 2016**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

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, p. S27-32, 2003.

JAVOID, 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.

JEMAL, A. et al. (Eds). **The Cancer Atlas**. 2.Ed. Atlanta, Geórgia: American Cancer Society, 2014.

JOHNSON, K. J. et al. Parental Age and Risk of Childhood Cancer: A Pooled Analysis. **Epidemiology**, v. 20, n. 4, p. 475-83, 2009.

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.

- KRAMÁROVÁ, E.; STILLER, C. A. The international classification of childhood cancer. **Int. J. Cancer**, v. 68, n. 6, p. 759-765, 1996.
- KOBAYASHI N, FURUKAWA T, TAKATSU T. Congenital anomalies in children with malignancy. **Pediatr Univ Tobo**, v. 16, p.1-7, 1968.
- 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.
- LANIER, A. P. et al. Childhood cancer among Alaska natives. *Pediatrics*, v. 112, n. 5, p. 396-403, 2003.
- 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.
- LITTLE, J. **Introduction**. In: LITTLE, J. Epidemiology of childhood cancer. Lyon: IARC, 1999. p.1-9. (IARC Scientific Publications, 149).
- LUBCHENCO, L. O. et al. Intrauterine Growth as Estimated from Liveborn Birth-Weight Data at 24 to 42 Weeks of Gestation. **Pediatrics**, v. 32, p. 793-800, Nov 1963.
- LUQUETTI, D. V.; KOIFMAN, R. J. Quality of reporting on birth defects in birth certificates: case study from a Brazilian reference hospital. **Cad Saude Publica**, v. 25, n. 8, p. 1721-31, 2009.
- MARCELINO, D. SoundexBR: Soundex (Phonetic) Algorithm For Brazilian Portuguese. 2015. Disponível em: < <http://CRAN.R-project.org/package=soundexBR> >. Acesso em: 21 Jul. 2015.
- MARKLUMB, M. et al. Birth weight in offspring and leukemia risk in parents: a nation-wide register-based cohort study from Denmark. **Leuk Res.**, v. 37, n. 2, p.129-133, 2013.
- MCLAUGHLIN, C. C. et al. Maternal and Infant Birth Characteristics and Hepatoblastoma. **Br J Cancer**, v. 105, n. 9, p. 1396-401, 2006.
- MEHES K et.al. Increased prevalence of minor anomalies in childhood malignancy. **Eur J Pediatr**. v.144, n.3, p.243-54, 1985.
- 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.

MILI F. et al. Risk of childhood cancer for infants with birth defects: A record linkage study. **Am J Epidemiol.** v.137, n. 6, p.629-38, 1993.

MILLER R.W. Childhood cancer and congenital defects. A study of US death certificate during the period 1960- 1966. **Pediat Res.**, v.3, p. 389-397, 1969.

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.

MOMEN, N.C. et al. Delivery by Caesarean Section and Childhood Cancer: A Nationwide Follow-up Study in Three Countries. **Bjog.**, v. 121, n. 11, p. 1343-50, 2014.

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.

NEWCOMBE, H. B. et al. Automatic linkage of vital records. **Science**, v. 130, n. 3381, p. 954-9, Oct 16 1959.

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.

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'NEILL, K. A. Infant Birthweight and Risk of Childhood Cancer: International Population-Based Case Control Studies of 40 000 Cases. **Int J Epidemiol.**, v. 44, n. 1, p. 153-68, 2015.

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

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

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).

PEDRAZA, D. F. [Quality of the Information System on Live Births /SINASC: a critical analysis of published studies]. **Cien Saude Colet**, v. 17, n. 10, p. 2729-37, Oct 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.

POCHMANN, M; AMORIM, R. **Atlas da Exclusão Social no Brasil**. 3.ed., São Paulo: Cortez, 2004.

PREDEBON, K. M. et al. [Socio-spatial inequality expressed by indicators from the Information System on Live Births (SINASC)]. **Cad Saude Publica**, v. 26, n. 8, p. 1583-94, 2010.

R CORE TEAM. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2014. Disponível em: < <http://www.R-project.org/> >. Acesso em: 21 Jul. 2015.

RANGEL, M. et al. Leukemia, Non-Hodgkin's Lymphoma, and Wilms Tumor in Childhood: the Role of Birth Weight. **Eur J Pediatr.**, v. 169, n. 7, p. 875-81, 2010.

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.

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.

ROMERO, D. E.; CUNHA, C. B. [Evaluation of quality of epidemiological and demographic variables in the Live Births Information System, 2002]. **Cad Saude Publica**, v. 23, n. 3, p. 701-14, Mar 2007.

ROSS, J. A. et al. Big babies and infant leukemia: a role for insulin-like growth factor-I **Cancer Causes Control.**, v. 7, n. 5, p.553–559, 1996.

SANTOS, N. L. et al. [Teenage pregnancy: analysis of risk factors for low birth weight, prematurity and cesarean delivery]. **Cien Saude Colet**, v. 19, n. 3, p. 719-26, 2014.

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

SCHUZ, J. et al. Birth characteristics and Wilms tumors in children in the Nordic countries: a register-based case-control study. **Int J Cancer**, v. 128, n. 9, p. 2166-73, 2011.

SCHMIDT, L. S. et al. Fetal growth, preterm birth, neonatal stress and risk for CNS tumors in children: a Nordic population- and register-based case-control study. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 19, n. 4, p. 1042-52, 2010.

SPECTOR, L. G.; PANKRATZ, N.; MARCOTTE, E. L. Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer. **Pediatr Clin North Am**, v. 62, n. 1, p. 11-25, Feb 2015.

SPRACKLEN, C. N. et al. Birth weight and subsequent risk of cancer. **Cancer Epidemiol**, v. 38, n. 5, p. 538-43, Oct 2014.

SPREHE, M. R. et al. Comparison of birth weight corrected for gestational age and birth weight alone in prediction of development of childhood leukemia and central nervous system tumors. **Pediatr Blood Cancer**, v. 54, n. 2, p. 242-9, Feb 2010.

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.

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.

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. VON BEHREN, J. REYNOLDS, P. Birth Characteristics and Risk of Neuroblastoma in Young Children. **Am J Epidemiol.**, v. 165, n. 5, p. 486-95, 2007.

VON BEHREN, J. et al. Birth Order And Risk Of Childhood Cancer: A Pooled Analysis from Five US States. **Int J Cancer**, v. 128, n. 11, p. 2709-16, 2011.

WINDHAM GC, BJERKEDD T, LANGMARK F. A population-based study of cancer incidence in twins and in children with congenital malformation or low birth weight. **Am J Epidemiol.**, v.121, n.1, p. 49-56, 1985.

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.

YANG, T. O. et al. Birth Weight and Adult Cancer Incidence: Large Prospective Study and Meta-Analysis. **Ann Oncol.**, v. 25, n. 9, p. 1836-43, 2014.

8 APÊNDICES

8.1 Apêndice 1

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

```

dup_class<-read.csv2("C:\\dup_SINASC_classificado.csv", h=T, dec= ",", sep=";")

```

Atualizando a variável “NUMERODN” do banco SINASC de acordo com o dup_SINASC_classificado.


```

rcbp$Raca.Cor <- toupper(rcbp$Raca.Cor)
rcbp$Nome.da.Fonte <- toupper(rcbp$Nome.da.Fonte)
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 DD/MM/AAAA; 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$PNAME <- sapply(strsplit(rcbp$NOMENAME, ' '), function(x) x[1])
rcbp$UNAME <- sapply(strsplit(rcbp$NOMENAME2, ' '), function(x) {
  if(length(x) == 1) return(NA)
  else x[length(x)]
})
)
rcbp$INAME <- sapply(strsplit(rcbp$NOMENAME2, ' '), 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$PSOUND <- soundexBR(rcbp$PNAME)
rcbp$USOUND <- soundexBR(rcbp$UNAME)

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","A
NONASC")

```

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 a seguir 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
    }
  }
  i = i + 1
}

```

```

    }
    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=";")

```

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

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

8.2 Apêndice 2

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

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 de registros 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 = ";")
```

8.3 Apendice 3

Carta de aceite e artigo intitulado: *Birth Weight and Risk of Childhood Solid Tumors in Brazil: a Record Linkage Between Population-Based Datasets*.

-----Mensagem original-----

De: onbehalf of editor_rpsp+paho.org@manuscriptcentral.com [mailto: onbehalf of editor_rpsp+paho.org@manuscriptcentral.com] Em nome de editor_rpsp@paho.org

Enviada em: quarta-feira, 17 de fevereiro de 2016 13:34

Para: bdecamar@terra.com.br

Assunto: Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health - 2015-00600.R1 - Decision on your manuscript

17-Feb-2016

Dear Dr. de Camargo,

We are pleased to inform you that the revised version of your manuscript 2015-00600.R1, entitled "Birth Weight and Risk of Childhood Solid Tumors in Brazil: a Record Linkage Between Population-Based Datasets," has been accepted for publication as Original Research in the Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health. As soon as the manuscript has been edited, you will receive from our Associate editor an e-mail with a copy of the edited version along with any queries the editor may have. In advance, thank you for your prompt response to this request.

Sincerely,

for Dr. Damián Vázquez

Managing Editor

Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health



Birth Weight and Risk of Childhood Solid Tumors in Brazil: a Record Linkage Between Population-Based Datasets

Journal:	<i>Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health</i>
Manuscript ID:	2015-00600.R1
Manuscript Type:	Original Research
DeCS Keywords At the bottom of this page, you will be required to confirm that the words you provide here conform to the DeCS standards outlined at DeCS (http://decs.bvs.br):	child, neoplasms, birth weight, fetal development, Brazil
Subject List:	Epidemiology/Epidemiología
Language:	English

SCHOLARONE™
Manuscripts

ABSTRACT

Objectives. The aim of this study was to analyze the relationship between birth weight, fetal growth and development of childhood solid tumors on Brazilian population.

Methods. A case-cohort study was performed using two population-based datasets to analyze the association between birth weight, fetal growth, and childhood solid tumors. Linkage from the Live Birth Information System (SINASC) and 14 population-based cancer registries (PBCR) was done using R software. Four controls per case were chosen randomly from the SINASC dataset. Tumors were classified as central nervous system (CNS), non-CNS-embryonal, and others tumors (miscellaneous). Adjustments were made for potential confounders (maternal age, mode of delivery, maternal education, birth order, gestational age, sex, geographic region). Odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) were computed by unconditional logistic regression analysis using SPSS.

Results. In a trend analysis for every 500-g of additional birth weight, the crude OR = 1.12 (95% CI 1.00–1.24) and adjusted OR=1.02 (95% CI 0.90–1.16) for all tumors. For every 1 000-g of additional birth weight, the crude OR=1.25 (95% CI 1.00–1.55) and adjusted OR=1.04 (95% CI 0.82–1.34) for all tumors. Among the category miscellaneous in children diagnosed after 3 years for every increment of 500-g/1 000-g the OR was significantly increased.

Conclusions. Our data suggest that increased birth weight is associated with childhood solid tumor development, especially among the children more than 3 years in the miscellaneous category.

Key words: childhood, neoplasms, birth weight, fetal growth, registries, Brazil.

INTRODUCTION

Causes of childhood cancer are poorly understood. Among the risk factors, transplacental exposure of carcinogenic agents has led to the notion that in utero risk factors are important events associated with the development of embryonic tumors (1). Birth characteristics were reported as risk factors, but the results were underpowered; however, among birth characteristics, high birth weight or accelerated fetal growth was associated with an increased risk of childhood cancer (2,3). High birth weight has been associated with childhood acute leukemia risk (4). Results for associations with others tumors have been more difficult to analyze because of the low relative frequency of the different tumor types. Results have been inconclusive for central nervous system cancers (CNS), lymphomas, and neuroblastoma (3,5,6). In a systematic review, high birth weight was associated with a significantly increased risk of Wilms tumor (7). Fetal growth can be influenced by environmental and genetic factors (8). Circulating insulin-like growth factors (IGFs) are highly correlated with fetal growth and are suggested to play an important role in carcinogenesis (9). Accelerated growth associated with growth factors in normal as well as cancer cells needs to be explored. Socioeconomic factors have been related to birth weight. Establishing the cutoff for high and low birth weight in different societies can be a challenge. Population-based studies are essential to describe epidemiological patterns that can provide clues for future studies. Our aim was to look for relationships between the risk of birth weight *per se* and fetal growth with childhood solid tumors based on data from two Brazilian population-based data sets.

METHODS

Data Sources

Data were obtained from fourteen Population-Based Cancer Registries (PBCR) in Brazil. Cases among children with solid tumors born after 1999 and diagnosed between 2000-2010 were included (n = 566). The Instituto Nacional de Cancer has promoted the establishment of cancer registries in distinct cities of Brazil, and there are now 25 PBCRs distributed in major cities of all regions of Brazil (www.inca.gov.br/cgi/sishasepop.asp). Sixty percent met the standard criteria recommended by the International Agency for Research in Cancer (IARC) regarding quality data parameters, such as percentage of cases confirmed microscopically, and less than 20% of collected cases conducted only through death certificates (10).

Data from the Live Birth Information System (SINASC) only from the same 14 cities of the cancer registries (n= 5 824 824) were obtained from 2000 to 2010. Multiple pregnancies (n= 112 739; 1.9%) were excluded. This data source was implemented in Brazil in 1990; however, the information went through a maturation process, becoming more reliable since 2000, and the coverage of procedures has gradually improved. The information has been extensively used to obtain health indicators, and to conduct epidemiological studies and health surveillance activities. Variables as birth weight, newborn sex, hospital of birth, type of delivery, maternal age and maternal education level were considered as good completeness and reliability (11,12). Cases were classified as CNS tumors (n=162), neuroblastoma (n=82), retinoblastoma (n=37), renal tumors (n= 84), liver tumors (n= 13), soft tissue sarcomas (n= 46), germ cell tumors (n= 40), bone tumors (n= 11), carcinomas (n= 31), and non-specified tumors (n= 60) according to the International Classification of Childhood Cancer, Third Edition-ICCC-3 (13).

Data Linkage

The PBCR and SINASC do not have a unique identifier; therefore to locate characteristics of cases at birth it was necessary to perform a probabilistic data linkage through variables present in both databases and used in different combinations for comparison and blocking (mother's name, child's sex, birth's date, residence's address and child's race), which was done using R software through the package RecordLinkage (14). These data sources were combined using probabilistic algorithms to identify records related to unique individuals. We used the algorithm SoundexBR to phonetic comparison and levenshteinSim to compare strings (15).

Study Design

A case-cohort study was performed to select cases and controls within the same total population at baseline. Four controls per case were chosen by systematic random sampling (n= 1 580) from the SINASC data source ordered by birth year, and sex. As known increasing the ratio of controls to cases beyond four is unnecessary, except when the effect of exposure is large (16). Information on birth weight and gestational age was provided by SINASC. Variables evaluated were sex, race, birth weight, gestational age, mode of delivery, birth order, maternal age at child's birth, maternal education, birth anomalies, prenatal visits and geographic region.

Both databases were grouped into five Brazilian geographic regions (North, Northeast, Middle West, Southeast and South). The Human Development Index (HDI), Childhood cancer incidence, mortality and birth weight among different regions can be seen in Table 1.

Statistical Analysis

Unconditional logistic regression analysis in SPSS version 21.0 (IBM SPSS STATISTICS 21, 2012) was performed to evaluate the association between birth weight, fetal growth and childhood solid tumors. Odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) for birth weight and fetal growth were estimated in a multivariate models. Adjustments were made using variables that were potential risk factors for childhood cancer as maternal age at delivery, mode of delivery, maternal education level, birth order, gestational age, sex and geographic region and associated with birth weight. Both the analysis of all tumors and those for each specific group always included the total control group for comparison. Cases with birth weight for gestational age that were missing data (18 for gestational age and 1 for sex) were excluded. Birth weight was evaluated as a continuous variable with units of 500-g and 1 000-g, and as a categorical variable with 3 levels including the reference group with normal birth weight (2 500–4 000 g), and as divided into 5 categories with the reference group as normal birth weight (3 000–3 499 g). Sex, birth weight, and gestational age were used to classify infants by weight into gestational age categories: large for gestational-age (LGA) was defined as having a birth weight above the specific 90th percentile for sex and gestational age; small for gestational-age (SGA) was defined as having a birth weight below the 10th percentile; and appropriate for gestational-age (AGA) was defined as having a weight between the 10th and 90th percentiles. A large, published birth cohort of Brazilian population birth weight centiles was used to define these categories (17). Separate analyses were carried out for central nervous system (CNS) tumors, non-CNS-embryonal tumors (neuroblastoma, retinoblastoma, renal tumors, soft tissue sarcomas, hepatoblastoma, germ cell tumors), and miscellaneous group (carcinomas, bone tumors, non-specified tumors). Weighted kappa statistic was used to test the agreement between birth weight and birth weight by gestational-age. Weighted kappa quantified the dimension of agreement beyond the expected level of agreement from chance alone. The values of this test range from 1 (perfect agreement), 0 (no agreement), and -1 (perfect disagreement); values around 0.5 represent fair agreement (18).

All data were kept strictly confidential, ensuring anonymity.

The study has been approved by Research Ethical Committee of Instituto Nacional de Cancer (INCA) ref: 13596513.7.0000.5274.

RESULTS

Linkage between the two sources identified 395 cases (69.8%). Excluding 3 cases with missing data for birth weight for gestational age, cases were classified into CNS tumors (n=127), neuroblastoma (n=65); retinoblastoma (n=28), renal tumors (n=61), liver tumors (n=6), soft tissue sarcomas (n=29), germ cell tumors (n=32), bone tumors (n=5), carcinomas (n=8), and non-specified tumors (n=31). Linkage identified 74–80% of CNS tumors, neuroblastoma, retinoblastoma, renal tumors, soft tissue sarcomas, and germ cell tumors, and 45% of hepatoblastomas, bone tumors, and non-specified tumors, and only 26% of carcinomas. The distribution patterns of the children included can be seen in Table 2. Birth anomalies were described according to ICD-10 as talipes equinovarus (n=1), polydactyly (n=1), syndactyly (n=1), other congenital anomaly of the foot (n=2), Down syndrome (n=3), macrocephaly (n=1), unspecified syndrome (n=1), spina bifida (n=1), unspecified brain abnormality (n=1), congenital anomaly of male genital tract (n=1), unspecified head and neck abnormality (n=2) and multiples malformations (n=1). There were minor differences among the mean birth weights for each tumor type and controls ($p=0.649$). The mean birth weight calculated was 3 261 g (95% CI 3 176–3 346 g) for CNS tumors, 3 260 g (95% CI 3 154–3 366 g) for neuroblastomas, 3 287 g (95% CI 3 101–3 472 g) for retinoblastomas, 3 211 g (95% CI 3 089–3 334 g) for renal tumors, 3 131 g (95% CI 2 537–3 724 g) for liver tumors, 3 618 g (95% CI 3 085–4 151 g) for bone tumors, 3 307 g (95% CI 3 111–3 504 g) for soft tissue sarcoma, 3 275 g (95% CI 3 130–3 420 g) for germ cell tumors, 3 311 g (95% CI 2 987–3 634 g) for carcinomas, 3 203 g (95% CI 3 009–3 396 g) for non-specified tumors, and 3 204 g (95% CI 3 178–3 229 g) for the control group. Mean birth weight calculated by geographic region was 3 220 g (95% CI 3 158–3 282 g) for North, 3 252 g (95% CI 3 211–3 293 g) for Northeast, 3 163 g (95% CI 3 117–3 208 g) for Southeast, 3 212 g (95% CI 3 166–3 257 g) for South and 3 253 g (95% CI 3 172–3 333 g) for Middle West. Among the case group, 77.4% of infants with SGA had an adequate birth weight (2 500–4 000 g). Among the control group, 63.7% of infants with SGA had an adequate birth weight (2 500–4 000 g), and for the whole group, 66.3% of infants with SGA had an adequate birth weight (2 500–4 000 g). We then tested if birth weight and birth weight for gestational age were related. Agreement between the two measures was moderate for the whole group as shown by a weighted kappa of 0.56 (95% CI 0.53–0.59). There was no association between perinatal and demographic variables, despite slightly difference between prenatal visits and maternal age. Among control group male were

heavier than female ($p<0.001$) (Table 3). Crude and adjusted ORs for birth weight and fetal growth are shown in Table 4. In a trend analysis for every 500-g of additional birth weight, the crude OR 1.12 (95% CI 1.00–1.24) and adjusted OR 1.02 (95% CI 0.90–1.16). For every 1 000-g of additional birth weight, the crude OR 1.25 (95% CI 1.00–1.55) and adjusted OR 1.04 (95% CI 0.82–1.34). Among the CNS tumors and non-embryonal CNS group, similar results were seen. For the miscellaneous group, a risk of 1.17 (95% CI 0.84–1.63) and 1.37 (95% CI 0.71–2.66) was observed for each 500-g and 1 000-g increase in weight at birth, respectively. We also tested if the association with birth weight was significantly different when the diagnosis was made in children before or after the age of 3 years. The category miscellaneous presented a significant 2-fold increased risk for every 500-g of additional birth weight (adjusted OR = 1.78; 95% CI 1.02–3.14) in children who were diagnosed after the age of 3 years. The risk association between pediatric tumors, fetal growth, and birth weight according to age strata is shown in Table 5. A 3-fold increased risk was observed for every 1000-g increment (adjusted OR=3.20; 95% CI 1.03–9.87).

DISCUSSION

Birth weight has been associated with childhood cancer risk. High birth weight has also been implicated as a risk factor for cancers diagnosed in adults including breast, lung, colorectal, and prostate cancers (19). Several papers report the relationship between high birth weight and the risk of leukemia (4). Several factors are related to birth weight including maternal diet, gestational diabetes, maternal age, air pollution, and cigarette smoking. Mean birth weight has increased in several developed countries related to changes in sociodemographic factors (20). Lower socioeconomic strata has been associated with lower birth weight more often than in the infants of mothers from higher social classes and has been considered a marker of social development. Therefore, low birth weight rates in Brazil are higher in more developed regions with higher HDI (South and Southeast), as seen in Table 1 and these rates may be more associated with the availability of perinatal care services than with social conditions (21). Older maternal age has also been observed in more developed areas and is associated with low birth weight (22). We confirmed that mean birth weight was lower in the South and Southeast regions of Brazil, and was related to older maternal age. Brazil has one of the most racially admixed populations worldwide. Preterm births and low birth weight were significantly higher among infants of African ancestry than those of European ancestry alone in Brazil (23). Among SINASC dataset, race was considered an adverse variable, with inconsistent and missing information (12). In our series, race was not related to birth weight.

Errors in the birth weight can occur in the neonatal registry, but data from SINASC showed that the intraclass correlation coefficient was 0.57, suggesting that it can be used to evaluate risk (24). Previous data for the variable birth weight in all Brazilian regions except Acre were considered excellent (12). Mean birth weights at most gestational ages in our series were similar to other figures recorded in the literature. However, a high frequency of SGA was seen among our cases and control groups (15.8%; 17.5% respectively vs. 8-11%) compared with those in the literature (25-28).

Several authors have suggested that birth weight for gestational age is an indicator of fetal growth and is a better predictor than birth weight *per se* for risk of several tumor types (4,5). Birth weight and birth weight for gestational age may share environmental as well as genetic determinants. Levels of hormones and other growth factors may play a role in the development of leukemia and CNS tumors (29). Wilms tumor is strongly correlated with overgrowth syndromes

such as Perlman, Simpson-Golabi-Behmel, and Beckwith-Wiedman syndrome, and has been associated with high birth weight independent of coexisting congenital abnormalities (7). In our series of 61 cases, we found no documented overgrowth syndromes and the risk was not related to birth weight.

High birth weight has been reported as risk factor for bone tumors (30). Among the 5 cases in our series, 3 had birth weights of more than 3 500 g. Carcinoma was not associated with high birth weight (31). Our non-specified group corresponded to 31 cases, and all possible diagnoses could be included. Among cases in the PBCR, a high incidence of non-specified tumors (median of 7 cases/million) has already been reported (32). Non-specified tumors are probably misclassified as uncertain diagnoses and may correspond to several histological subtypes. Unfortunately, our result of an increasing risk of these cancers with higher birth weight only suggests an increased risk of solid tumors.

In our series, we observed a small increment of 4% for every 1 000-g of additional birth weight for all tumors together. Among the CNS tumors and non-CNS embryonal tumors, no differences were seen. Because it is well known that hepatoblastoma, which was included in our group of non-CNS embryonal tumors, is associated with low birth weight, we excluded 6 cases; however, no difference was observed. However, for the group miscellaneous a risk of 1.37 (95% CI 0.71–2.66) was observed for each 1 000-g increase in birth weight. When data were stratified on the basis of age at diagnosis, birth weight was associated with the category miscellaneous, with a risk of 1.27 (95% CI 0.82–1.99) for each 1 000-g increment when the child reached an age of 3 or more years. Children aged less than 3 years at diagnosis with SGA had a 45% higher risk of CNS tumors, although the difference was not significant (OR=1.45; 95% CI 0.81–2.61). In a recent pooled analysis, higher birth weight was associated with non-leukemia cancer diagnosed at or after the age of 3 years (8). In another report, when disease was diagnosed before the age of 2 years, there was an increased risk for all tumors with higher birth weight (33).

In a nested case-control study from Brazilian hospital-based data, mean birth weight for cases was 3 320 g, which is slightly higher than in our cases (3 259 g). The major strength of this study is that we used population-based data rather than self-reported data after the knowledge of disease status; therefore, recall bias issues did not occur. Controls were chosen from the same birth certificate database as the cases; thus, selection and information bias are unlikely in this study. The SINASC database is recognized as being of good quality, with complete and consist

information (12). Unfortunately, we were able to assess only the regional SINASC from cities of the PBCR and we lost around one third of cases. Emigration data were not available. The PBCR has significantly improved the quality of its data in the past decade in middle income countries (34). The Brazilian Health Ministry has put forth several initiatives to improve the quality of information in cancer databases around the country. Evidence of the improvement can be observed through the International Agency of Research on Cancer assessment (35). Several limitations of our analysis should be underlined. Data on birth characteristics from the SINASC dataset have been available only since 2000. Therefore, selected cases were obtained in children born after 1999 and diagnosed from 2000-2010, making it possible to analyze only data from children aged from 0 to 10 years. Because of the size of the dataset, the low number of specific tumor types was impossible to analyze separately. Another limitation was that other possible confounders such as infectious diseases and environment exposures as maternal smoking were not available.

Maternal education was used as proxy for socioeconomic status although it may be not perfect; however there is no another adequate variable available.

CONCLUSIONS

In summary, our data suggest that increased birth weight is associated with development of childhood solid tumors, especially among the children more than 3 years in the miscellaneous category. Birth weight by gestational age was not associated. In our heterogeneous population, birth weight was a difficult variable to interpret. Birth weight according to ethnic, socioeconomic, and perinatal care differences is still challenging to analyze. Larger samples are necessary. However, the Brazilian Live birth information system cohort started only in 2000, and data from PBCR has updated information until 2010, so it will be possible to obtain larger samples in the near future.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to all of the coordinators of the PBCRs and SINASCs in Brazil that contributed the datasets that made this work possible. NPS has a scholarship from CAPES/MS. BDC has a scholar grant from CNPq 306291/2014-2.

Conflict of interest: All authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Anderson LM, Diwan BA, Fear NT, Roman E. Critical windows of exposure for children's health: cancer in human epidemiological studies and neoplasms in experimental animal models. *Environ Health Perspect.* 2000;108 Suppl 3:573-94.
2. Laurvick CL, Milne E, Blair E, de Klerk N, Charles AK, Bower C. Fetal growth and the risk of childhood non-CNS solid tumours in Western Australia. *Br J Cancer.* 2008;99(1):179-81.
3. O'Neill KA, Murphy MF, Bunch KJ, Puumala SE, Carozza SE, Chow EJ, et al. Infant birthweight and risk of childhood cancer: international population-based case control studies of 40 000 cases. *Int J Epidemiol.* 2015;44(1):153-68.
4. Milne E, Greenop KR, Metayer C, Schuz J, Petridou E, Pombo-de-Oliveira MS, et al. Fetal growth and childhood acute lymphoblastic leukemia: findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer.* 2013;133(12):2968-79.
5. Schuz J, Forman MR. Birthweight by gestational age and childhood cancer. *Cancer Causes Control.* 2007;18(6):655-63.
6. Harder T, Plagemann A, Harder A. Birth weight and risk of neuroblastoma: a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2010;39(3):746-56.
7. Chu A, Heck JE, Ribeiro KB, Brennan P, Boffetta P, Buffler P, et al. Wilms' tumour: a systematic review of risk factors and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010;24(5):449-69.
8. Paltiel O, Tikellis G, Linet M, Golding J, Lemeshow S, Phillips G, et al. Birthweight and Childhood Cancer: Preliminary Findings from the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C). *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2015.
9. Callan AC, Milne E. Involvement of the IGF system in fetal growth and childhood cancer: an overview of potential mechanisms. *Cancer Causes Control.* 2009;20(10):1783-98.
10. 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.
11. Silva AA, Ribeiro VS, Dorba AF, Jr., Coimbra LC, Silva RA. [Evaluation of data quality from the information system on live births in 1997-1998]. *Rev Saude Publica.* 2001;35(6):508-14.
12. Romero DE, Cunha CB. [Evaluation of quality of epidemiological and demographic variables in the Live Births Information System, 2002]. *Cad Saude Publica.* 2007;23(3):701-14.
13. Kramarova E, Stiller CA. The international classification of childhood cancer. *Int J Cancer.* 1996;68(6):759-65.
14. Borg A, Sariyar M. RecordLinkage: Record Linkage in R 2015 [Available from: <http://CRAN.R-project.org/package=RecordLinkage>].

15. Marcelino D. SoundexBR: Soundex (Phonetic) Algorithm For Brazilian Portuguese 2015 [Available from: <http://CRAN.R-project.org/package=soundexBR>].
16. Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies. III. Design options. *Am J Epidemiol.* 1992;135(9):1042-50.
17. Pedreira CE, Pinto FA, Pereira SP, Costa ES. Birth weight patterns by gestational age in Brazil. *An Acad Bras Cienc.* 2011;83(2):619-25.
18. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74.
19. Yang TO, Reeves GK, Green J, Beral V, Cairns BJ. Birth weight and adult cancer incidence: large prospective study and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2014;25(9):1836-43.
20. Kramer MS, Morin I, Yang H, Platt RW, Usher R, McNamara H, et al. Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants. *J Pediatr.* 2002;141(4):538-42.
21. Silva AA, Silva LM, Barbieri MA, Bettiol H, Carvalho LM, Ribeiro VS, et al. The epidemiologic paradox of low birth weight in Brazil. *Rev Saude Publica.* 2010;44(5):767-75.
22. da Silva CH, Hernandez AR, Agranonik M, Goldani MZ. Maternal age and low birth weight: a reinterpretation of their association under a demographic transition in southern Brazil. *Matern Child Health J.* 2013;17(3):539-44.
23. Nyarko KA, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Wehby GL. Explaining racial disparities in infant health in Brazil. *Am J Public Health.* 2013;103(9):1675-84.
24. Guimaraes PV, Coeli CM, Cardoso RC, Medronho Rde A, Fonseca SC, Pinheiro RS. Reliability of data from a very low birth weight population in the Live Birth Information System 2005-2006. *Rev Bras Epidemiol.* 2012;15(4):694-704.
25. Urquia ML, Alazraqui M, Spinelli HG, Frank JW. [Reference birthweights for the Argentine population by multiplicity of birth, sex, and gestational age]. *Rev Panam Salud Publica.* 2011;29(2):108-19.
26. Gonzalez RP, Gomez RM, Castro RS, Nien JK, Merino PO, Etchegaray AB, et al. [A national birth weight distribution curve according to gestational age in Chile from 1993 to 2000]. *Rev Med Chil.* 2004;132(10):1155-65.
27. Duryea EL, Hawkins JS, McIntire DD, Casey BM, Leveno KJ. A revised birth weight reference for the United States. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):16-22.
28. Rousseau T, Ferdynus C, Quantin C, Gouyon JB, Sagot P. [Liveborn birth-weight of single and uncomplicated pregnancies between 28 and 42 weeks of gestation from Burgundy perinatal network]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2008;37(6):589-96.
29. Rao G, Pedone CA, Del Valle L, Reiss K, Holland EC, Fults DW. Sonic hedgehog and insulin-like growth factor signaling synergize to induce medulloblastoma formation from nestin-expressing neural progenitors in mice. *Oncogene.* 2004;23(36):6156-62.

30. Mirabello L, Pfeiffer R, Murphy G, Daw NC, Patino-Garcia A, Troisi RJ, et al. Height at diagnosis and birth-weight as risk factors for osteosarcoma. *Cancer Causes Control*. 2011;22(6):899-908.
31. Johnson KJ, Carozza SE, Chow EJ, Fox EE, Horel S, McLaughlin CC, et al. Birth characteristics and childhood carcinomas. *Br J Cancer*. 2011;105(9):1396-401.
32. de Camargo B, de Oliveira Santos M, Rebelo MS, de Souza Reis R, Ferman S, Noronha CP, et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. *Int J Cancer*. 2010;126(3):715-20.
33. Yeazel MW, Ross JA, Buckley JD, Woods WG, Ruccione K, Robison LL. High birth weight and risk of specific childhood cancers: A report from the Children's Cancer Group. *Journal of Pediatrics*. 1997;131(5):671-7.
34. Magrath I, Steliarova-Foucher E, Epelman S, Ribeiro RC, Harif M, Li CK, et al. Paediatric cancer in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol*. 2013;14(3):e104-16.
35. Forman D, Bray F, Brewster D, Gombe-Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, et al. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X* Lyon: IARC; 2013. Available from: <http://ci5.iarc.fr>. Accessed 2015 July, 21.

TABLE 1. Childhood cancer incidence, mortality, birth weight and Human Develop Index according to Brazilian geographic regions.

Geographic Regions	AATR ^a	AAMR ^b	HDI ^c	Birth Weight (%)		
				< 2 500 g	2 500 – 4 000 g	> 4 000 g
North	105.95	45.57	0.690	7.6	86.4	5.7
Northeast	123.70	39.43	0.660	7.9	86.0	6.0
Middle West	157.93	43.31	0.732	8.3	87.1	4.5
Southeast	132.01	40.84	0.751	9.2	86.7	4.1
South	166.24	46.47	0.749	8.6	86.6	4.8

^a Median age-adjusted incidence rate of neoplasms per million children (0-14 years-old); ^b Age-adjusted mortality rate of neoplasms per million children (0-14 years-old); ^c Human Development Index.

Sources: Population-Based Cancer Registries: MI³/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística: MS/SVS/DASIS – Live Birth Information System – SINASC; MS/SVS/DASIS – Brazilian Health Mortality Information System – SIM (<http://www.datasus.gov.br>).

TABLE 2. Sociodemographic characteristics of childhood cancer patients and controls, Brazil, 2000-2010.

		Controls		Cases		CNS		Non-CNS embryonal tumors ^a		Miscellaneous ^a	
		n(%)		n(%)	p-value	n(%)	p-value	n(%)		n(%)	p-value
Gender	Male	798 (51.0)		230 (58.7)	0.007	80 (63.0)	0.012	126 (57.0)	0.097	24 (54.5)	0.645
	Female	766 (49.0)		162 (41.3)		47 (37.0)		95 (43.0)		20 (45.5)	
Race	White	734 (46.9)		173 (44.1)	0.153	56 (44.1)	0.179	103 (46.6)	0.486	14 (31.8)	0.137
	Non-White	729 (46.6)		201 (51.3)		67 (52.7)		108 (48.9)		26 (59.1)	
	missing	101 (6.5)		18 (4.6)		4 (3.1)		10 (4.5)		4 (9.1)	
Geographic region	North	204 (13.0)		49 (12.5)	0.999	16 (12.6)	0.955	25 (11.3)	0.862	8 (18.2)	0.593
	Northeast	506 (32.4)		127 (32.4)		37 (29.1)		77 (34.8)		13 (29.5)	
	South	348 (22.3)		87 (22.2)		30 (23.6)		47 (21.3)		10 (22.7)	
	Southeast	427 (27.3)		109 (27.8)		37 (29.1)		63 (28.5)		9 (20.5)	
	Midwest	79 (5.1)		20 (5.1)		7 (5.5)		9 (4.1)		4 (9.1)	
Birth order	First	540 (34.5)		148 (37.7)	0.272	44 (34.6)	0.971	85 (38.5)	0.331	19 (43.2)	0.433
	Two or higher	899 (57.5)		216 (55.1)		72 (56.7)		123 (55.7)		21 (47.7)	
	missing	125 (8.0)		28 (7.1)		11(8.7)		13 (5.9)		4 (9.1)	
Maternal age	<25 years	821 (52.5)		199 (50.8)	0.804	67 (52.8)	0.817	105 (47.5)	0.274	27 (61.4)	0.458
	25-35 years	635 (40.6)		166 (42.3)		50 (39.4)		103 (46.6)		13 (29.5)	
	>35 years	104 (6.7)		27 (6.9)		10 (7.9)		13 (5.9)		4 (9.1)	
	missing	4 (0.3)		-		-		-		-	
Maternal education	<3 years	238 (15.2)		41 (10.5)	0.002	10 (7.9)	0.002	23 (10.4)	0.129	8 (18.2)	0.836
	4-11 years	1 065 (68.1)		261 (66.6)		82 (64.6)		151 (68.3)		28 (63.6)	
	> 12 years	220 (14.1)		79 (20.1)		31 (24.4)		42 (19.0)		6 (13.6)	
	missing	41 (2.6)		11 (2.8)		4 (3.2)		5 (2.3)		2 (4.5)	
Gestational Age (Week)	<37 weeks	91 (5.8)		16 (4.1)	0.133	7 (5.5)	0.141	5 (2.3)	0.001	4 (9.1)	0.407
	37-41 weeks	1 453 (92.9)		374 (95.4)		119 (93.7)		215 (97.3)		40 (90.9)	
	>41 weeks	20 (1.3)		2 (0.5)		1 (0.8)		1 (0.5)		-	

Sources: prepared by authors from the study results; ^a See text definition.

TABLE 3. Perinatal and Demographic Variables according to Birth Weight of cases and controls in Brazil from 2000–2010.

		Controls				Cases			
		Birth weight (g)			p-value	Birth weight (g)			p-value
		<2 500	2 500–4 000	>4 000		<2 500	2 500–4 000	>4 000	
		n(%)	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	n(%)	
Gender	Female	57 (49.1)	694 (50.4)	15 (21.4)	<0.0001	7 (43.8)	150 (42.4)	5 (22.7)	0.189
	Male	59 (50.9)	684 (49.6)	55 (78.6)		9 (56.3)	204 (57.6)	17 (77.3)	
Race	White	50 (46.3)	646 (50.2)	38 (55.9)	0.464	10 (71.4)	156 (45.9)	7 (35.0)	0.101
	Non-White	58 (53.7)	641 (49.8)	30 (44.1)		4 (28.6)	184 (54.1)	13 (65.0)	
Geographic region	North	16 (13.8)	175 (12.7)	13 (18.6)	0.65	1 (6.3)	43 (12.1)	5 (22.7)	0.426
	Northeast	33 (28.4)	447 (32.4)	26 (37.1)		7 (43.8)	113 (31.9)	7 (31.8)	
	Southeast	36 (31.0)	376 (27.3)	15 (21.4)		4 (25.0)	101 (28.5)	4 (18.2)	
	South	27 (23.0)	307 (22.3)	14 (20.0)		4 (25.0)	77 (21.8)	6 (27.3)	
	Middle West	4 (3.4)	73 (5.3)	2 (2.9)		-	20 (5.6)	-	
Birth order	First	39 (36.1)	485 (38.3)	16 (24.6)	0.08	6 (37.5)	136 (41.3)	6 (31.6)	0.678
	Two or higher	69 (63.9)	781 (61.7)	49 (75.4)		10 (62.5)	193 (58.7)	13 (68.4)	
Maternal age	<25 years	58 (50.0)	734 (53.4)	29 (41.4)	0.033	8 (50.0)	179 (50.6)	12 (54.5)	0.489
	25–35 years	48 (41.4)	547 (39.8)	40 (57.1)		5 (31.3)	153 (43.2)	8 (36.4)	
	>35 years	10 (8.6)	93 (6.8)	1 (1.4)		3 (18.8)	22 (6.2)	2 (9.1)	
Maternal education	≤3 years	19 (17.0)	205 (15.3)	14 (20.6)	0.386	3 (18.8)	36 (10.4)	2 (10.5)	0.475
	4–11 years	72 (64.3)	946 (70.4)	47 (69.1)		12 (75.0)	237 (68.5)	12 (63.2)	
	>12 years	21 (18.8)	192 (14.3)	7 (10.3)		1 (6.3)	73 (21.1)	5 (26.3)	
Mode of delivery	Vaginal	67 (58.3)	828 (60.2)	26 (37.1)	0.001	10 (62.5)	172 (48.6)	8 (36.4)	0.279
	Cesarean	48 (41.7)	548 (39.8)	44 (62.9)		6 (37.5)	182 (51.4)	14 (63.6)	
Birth anomalies	no	111 (100)	1 311 (99.5)	69 (100)	0.663	15 (100)	336 (97.4)	20 (95.2)	0.576
	yes	-	6 (0.5)	-		-	9 (2.6)	1 (4.8)	
Prenatal visits	≤3	24 (21.4)	153 (11.2)	9 (13.0)	0.035	4 (26.7)	34 (9.8)	1 (4.8)	0.012
	4 a 6	35 (31.3)	471 (34.6)	22 (31.9)		8 (51.3)	106 (30.5)	4 (19.0)	
	≥7	53 (47.3)	737 (54.2)	38 (55.1)		3 (20.0)	208 (59.8)	16 (76.2)	

Missing variables: race (n=119); birth order (n=153); maternal age (n=1); maternal education (n=52); mode of delivery (n=3); birth anomalies (n=78); perinatal care (n=30).

Sources: prepared by authors from the study results.

TABLE 4 The risk association of pediatric tumors, fetal growth and birth weight, Brazil 2000-2010.

		Crude OR (95% CI)		Adjusted OR (95% CI)	
All Tumors (n = 392)	Birth Weight ^a		p-value		p-value
	per 500-g increased	1.12 (1.00-1.24)		1.02 (0.90-1.16)	
	per 1 000-g increased	1.25 (1.00-1.55)	0.048	1.04 (0.82-1.34)	0.098
	< 2 500 g	0.53 (0.31-0.91)	0.021	0.58 (0.31-1.07)	0.089
	2 500-4 000 g	1.00		1.00	
	> 4 000 g	1.22 (0.74-2.00)	0.857	0.93 (0.52-1.66)	0.539
Fetal Growth ^b	SGA ^a	0.89 (0.65-1.20)	0.457	0.99 (0.72-1.36)	0.467
	AGA ^a	1.00		1.00	
	LGA ^a	1.05 (0.64-1.73)	0.828	0.93 (0.53-1.63)	0.765
CNS (n = 127)	Birth Weight ^a				
	per 500-g increased	1.12 (0.94-1.34)		1.00 (0.82-1.22)	
	per 1 000-g increased	1.25 (0.88-1.79)	0.210	1.01 (0.68-1.50)	0.350
	< 2 500 g	0.63 (0.27-1.46)	0.273	0.56 (0.21-1.48)	0.263
	2 500-4 000 g	1.00		1.00	
	> 4 000 g	1.39 (0.65-2.96)	0.501	0.90 (0.34-2.34)	0.456
Fetal Growth ^b	SGA ^a	0.85 (0.51-1.41)	0.539	1.05 (0.62-1.77)	0.683
	AGA ^a	1.00		1.00	
	LGA ^a	1.41 (0.68-2.90)	0.346	1.15 (0.48-2.76)	0.403
Non-CNS embryonal tumors (n = 221)	Birth Weight ^a				
	per 500-g increased	1.11 (0.96-1.27)		1.00 (0.85-1.18)	
	per 1 000-g increased	1.22 (0.93-1.62)	0.090	1.01 (0.73-1.39)	0.345
	< 2 500 g	0.47 (0.22-0.97)	0.038	0.69 (0.30-1.53)	0.159
	2 500-4 000 g	1.00		1.00	
	> 4 000 g	1.07 (0.55-2.05)	0.659	0.89 (0.43-1.86)	0.486
Fetal Growth ^b	SGA ^a	0.91 (0.62-1.33)	0.645	0.97 (0.65-1.45)	0.735
	AGA ^a	1.00		1.00	
	LGA ^a	0.88 (0.45-1.74)	0.733	0.76 (0.35-1.62)	0.765
Miscellaneous (n = 44)	Birth Weight ^a				
	per 500-g increased	1.14 (0.85-1.53)		1.17 (0.84-1.63)	
	per 1 000-g increased	1.30 (0.72-2.34)	0.193	1.37 (0.71-2.66)	0.153
	< 2 500 g	0.60 (0.14-2.55)	0.489	0.36 (0.07-1.91)	0.439
	2 500-4 000 g	1.00		1.00	
	> 4 000 g	1.51 (0.45-5.02)	0.731	1.32 (0.30-5.84)	0.806
Fetal Growth ^b	SGA ^a	0.88 (0.39-2.02)	0.778	0.90 (0.36-2.22)	0.789
	AGA ^a	1.00		1.00	
	LGA ^a	0.88 (0.20-3.76)	0.883	1.21 (0.27-5.25)	0.867

CI, Confidence interval; OR, Odds ratio; SD, Standard deviation; ^aSee text definition; ^bAdjusted by maternal age at birth, mode of delivery, maternal education, birth order, geographic region, gestational age and sex. ^cAdjusted by maternal age at birth, mode of delivery, maternal education, birth order and geographic region.

Sources: prepared by authors from the study results.

TABLE 5. The risk association of pediatric tumors, fetal growth and birth weight according to age strata, Brazil 2000-2010.

Diagnosis	Diagnosed <3 years old				Diagnosed ≥3 years old			
	Crude OR (95% IC)	p-value	Adjusted OR (95% IC)	p-value	Crude OR (95% IC)	p-value	Adjusted OR (95% IC)	p-value
All Tumors								
Birth Weight^a								
per 500-g increased	1.09 (0.96-1.24)		1.01 (0.88-1.17)		1.17 (0.97-1.41)		1.12 (0.90-1.41)	
per 1 000-g increased	1.20 (0.93-1.53)	0.102	1.03 (0.77-1.36)	0.365	1.37 (0.93-2.00)	0.100	1.27 (0.82-1.99)	0.099
< 2 500 g	0.71 (0.40-1.24)	0.305	0.71 (0.37-1.37)	0.309	0.11 (0.01-0.82)	0.035	0.17 (0.02-1.32)	0.091
2 500-4 000 g	1.00		1.00		1.00		1.00	
> 4 000 g	1.18 (0.66-2.09)	0.215	0.85 (0.43-1.66)	0.338	1.32 (0.59-2.95)	0.298	1.16 (0.44-3.02)	0.729
Fetal Growth^b								
SGA [†]	1.00 (0.71-1.4)	0.398	1.14 (0.80-1.63)	0.419	0.62 (0.34-1.13)	0.098	0.67 (0.36-1.23)	0.309
AGA [*]	1.00		1.00		1.00		1.00	
LGA [*]	1.00 (0.55-1.8)	0.432	0.91 (0.47-1.76)	0.737	1.18 (0.53-2.63)	0.165	0.95 (0.37-2.45)	0.905
CNS								
Birth Weight^a								
per 500-g increased	1.11 (0.90-1.37)		1.00 (0.79-1.27)		1.13 (0.83-1.54)		1.00 (0.70-1.44)	
per 1 000-g increased	1.24 (0.81-1.89)	0.101	1.01 (0.63-1.60)	0.379	1.28 (0.69-2.38)	0.126	1.01 (0.49-2.09)	0.652
< 2 500 g	0.95 (0.40-2.22)	0.862	0.83 (0.30-2.33)	0.728	-	-	-	-
2 500-4 000 g	1.00		1.00		1.00		1.00	
> 4 000 g	1.57 (0.66-3.74)	0.301	1.07 (0.36-3.11)	0.875	1.03 (0.24-4.38)	0.689	0.43 (0.13-1.42)	0.932
Fetal Growth^b								
SGA [*]	1.11 (0.63-1.95)	0.295	1.45 (0.81-2.61)	0.242	0.38 (0.11-1.24)	0.097	0.48 (0.06-3.60)	0.194
AGA [*]	1.00		1.00		1.00		1.00	
LGA [*]	1.70 (0.75-3.83)	0.297	1.61 (0.61-4.22)	0.350	0.88 (0.20-3.76)	0.297	0.56 (0.07-4.27)	0.467
Non-CNS embryonal tumors								
Birth Weight^a								
per 500-g increased	1.12 (0.95-1.31)		1.02 (0.85-1.23)		1.07 (0.83-1.39)		1.09 (0.80-1.47)	
per 1 000-g increased	1.24 (0.91-1.71)	0.189	1.05 (0.73-1.52)	0.354	1.16 (0.69-1.95)	0.155	1.18 (0.64-2.16)	0.161
< 2 500 g	0.90 (0.58-1.39)	0.456	0.73 (0.30-1.76)	0.479	0.23 (0.03-1.73)	0.155	0.47 (0.06-3.56)	0.468
2 500-4 000 g	1.00		1.00		1.00		1.00	
> 4 000 g	0.70 (0.30-1.64)	0.492	0.73 (0.30-1.74)	0.270	1.57 (0.55-4.48)	0.576	1.50 (0.43-5.22)	0.602

TABLE 5 Cont.

Fetal Growth ^b									
SGA*	0.54 (0.25-1.19)	0.315	0.97 (0.61-1.54)	0.856	0.95 (0.45-1.97)	0.864	0.95 (0.45-2.01)	0.880	
AGA*	1.00		1.00		1.00		1.00		
LGA*	0.90 (0.40-2.00)	0.354	0.60 (0.23-1.54)	0.269	1.48 (0.51-4.23)	0.658	1.30 (0.38-4.37)	0.707	
Miscellaneous									
Birth Weight ^a									
per 500-g increased	0.91 (0.64-1.30)		0.91 (0.61-1.35)		1.67 (1.03-2.69)		1.78 (1.02-3.14)		
per 1 000-g increased	0.83 (0.41-1.69)	0.617	0.83 (0.38-1.83)	0.655	2.79 (1.07-7.29)	0.036	3.20 (1.03-9.87)	0.043	
< 2 500 g	1.03 (0.24-4.43)	0.689	0.45 (0.07-2.69)	0.381	-		-		-
2 500-4 000 g	1.00		1.00		1.00		1.00		
> 4 000 g	1.71 (0.39-7.40)	0.650	0.95 (0.11-7.76)	0.864	1.23 (0.16-9.41)	0.891	1.71 (0.21-13.70)	0.748	
Fetal Growth ^b									
SGA*	1.33 (0.53-3.35)	0.565	1.39 (0.49-3.91)	0.630	0.29 (0.03-2.25)	0.315	0.33 (0.04-2.56)	0.321	
AGA*	1.00		1.00		1.00		1.00		
LGA*	0.77 (0.10-5.86)	0.698	1.06 (0.13-8.46)	0.931	1.03 (0.13-7.95)	0.929	1.21 (0.15-9.62)	0.890	

CI, Confidence interval; OR, Odds ratio; SD, Standard deviation; *See text definition; ^aAdjusted by maternal age at birth, mode of delivery, maternal education, birth order, geographic region, gestational age and sex; ^bAdjusted by maternal age at birth, mode of delivery, maternal education, birth order, geographic region.

Sources: prepared by authors from the study results.

8.4 Apêndice 4

Manuscrito em fase de submissão para a revista *Plos One* intitulado: *Maternal and Birth Characteristics and Childhood Embryonal Solid Tumors: A Population-based Report from Brazil*.

**Maternal and Birth Characteristics and Childhood Embryonal Solid Tumors: A
Population-based Report from Brazil**

Neimar de Paula Silva^{a,c}, Rejane Souza Reis^b, Rafael Garcia Cunha^b, Júlio Fernando Pinto
Oliveira^b, Maria S. Pombo-de-Oliveira^c, Marcell de Oliveira Santos^b, Beatriz de Camargo^c

a- Post -graduated student, Instituto Nacional de Cancer, Rio de Janeiro, RJ, Brazil b- Divisão de
Vigilância e Análise de Situação Coordenação de Prevenção e Vigilância, Instituto Nacional do
Câncer, Rio de Janeiro, Brazil; c- Pediatric Hematology and Oncology Program, Research
Center, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brazil; Rua André Cavalcanti, 37, Rio de
Janeiro, Brazil

Address reprints request:

Beatriz de Camargo, MD, PhD,
Pediatric Hematology Oncology Programa, Research Center,
Instituto Nacional de Cancer
Rua André Cavalcanti, 37, Rio de Janeiro, RJ.

email: bdecamar@terra.com.br

25 **ABSTRACT**

26 Background: Several maternal and birth characteristics have been reported to be associated with
27 an increased risk of many childhood cancers. Our goal was to evaluate the risk of childhood
28 embryonal solid tumors in relation to pre- and perinatal characteristics.
29 Methods: A case-cohort study was performed using two population-based datasets, which were
30 linked through R software. Tumors were classified as central nervous system (CNS) or non-
31 CNS-embryonal (retinoblastoma, neuroblastoma, renal tumors, germ cell tumors,
32 hepatoblastoma and soft tissue sarcoma). Children aged <6 years were selected. Adjustments
33 were made for potential confounders. Odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) were
34 computed by unconditional logistic regression analysis using SPSS.
35 Results: Males, high maternal education level, and birth anomalies were independent risk factors.
36 Among children diagnosed after age 24 months, cesarean section (CS) was a significant risk
37 factor. Five-minute Apgar ≤ 8 was an independent risk factor for renal tumors. A decreasing risk
38 with increasing birth order (BO) was observed for all tumor types except for retinoblastoma.
39 Among children with neuroblastoma, the risk decreased with increasing BO (OR=0.82 (95% CI
40 0.67–1.01)). Children delivered by CS had a marginally significantly increased OR for all tumors
41 except retinoblastoma. High maternal education level showed a significant increase in the odds
42 for all tumors together, CNS tumors, and neuroblastoma.
43 Conclusion: This evidence suggests that male gender, high maternal education level, and birth
44 anomalies are risk factors for childhood tumors irrespective of the age at diagnosis. Cesarean
45 section, birth order, and 5-minute Apgar score were risk factors for some tumor subtypes.
46
47 **Keywords:** childhood, neoplasms, birth order, cesarean section, maternal age, maternal
48 education, Apgar score, birth defects, registries, Brazil.

49 **INTRODUCTION**

50 Childhood embryonal solid tumors occur more frequently at younger ages suggesting that
51 antenatal, perinatal, and early postnatal exposures may play a part in its pathogenesis (1, 2). Most
52 childhood cancers occur sporadically and etiological evidence for causes is poor. Hereditary or
53 familial factors are evident in 10% of cases (3). Several maternal and birth characteristics are
54 reported to be associated with an increased risk of many childhood cancers. Birth order, maternal
55 age, mode of delivery, Apgar score, and congenital anomalies are described as risk factors for
56 some solid tumors (2, 4-9). Associations between congenital anomalies and embryonal tumors
57 are well established (2, 9). Risk associations were found between birthweight and several
58 childhood cancers, and described with greater certainty in leukemia and renal tumors (10). Birth
59 characteristics probably represent interactions between genetic susceptibility and perinatal
60 environmental causes (2). Several case-control studies have been published, but the rarity of
61 childhood cancers makes it difficult to identify potential etiologic clues.

62 We conducted a population-based study in Brazil to investigate the association between
63 maternal, perinatal, and birth characteristics and childhood embryonal solid tumors.

64

65 MATERIALS AND METHODS

66 Study Design and Population

67 A case-cohort study was performed by selecting cases and controls within the same total
68 population at baseline. Data were obtained from the Live Birth Information System (SINASC)
69 from 14 cities with Population-Based Cancer Registries (PBCR). The quality of the Brazilian
70 population-based registries has improved and is considered good (11-15). Cases among children
71 with solid tumors born after 1999 and diagnosed between 2000 and 2010 were selected (n=566).
72 Both datasets were linked through probabilistic data linkage using RStudio software (16, 17);
73 and 395 (70%) of the initially identified were successfully matched to their birth records. Full
74 details are described elsewhere (18). To analyze risk factors, we further selected children aged
75 <6 years who were diagnosed with embryonal tumors. We classified tumors as central nervous
76 system (CNS) (n=119) or non-CNS embryonal (retinoblastoma, n=28; neuroblastoma, n=64;
77 renal tumors, n=62; germ cell tumors, n=32; hepatoblastoma, n=6 ; or soft tissue sarcoma, n=29)
78 tumors. Four controls per case were chosen by systematic random sampling (n=1580) from the
79 SINASC data source, and were ordered by birth year and gender for all solid tumors including
80 children aged >5 years (18). For these analyses, the same control group (n=1580) and 340 cases
81 were selected. Variables evaluated included gender, 5-minute Apgar score, mode of delivery,
82 congenital anomalies, birth order, birth weight, maternal age at child's birth, and maternal
83 education.

84 Statistical Analysis

85 Odds ratios (OR) and 95 percent confidence intervals (CIs) were computed by unconditional
86 logistic regression analysis using SPSS version 21.0. The analysis of both all tumors and for each

87 specific tumor group always included the total control group for comparison. Apgar score was
88 categorized into three levels (0–5, 6–8, 9–10) and in two levels (<8 versus ≥ 8) (19).

89 Separate analysis were conducted for age at diagnosis (≤ 24 months or >24 months) and
90 for tumor subtype (CNS or non-CNS embryonal tumors). All variables were included in a
91 logistic regression model and adjustments were made using only variables with p values ≤ 0.20 .

92 All data were kept strictly confidential, ensuring anonymity.

93 The study was approved by the Research Ethical Committee of Instituto Nacional de
94 Cancer (INCA) ref: 13596513.7.0000.5274.

95

96 **RESULTS**

97 Maternal and perinatal characteristics of the controls and cases are presented in Table 1. The
98 presence of birth anomalies was detected in 7 cases and 6 controls. Birth anomalies were
99 classified as described in the International Classification of Diseases tenth revision (ICD-10).
100 Among the 7 cases birth anomalies were described as unspecified congenital anomaly of the foot
101 (n=1), Down syndrome (n=1), macrocephaly (n=1), unspecified syndrome (n=1), spina bifida
102 (n=1), unspecified brain abnormality (n=1), and congenital anomaly of the male genital tract
103 (n=1).

104 Table 2 shows the crude and adjusted ORs and 95% CIs between all tumors and
105 sociodemographic and maternal pre- and perinatal variables. Male sex, high maternal education
106 level, and birth anomalies were independent risk factors. Continuous maternal age (per 5 years
107 increased) shown a modest association with all embryonal tumors together, despite not
108 significant. As shown in Fig. 1A, an Apgar score <9 was an independent risk factor for renal
109 tumors (OR=2.17 (95% CI 1.08–4.35)). A decreasing risk with increasing birth order was
110 observed for all tumor types except retinoblastoma. Among children with CNS tumors,
111 neuroblastoma and renal tumors there were a decreased risk with increasing birth order
112 (OR=0.90 (95% CI 0.78–1.04)); (OR=0.82 (95% CI 0.67–1.01)); (OR=0.89 (95% CI 0.73–
113 1.08)), respectively (Fig. 1B). Delivery by cesarean section showed a marginally significantly
114 increased OR for all tumors except retinoblastoma. Among children with CNS tumors,
115 neuroblastoma and renal tumors there were a increased risk with delivery by cesarean section
116 (OR=1.37 (95% CI 0.91–2.07)); (OR=1.42 (95% CI 0.82–2.43)); (OR=1.44 (95% CI 0.83–
117 2.48)), respectively (Fig. 1C). Maternal education level higher or equal to 12 years showed a

118 significant increase in the odds for all tumors together, as well as for the group of CNS tumors
119 (OR=3.28 (95% CI 1.51–7.13)) and for neuroblastoma (OR=2.91 (95% CI 1.11–7.61)) (Fig. 1D).

120 When we stratified according to age at diagnosis (≤ 24 months versus >24 months) higher
121 maternal education level (≥ 12 years) and birth anomalies continued to be an independent risk
122 factors among children aged younger than 25 months. Among children diagnosed after 24
123 months of age, delivery by cesarean section was a significant risk factor (Table 3). Five-minute
124 Apgar score was analyzed according to age at diagnosis (<6 months or ≥ 6 months) and a score
125 <9 had a 2-fold risk in children aged <6 months, despite not significant (Table 4).

126

127 **DISCUSSION**

128 Childhood embryonal tumors are frequently diagnosed before children reach the age of 5 years
129 indicating that there are factors involved in utero or during early postnatal life. We selected
130 children from two good quality Brazilian population-based datasets (11-15).

131 The sample size among specific cancer types became small and our results were limited.
132 Pediatric cancers comprise a heterogeneous group and it is unclear whether subgroups should be
133 analyzed together. Causal associations with childhood cancer have begun to be documented (2).
134 We found an increased risk of childhood cancer among cases with congenital anomalies and high
135 maternal education levels.

136 Maternal education has been used a proxy for socioeconomic status, though it is not
137 perfect. It is a variable with good completeness in the SINASC dataset (20). In our series, higher
138 education level (≥ 12 years of education) was 14.0% in the control group versus 20.3% in the
139 case group. Higher education level was an independent risk factor for all tumors together, as well
140 as among CNS tumors and neuroblastoma. We believe that this result is reliable because this was
141 the highest category, avoiding bias. Maternal education level can be associated with different
142 environment and family factors that can influence the development of childhood cancer (21).

143 One of the strongest risk factors for childhood cancer is being born with a congenital
144 anomaly. Carcinogenesis and congenital anomalies may have a common basis in some pediatric
145 cancers (6, 9, 22-24). Among our sample, 13 cases/controls had a congenital anomaly noted at
146 birth. The field for recording birth defects at SINASC is composed of an open-ended question
147 and a field for the description of the birth defect is coded according to the ICD-10. We observed
148 a high ICD-10 'not otherwise specified' among our reported cases, not allowing for more
149 information. In an evaluation of data from SINASC in a hospital in the city of Campinas (São

150 Paulo State), a 46.8% under reporting of all birth defects was observed, indicating that the
151 SINASC database needs improvement to collect information on the prevalence of birth defects
152 (25). Down syndrome is a well-established risk factor for infant leukemia whereas the
153 association with solid tumors is uncommon. (26, 27). In our series, a case with macrocephaly had
154 a CNS tumor, which may be a reverse causation (28). Five cases with germ cell tumors (n=32)
155 was described with birth anomalies as unspecified brain abnormality, spina bifida, congenital
156 anomaly of the male genital tract, unspecified syndrome and Down syndrome. Spina bifida was
157 more common in children with cancer than among population-based controls (22). Among solid
158 tumors associated with Down syndrome germ cell tumors are the most described (29, 30). One
159 case with renal tumor had an unspecified congenital anomaly of the foot. Hemihypertrophy is
160 part of several syndromes associated with embryonal tumors (31). The unspecified congenital
161 anomaly of the foot could be a signal of these syndromes.

162 The association between cesarean section and childhood cancer is inconsistent (8).
163 Cesarean section presented a slightly significant risk only among children diagnosed after 24
164 months of age. Some studies suggest a higher risk of neuroblastoma and leukemia (5, 32). We do
165 not have the information on elective or emergency cesarean delivery at SINASC, and this may be
166 an important factor involved in the mechanism of the association (32). Our data should be treated
167 with caution given that Brazil has one of the highest rates of cesarean deliveries, especially in the
168 South and Southeast regions, and these rates may be associated with the availability of perinatal
169 care services (33). Among children diagnosed after 24 months of age, cesarean section was
170 associated with an increased risk of around 50% (OR=1.47 (95% CI 1.04–2.07)). Children with
171 neuroblastoma showed a strong association with cesarean section, despite the association not
172 being significant. Among Brazilian incidence rates, a high incidence of neuroblastoma has been

described in the South region. The high incidence of neuroblastoma was correlated with socioeconomic status (34). The South and Southeast regions of Brazil have the highest Human Development Index among the different regions (35). Maternal education was used as a proxy of socioeconomic status and was also a high risk factor for neuroblastoma.

Bilateral and unilateral retinoblastoma were analyzed together. Bilateral retinoblastoma varies little worldwide, whereas unilateral retinoblastoma has a higher incidence in many developing countries suggesting environmental exposure contributing to its causation. (36, 37). Unfortunately, in our PBCR we do not have the information on laterality. The risk of retinoblastoma was protected by caesarean section, despite not significant. The presence of Human Papilloma Virus (HPV) has been described in retinoblastoma tumors (38) and maternal transfer could be a possible route of transmission (39). Children born by cesarean section could be protected from HPV infection.

Birth order may be a marker of different hormonal exposures to the fetus, and higher birth order children may present with higher levels of microchimerism (40). Moreover, birth order has been used as a proxy for postnatal infectious exposures (4). Birth order was calculated from the number of previous pregnancies, counting both living and dead children plus one; however, this may affect the accuracy of birth order data. We observed a slightly protective correlation with increased birth order, which was non-significant in all tumors except for retinoblastoma which could be lack of genetic counseling. The risk of bilateral retinoblastoma has been described as decreasing with increasing birth order (4).

Different biologic pathways may be responsible for the association between Apgar score and childhood cancer. The 5-min Apgar score is a predictor of neonatal mortality and neurologic outcomes. A low Apgar score is a marker of suboptimal fetal environment and may be associated

196 with compromised immune responses against tumors (41, 42). Among our cases, a low 5-minute
197 Apgar score on overall cancer risk was strongest for cancers diagnosed before 6 months of age as
198 others have described (7). The 5-minute Apgar score <9 was an independent risk factor for renal
199 tumors. The association between 1-minute Apgar score and Wilms' tumor has been described in
200 some studies (43, 44), and the 5-minute Apgar score has only been associated with Wilms' tumor
201 in Nordic countries (7, 45).

202 Birth weight has been documented as a risk factor for several tumor types, including
203 tumors occurring in adults (46). Our data has been described elsewhere and suggests that
204 increased birth weight was associated with childhood solid tumor development (18), which was
205 used for adjustments.

206 Chromosome-number abnormalities have been associated with altered recombination and
207 increased maternal age. The most important factor linked to chromosomal aneuploidy in women
208 is advancing maternal age. It is well established that chromosome-number abnormalities in
209 offspring occur more frequently as maternal age advances (47). In our series, maternal age was a
210 modest risk factor for the development of embryonal tumors, despite not significant.

211 This study has the advantage of population-based birth and cancer registries from Brazil.
212 No single cancer registry exists countrywide. People who moved from their city of birth to
213 another city either those that were not born in there city which developed cancer would not have
214 been identified in the study. This is one of our greatest limitations as has been described by
215 others (24, 48). We lost around 30% of cases identified in PBCR. Brazil has a continental
216 dimension and around 35% of population lives out of birth city (49). This effect in which may
217 bias our data is difficult to evaluate, but we believe that the migration occurs equally between
218 cases and controls. The quality of the data in the PBCR database has significantly improved,

219 which can be observed through the International Agency of Research on Cancer assessment (13).
220 The SINASC database is recognized as having good to excellent completeness, with consistent
221 information (15, 20). Another limitation is the lack information on risk factors after birth. In
222 conclusion, even if based on a small sample size and different tumor types, some elevated risks
223 seem to be consistent.
224

225 **DECLARATION OF INTEREST**

226 The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and
227 writing of the paper.

228

229 **ACKNOWLEDGEMENTS**

230 The authors are grateful to all of the coordinators of the PBCRs and SINASCs in Brazil who
231 contributed the datasets that made this work possible. NPS has a scholarship from CAPES/MS.
232 BDC has a scholar grant from CNPq 306291/2014-2.

233

234 **REFERENCES**

235

- 236 1. Autrup H. Transplacental transfer of genotoxins and transplacental carcinogenesis.
237 Environ Health Perspect. 1993 Jul;101 Suppl 2:33-8. Epub 1993/07/01. PMID: 8243402.
238 PMCID: PMC1519962.
- 239 2. Spector LG, Pankratz N, Marcotte EL. Genetic and nongenetic risk factors for childhood
240 cancer. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Feb;62(1):11-25. Epub 2014/12/02. PMID:
241 25435109. PMCID: PMC4384439.
- 242 3. Saletta F, Dalla Pozza L, Byrne JA. Genetic causes of cancer predisposition in children
243 and adolescents. *Transl Pediatr*. 2015 Apr;4(2):67-75. Epub 2016/02/03. PMID:
244 26835363. PMCID: PMC4729088.
- 245 4. Von Behren J, Spector LG, Mueller BA, Carozza SE, Chow EJ, Fox EE, et al. Birth order
246 and risk of childhood cancer: a pooled analysis from five US States. *Int J Cancer*. 2011
247 Jun 1;128(11):2709-16. Epub 2010/08/18. PMID: 20715170. PMCID: 3008504.
- 248 5. Urayama KY, Von Behren J, Reynolds P. Birth characteristics and risk of neuroblastoma
249 in young children. *Am J Epidemiol*. 2007 Mar 1;165(5):486-95. Epub 2006/12/14.
250 PMID: 17164463.
- 251 6. Fisher PG, Reynolds P, Von Behren J, Carmichael SL, Rasmussen SA, Shaw GM.
252 Cancer in children with nonchromosomal birth defects. *J Pediatr*. 2012 Jun;160(6):978-
253 83. Epub 2012/01/17. PMID: 22244463. PMCID: PMC4490790.
- 254 7. Li J, Cnattingus S, Gissler M, Vestergaard M, Obel C, Ahrensberg J, et al. The 5-minute
255 Apgar score as a predictor of childhood cancer: a population-based cohort study in five
256 million children. *BMJ Open*. 2012;2(4). Epub 2012/08/10. PMID: 22874628. PMCID:
257 PMC3425910.

- 258 8. Momen NC, Olsen J, Gissler M, Cnattingius S, Li J. Delivery by caesarean section and
259 childhood cancer: a nationwide follow-up study in three countries. *Bjog*. 2014
260 Oct;121(11):1343-50. Epub 2014/02/14. PMID: 24521532.
- 261 9. Dawson S, Charles AK, Bower C, de Klerk NH, Milne E. Risk of cancer among children
262 with birth defects: a novel approach. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015
263 Apr;103(4):284-91. PMID: 25808250.
- 264 10. O'Neill KA, Murphy MF, Bunch KJ, Puumala SE, Carozza SE, Chow EJ, et al. Infant
265 birthweight and risk of childhood cancer: international population-based case control
266 studies of 40 000 cases. *Int J Epidemiol*. 2015 Feb;44(1):153-68. Epub 2015/01/30.
267 PMID: 25626438.
- 268 11. Ferreira JS, Vilela MB, Aragao PS, Oliveira RA, Tine RF. [Evaluation of the quality of
269 information: linkage between SIM and SINASC in Jaboatao dos Guararapes,
270 Pernambuco State]. *Cien Saude Colet*. 2011;16 Suppl 1:1241-6. Epub 2011/04/30.
271 PMID: 21503472. Portuguese.
- 272 12. Guerra FA, Llerena JC, Jr., Gama SG, Cunha CB, Theme Filha MM. [Birth defects in
273 Rio de Janeiro, Brazil: an evaluation through birth certificates (2000-2004)]. *Cad Saude
274 Publica*. 2008 Jan;24(1):140-9. Epub 2008/01/23. PMID: 18209842. Portuguese.
- 275 13. Forman D, Bray F, Brewster D, Gombe-Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, et al. Cancer
276 Incidence in Five Continents, Vol. X Lyon: IARC; 2013. Available from:
277 <http://ci5.iarc.fr>.
- 278 14. The Cancer Atlas. Geórgia, Atlanta: American Cancer Society; 2014. Available from:
279 <http://canceratlas.cancer.org/>.
- 280 15. Frias PG, Szwarcwald CL, Lira PI. [Evaluation of information systems on live births and
281 mortality in Brazil in the 2000s]. *Cad Saude Publica*. 2014 Oct;30(10):2068-280. Epub
282 2014/11/13. PMID: 25388310. Portuguese.
- 283 16. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing Vienna,
284 Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2014. Available from: [http://www.R-
285 project.org/](http://www.R-project.org/).
- 286 17. Borg A, Sariyar M. RecordLinkage: Record Linkage in R 2015. Available from:
287 <http://CRAN.R-project.org/package=RecordLinkage>.
- 288 18. De Paula Silva N, Reis RS, Cunha RG, et al. Birth Weight and Risk of Childhood Solid
289 Tumors in Brazil: a Record Linkage Between Population-Based Datasets. *Pan American
290 Journal Of Public Health*. 2016; In press.
- 291 19. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res
292 Anesth Analg*. 1953 Jul-Aug;32(4):260-7. Epub 1953/07/01. PMID: 13083014.
- 293 20. Romero DE, Cunha CB. [Evaluation of quality of epidemiological and demographic
294 variables in the Live Births Information System, 2002]. *Cad Saude Publica*. 2007
295 Mar;23(3):701-14. Epub 2007/03/06. PMID: 17334583. Portuguese.
- 296 21. Adam M, Kuehni CE, Spoerri A, Schmidlin K, Gumy-Pause F, Brazzola P, et al.
297 Socioeconomic Status and Childhood Leukemia Incidence in Switzerland. *Front Oncol*.
298 2015;5:139. Epub 2015/07/16. PMID: 26175964. PMCID: PMC4485172.

- 299 22. Narod SA, Hawkins MM, Robertson CM, Stiller CA. Congenital anomalies and
300 childhood cancer in Great Britain. *Am J Hum Genet.* 1997 Mar;60(3):474-85. Epub
301 1997/03/01. PMID: 9042906. PMCID: PMC1712528.
- 302 23. Partap S, MacLean J, Von Behren J, Reynolds P, Fisher PG. Birth anomalies and
303 obstetric history as risks for childhood tumors of the central nervous system. *Pediatrics.*
304 2011 Sep;128(3):e652-7. Epub 2011/08/10. PMID: 21824884. PMCID: PMC3164097.
- 305 24. Botto LD, Flood T, Little J, Fluchel MN, Krikov S, Feldkamp ML, et al. Cancer risk in
306 children and adolescents with birth defects: a population-based cohort study. *PLoS One.*
307 2013;8(7):e69077. Epub 2013/07/23. PMID: 23874873. PMCID: PMC3714243.
- 308 25. Luquetti DV, Koifman RJ. Quality of reporting on birth defects in birth certificates: case
309 study from a Brazilian reference hospital. *Cad Saude Publica.* 2009 Aug;25(8):1721-31.
310 Epub 2009/08/04. PMID: 19649413. Portuguese.
- 311 26. Hitzler JK, Zipursky A. Origins of leukaemia in children with Down syndrome. *Nat Rev*
312 *Cancer.* 2005 Jan;5(1):11-20. Epub 2005/01/05. PMID: 15630411.
- 313 27. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in
314 individuals with Down's syndrome. *Lancet.* 2000 Jan 15;355(9199):165-9. Epub
315 2000/02/16. PMID: 10675114.
- 316 28. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood
317 CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 8. England2007. p.
318 685-95.
- 319 29. Hasle H. Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *Lancet*
320 *Oncol.* 2001 Jul;2(7):429-36. Epub 2002/03/22. PMID: 11905737.
- 321 30. Kobayashi T, Sakemi Y, Yamashita H. Increased incidence of retroperitoneal teratomas
322 and decreased incidence of sacrococcygeal teratomas in infants with Down syndrome.
323 *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Feb;61(2):363-5. Epub 2013/08/02. PMID: 23904199.
- 324 31. Clericuzio CL. Recognition and management of childhood cancer syndromes: a systems
325 approach. *Am J Med Genet.* 1999 Jun 25;89(2):81-90. Epub 1999/11/24. PMID:
326 10559762.
- 327 32. Francis SS, Selvin S, Metayer C, Wallace AD, Crouse V, Moore TB, et al. Mode of
328 delivery and risk of childhood leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014
329 May;23(5):876-81. Epub 2014/03/13. PMID: 24618997.
- 330 33. Gomes UA, Silva AA, Bettiol H, Barbieri MA. Risk factors for the increasing caesarean
331 section rate in Southeast Brazil: a comparison of two birth cohorts, 1978-1979 and 1994.
332 *Int J Epidemiol.* 1999 Aug;28(4):687-94. Epub 1999/09/10. PMID: 10480697.
- 333 34. de Camargo B, de Oliveira Ferreira JM, de Souza Reis R, Ferman S, de Oliveira Santos
334 M, Pombo-de-Oliveira MS. Socioeconomic status and the incidence of non-central
335 nervous system childhood embryonic tumours in Brazil. *BMC Cancer.* 2011;11:160.
336 Epub 2011/05/07. PMID: 21545722. PMCID: Pmc3112157.
- 337 35. Atlas of Human Development, Brazil. 2013. Available from:
338 <<http://www.atlasbrasil.org.br/2013/>>. Accessed January, 30, 2016.

- 339 36. Agboola AO, Adekanmbi FA, Musa AA, Sotimehin AS, Deji-Agboola AM, Shonubi
340 AM, et al. Pattern of childhood malignant tumours in a teaching hospital in south-western
341 Nigeria. *Med J Aust*. 2009 Jan 5;190(1):12-4. Epub 2009/01/06. PMID: 19120001.
- 342 37. Leal-Leal C, Flores-Rojo M, Medina-Sanson A, Cerecedo-Diaz F, Sanchez-Felix S,
343 Gonzalez-Ramella O, et al. A multicentre report from the Mexican Retinoblastoma
344 Group. *Br J Ophthalmol*. 2004 Aug;88(8):1074-7. Epub 2004/07/20. PMID: 15258028.
345 PMCID: PMC1772266.
- 346 38. Orjuela M, Castaneda VP, Ridaura C, Lecona E, Leal C, Abramson DH, et al. Presence
347 of human papilloma virus in tumor tissue from children with retinoblastoma: an
348 alternative mechanism for tumor development. *Clin Cancer Res*. 2000 Oct;6(10):4010-6.
349 Epub 2000/10/29. PMID: 11051250.
- 350 39. Bhuvanewari A, Pallavi VR, Jayshree RS, Kumar RV. Maternal transmission of human
351 papillomavirus in retinoblastoma: A possible route of transfer. *Indian J Med Paediatr*
352 *Oncol*. 2012 Oct;33(4):210-5. Epub 2013/04/13. PMID: 23580821. PMCID:
353 PMC3618642.
- 354 40. Adams KM, Nelson JL. Microchimerism: an investigative frontier in autoimmunity and
355 transplantation. *Jama*. 2004 Mar 3;291(9):1127-31. Epub 2004/03/05. PMID: 14996783.
- 356 41. Gilstrap LC, 3rd, Hauth JC, Hankins GD, Beck AW. Second-stage fetal heart rate
357 abnormalities and type of neonatal acidemia. *Obstet Gynecol*. 1987 Aug;70(2):191-5.
358 Epub 1987/08/01. PMID: 3601281.
- 359 42. Ekblom A. The developmental environment and the early origins of cancer. In: Gluckman
360 P, Hanson M. eds. *Developmental origins of health and disease*. Cambridge: Cambridge
361 University Press, 2006:415–25.
- 362 43. Puumala SE, Soler JT, Johnson KJ, Spector LG. Birth characteristics and Wilms tumor in
363 Minnesota. *Int J Cancer*. 2008 Mar 15;122(6):1368-73. Epub 2007/11/23. PMID:
364 18033684.
- 365 44. Chu A, Heck JE, Ribeiro KB, Brennan P, Boffetta P, Buffler P, et al. Wilms' tumour: a
366 systematic review of risk factors and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2010
367 Sep;24(5):449-69. Epub 2010/07/31. PMID: 20670226.
- 368 45. Schuz J, Schmidt LS, Kogner P, Lahteenmaki PM, Pal N, Stokland T, et al. Birth
369 characteristics and Wilms tumors in children in the Nordic countries: a register-based
370 case-control study. *Int J Cancer*. 2011 May 1;128(9):2166-73. Epub 2010/07/08. PMID:
371 20607831.
- 372 46. Spracklen CN, Wallace RB, Sealy-Jefferson S, Robinson JG, Freudenheim JL, Wellons
373 MF, et al. Birth weight and subsequent risk of cancer. *Cancer Epidemiol*. 2014
374 Oct;38(5):538-43. Epub 2014/08/07. PMID: 25096278. PMCID: 4188724.
- 375 47. Johnson KJ, Carozza SE, Chow EJ, Fox EE, Horel S, McLaughlin CC, et al. Parental age
376 and risk of childhood cancer: a pooled analysis. *Epidemiology*. 2009 Jul;20(4):475-83.
377 Epub 2009/04/18. PMID: 19373093. PMCID: PMC2738598.
- 378 48. Barahmani N, Dorak MT, Forman MR, Sprehe MR, Scheurer ME, Bondy ML, et al.
379 Evaluating the Role of Birth Weight and Gestational Age on Acute Lymphoblastic

- 380 Leukemia Risk Among Those of Hispanic Ethnicity. *Pediatr Hematol Oncol.*
381 2015;32(6):382-9. Epub 2015/08/04. PMID: 26237584.
- 382 49. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Estudos e Análises: Informação
383 Demográfica e Socioeconômica. Reflexões sobre os Deslocamentos Populacionais no
384 Brasil. Rio de Janeiro, 2011. 103p. Portuguese.

Table 1. Sociodemographic, maternal, pre and perinatal characteristics of childhood embryonal tumors and controls, Brazil, 2000-2010.

		Controls	Cases	CNS tumors	Non-CNS embryonal tumors*
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Gender					
	Female	774 (49.0)	138 (40.6)	43 (36.1)	95 (43.0)
	Male	805 (51.0)	202 (59.4)	76 (63.9)	126 (57.0)
	Missing	1 (0.0)	-	-	-
Race					
	Non-White	734 (46.4)	171 (50.3)	64 (53.8)	107 (48.4)
	White	742 (47.0)	155 (45.6)	51 (42.8)	104 (47.1)
	Missing	104 (6.6)	14 (4.1)	4 (3.4)	10 (4.5)
Geographic region					
	North	204 (12.9)	43 (12.6)	17 (14.3)	26 (11.8)
	Northeast	512 (32.4)	110 (32.4)	32 (26.9)	78 (35.3)
	Southeast	436 (27.6)	96 (28.2)	34 (28.6)	62 (28.1)
	South	348 (22.0)	75 (22.1)	29 (24.4)	46 (20.8)
	Midwest	80 (5.1)	16 (4.7)	7 (5.9)	9 (4.1)
Maternal age (years)					
	<25	830 (52.5)	168 (49.4)	63 (52.9)	105 (47.5)
	25-35	636 (40.3)	149 (43.8)	46 (38.7)	103 (46.6)
	>35	108 (6.8)	23 (6.8)	10 (8.4)	13 (5.9)
	Missing	6 (0.4)	-	-	-
Maternal education (years)					
	<3	241 (15.2)	34 (10.0)	10 (8.4)	24 (10.9)
	04-11	1075 (68.0)	227 (66.8)	77 (64.7)	150 (67.9)
	≥12	221 (14.0)	69 (20.3)	28 (23.5)	41 (18.5)
	Missing	43 (2.7)	10 (2.9)	4 (3.4)	6 (2.7)
Birth order					
	First	541 (34.2)	125 (36.8)	40 (33.6)	85 (38.5)
	Two or higher	909 (57.5)	191 (56.2)	68 (57.1)	123 (55.7)
	Missing	130 (8.3)	24 (7.0)	11 (9.2)	13 (5.9)
Mode of delivery					
	Vaginal	931 (58.9)	169 (49.7)	55 (46.2)	114 (51.6)
	Cesarean	646 (40.9)	171 (50.3)	64 (53.8)	107 (48.4)
	Missing	3 (0.2)	-	-	-
Birth anomalies					
	no	1503 (95.1)	323 (95.0)	114 (95.8)	209 (94.6)
	yes	6 (0.4)	7 (2.1)	1 (0.8)	6 (2.7)
	Missing	71 (4.5)	10 (2.9)	4 (3.4)	6 (2.7)
Duration of gestation (weeks)					
	<37	91 (5.8)	12 (3.5)	7 (5.9)	5 (2.3)
	37-41	1454 (92.0)	323 (95.0)	110 (92.4)	213 (96.4)
	>41	20 (1.3)	2 (0.6)	1 (0.8)	1 (0.5)
	Missing	15 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.8)	2 (0.9)
5-minute Apgar					
	0-5	18 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.8)	-
	6-8	142 (9.0)	38 (11.2)	14 (11.8)	24 (10.9)
	9-10	1313 (83.1)	289 (85.0)	98 (82.4)	191 (86.4)
	Missing	107 (6.8)	12 (3.5)	6 (5.0)	6 (2.7)

Table 1: Cont.

Birth weight (g)					
< 2500	119 (7.5)	14 (4.1)	6 (5.0)		8 (3.6)
2500-4000	1390 (88.0)	307 (90.3)	105 (88.2)		202 (91.4)
> 4000	71 (4.5)	19 (5.6)	8 (6.7)		11 (5.0)
Birth weight by gestational age					
SGA	273 (17.3)	55 (16.2)	19 (16.0)		36 (16.3)
AGA	1213 (76.8)	263 (77.3)	90 (75.6)		173 (78.3)
LGA	78 (4.9)	19 (5.6)	9 (7.6)		10 (4.5)
Missing	16 (1.0)	3 (0.9)	1 (0.8)		2 (0.9)

AGA, appropriate for gestational-age; LGA, large for gestational-age; SGA, small for gestational age;

*Include retinoblastoma, neuroblastoma, renal tumors, germ cell tumors, hepatoblastoma and soft tissue sarcoma.

Table 2: Risk estimates for sociodemographic, maternal, pre and perinatal factors and embryonal tumors, Brazil 2000-2010

		All Tumors			
		%controls	%cases	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Race ^a					
	Non-White	49.7	52.5	1.11 (0.87-1.41)	0.98 (0.75-1.26)
	White	50.3	47.5	1.00	1.00
Maternal age (years) ^a					
	per 5 years	-	-	1.07 (0.98-1.17)	1.06 (0.97-1.16)
	<25	52.7	49.4	0.86 (0.67-1.10)	0.89 (0.69-1.15)
	25-35	40.4	43.8	1.00	1.00
	>35	6.9	6.8	0.90 (0.56-1.47)	1.00 (0.61-1.66)
Maternal education (years) ^b					
	<3	15.7	10.3	1.00	1.00
	04-11	69.9	68.8	1.49 (1.01-2.20)	1.47 (0.99-2.18)
	≥12	14.4	20.9	2.21 (1.41-3.46)	2.09 (1.32-3.32)
Birth order ^a					
	per order of 1	-	-	0.94 (0.76-1.16)	0.95 (0.87-1.02)
	First	37.3	39.6	1.09 (0.85-1.41)	0.96 (0.73-1.25)
	Two or higher	62.7	60.4	1.00	1.00
Mode of delivery ^a					
	Vaginal	59	49.7	1.00	1.00
	Cesarean	51	50.3	1.45 (1.15-1.84)	1.24 (0.96-1.60)
Birth anomalies ^c					
	no	99.6	97.9	1.00	1.00
	yes	0.4	2.1	5.42 (1.81-16.20)	5.24 (1.72-15.9)
Duration of gestation (weeks) ^a					
	<37	5.8	3.6	0.59 (0.32-1.09)	0.65 (0.31-1.36)
	37-41	92.9	95.8	1.00	1.00
	>41	1.3	0.6	0.45 (0.10-1.93)	0.41 (0.08-1.93)
5-minute Apgar ^a					
	0-5	1.2	0.3	0.25 (0.03-1.89)	0.35 (0.04-2.69)
	6-8	9.6	11.6	1.21 (0.83-1.77)	1.27 (0.84-1.90)
	9-10	89.1	88.1	1.00	1.00

OR - Odds Ratio; CI - Confidence Interval; ^a Adjusted by maternal education, sex, birth weight and birth anomalies; ^b Adjusted by sex, birth weight and birth anomalies; ^c Adjusted by maternal education, sex and birth weight.

Table 3: Risk estimates for socio-demographic, maternal, pre and perinatal factors and pediatric tumors according to age strata, Brazil 2000-2010

		All Tumors					
		Diagnosed ≤24 months old			Diagnosed > 24 months old		
		cases	Crude OR (95% IC)	Adjusted OR (95% IC)	cases	Crude OR (95% IC)	Adjusted OR (95% IC)
Race ^a		174			152		
	Non-White		1.18 (0.86-1.62)	1.00 (0.71-1.41)		1.03 (0.74-1.44)	0.98 (0.69-1.39)
	White		1.00	1.00		1.00	1.00
Maternal age (years) ^a		181			159		
	per 5 years increase		1.06 (0.94-1.19)	1.06 (0.94-1.19)		1.08 (0.95-1.22)	1.08 (0.95-1.23)
	<25		0.84 (0.61-1.16)	0.89 (0.63-1.25)		0.88 (0.63-1.24)	0.88 (0.62-1.25)
	25-35		1.00	1.00		1.00	1.00
	>35		0.95 (0.51-1.77)	1.00 (0.52-1.91)		0.85 (0.42-1.70)	0.90 (0.45-1.83)
Maternal education (years) ^b		175			155		
	<3		1.00	1.00		1.00	1.00
	04-11		1.39 (0.83-2.33)	1.29 (0.76-2.18)		1.61 (0.93-2.76)	1.58 (0.92-2.73)
	≥12		2.72 (1.53-4.85)	2.48 (1.38-4.46)		1.63 (0.84-3.15)	1.62 (0.84-3.14)
Birth order ^a		166			150		
	per order of 1		0.95 (0.85-1.05)	0.96 (0.86-1.06)		0.92 (0.82-1.04)	0.93 (0.83-1.04)
	First		1.00 (0.71-1.39)	0.82 (0.57-1.17)		1.21 (0.86-1.71)	1.13 (0.79-1.61)
	Two or higher		1.00	1.00		1.00	1.00
Mode of delivery ^a		181			159		
	Vaginal		1.00	1.00		1.00	1.00
	Cesarean		1.39 (1.02-1.89)	1.09 (0.78-1.54)		1.53 (1.10-2.12)	1.47 (1.04-2.07)
Birth anomalies ^c		174			156		
	no		1.00	1.00		1.00	1.00
	yes		10.4 (3.48-31.60)	10.6 (3.40-33.10)		-	-
5-minute Apgar ^a		174			154		
	0-5		0.47 (0.06-3.59)	0.68 (0.08-5.34)		-	-
	6-8		1.20 (0.73-1.98)	1.26 (0.74-2.15)		1.22 (0.72-2.06)	1.28 (0.74-2.21)
	9-10		1.00	1.00		1.00	1.00

OR - Odds Ratio; CI - Confidence Interval; ^a Adjusted by maternal education, sex, birth weight and birth anomalies; ^b Adjusted by sex, birth weight and birth anomalies; ^c Adjusted by maternal education, sex and birth weight.

Table 4: Risk estimates for embryonal tumors according to 5-minute Apgar score, by age at diagnosis, Brazil 2000-2010

Age at diagnosis	5-min. Apgar	Crude OR (95% IC)	Adjusted ^a OR (95% IC)
< 6 months	0-8	2.05 (0.93-4.53)	1.99 (0.81-4.89)
	9-10	1.0	1.0
≥ 6 months	0-8	0.99 (0.66-1.49)	1.10 (0.72-1.68)
	9-10	1.0	1.0

OR - Odds Ratio; CI - Confidence Interval; ^aAdjusted by maternal education, sex, birth weight and birth anomalies.

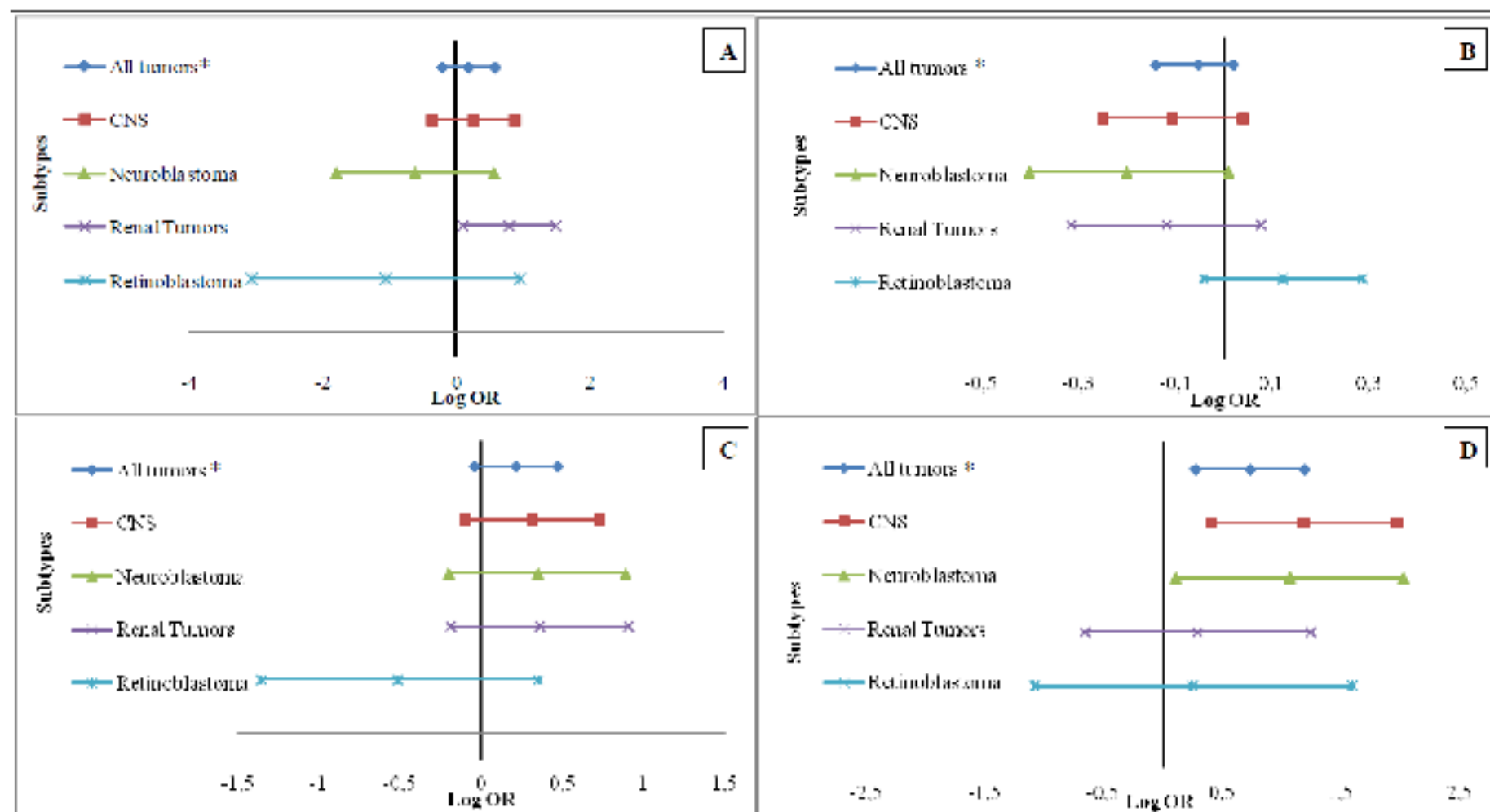


Figure 1: (A) Adjusted^a Risk estimates for Apgar 5-level ≤ 8 and pediatric tumors according to subtypes, Brazil 2000-2010; (B) Adjusted^b Risk estimates for continuous Birth Order-per order of 1 and pediatric tumors according to subtypes, Brazil 2000-2010; (C) Adjusted^b Risk estimates for Mode of Delivery-Cesarean and pediatric tumors according to subtypes, Brazil 2000-2010; (D) Adjusted^b Risk estimates for Maternal Education level ≥ 12 years and pediatric tumors according to subtypes, Brazil 2000-2010; OR - Odds Ratio; CI - Confidence Interval; ^aAdjusted by sex, birth weight and birth anomalies; ^b Adjusted by maternal education, sex, birth weight and birth anomalies; *Include CNS tumors, retinoblastoma, neuroblastoma, renal tumors, germ cell tumors, hepatoblastoma and soft tissue sarcoma.

9 ANEXOS

9.1 Anexo A

Indicadores de qualidade dos RCBP

RCBP	Indicadores de Qualidade			
	% C80 - Localização Primária Desconhecida	% Verificação Microscopia (VM)	% Somente pela Declaração de óbito (SDO)	Grupo (IARC)
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
Espírito 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%.

9.2 Anexo B

Carta ao SINASC



Prezado Coordenador do SINASC,

O Programa de Hematologia-Oncologia PIOP da Coordenação de Ensino e Pesquisa (CPQ) tem trabalhado em conjunto com a Divisão de Vigilância e Análise de Situação da Coordenação Geral de Prevenção e Vigilância com o objetivo principal de conhecer e disseminar dados epidemiológicos descritivos do câncer infantil do nosso meio.

O Aluno Neimar de Paula Silva do Programa de Pós-graduação *Stricto sensu* em Oncologia do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, está desenvolvendo um trabalho de dissertação de mestrado sob minha orientação. O trabalho tem como objetivo identificar fatores associados ao risco de desenvolver tumores sólidos na infância. Serão estudadas 2 coortes de base populacional do Brasil: Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) e do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC).

Desta forma, venho por meio desta solicitar autorização para consultar a base nominal do SINASC de modo a identificar as características ao nascimento das crianças. Esclareço o nosso compromisso com o sigilo da informação e que a mesma será utilizada para o propósito da pesquisa. A apresentação dos resultados se dará somente de forma consolidada e sem possibilidade de identificação dos mesmos. Os resultados serão divulgados a todos os participantes.

Atenciosamente,

Beatriz de Camargo, MD, PhD
Orientadora do Programa de pós-graduação, INCA
Oncologista-Pediátrica
Programa de Hematologia-Oncologia Pediátrica
Centro de Pesquisa, INCA

9.3 Anexo C

Carta ao RCBP



Prezado Coordenador do RCBP

O Programa de Hematologia-Oncologia PIOP da Coordenação de Ensino e Pesquisa (CPQ) tem trabalhado em conjunto com a Divisão de Vigilância e Análise de Situação da Coordenação Geral de Prevenção e Vigilância com o objetivo principal de conhecer e disseminar dados epidemiológicos descritivos do câncer infantil do nosso meio.

O Aluno Neimar de Paula Silva do Programa de Pós-graduação *Stricto sensu* em Oncologia do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, está desenvolvendo um trabalho de dissertação de mestrado sob minha orientação. O trabalho tem como objetivo identificar fatores associados ao risco de desenvolver tumores sólidos na infância. Serão estudadas 2 coortes de base populacional do Brasil: Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) e do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC).

Desta forma, venho por meio desta solicitar autorização para consultar a base nominal do RCBP de modo a identificar os possíveis casos desta coorte. Esclareço o nosso compromisso com o sigilo da informação e que a mesma será utilizada para o propósito da pesquisa. A apresentação dos resultados se dará somente de forma consolidada e sem possibilidade de identificação dos mesmos. Os resultados serão divulgados a todos os participantes.

Atenciosamente,

Beatriz de Camargo, MD, PhD

Orientadora do Programa de pós-graduação, INCA

Oncologista-Pediátrica

Programa de Hematologia-Oncologia Pediátrica

Centro de Pesquisa, INCA

9.4 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: _____

9.5 Anexo E

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

Grupo de diagnóstico	Códigos da CID-O3 ¹⁶	
	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 linforeticulares	9740–9742, 9750, 9754–9758	
e. Linfomas não especificados	9590, 9596	
III. SNC e miscelânea de neoplasias intracranianas e intra-espinais		
a. Ependimomas e tumor do plexo coróide (Ependimomas)	9383, 9390–9394a	
b. Astrocitomas	9380a	C72.3
c. Tumores embrionários intracranianos e intra-espinais (Tumores neuroectodérmicos primitivos)	9384, 9400–9411, 9420, 9421–9424, 9440–9442a	
d. Outros gliomas	9470–9474, 9480, 9508a	
e. Outras neoplasias intracranianas e intra-espinais especificadas	9501–9504a	C70.0–C72.9
f. Neoplasias intracranianas e intra-espinais não especificadas	9380a	C70.0–C72.2, C72.4–C72.9, C75.1, C75.3
IV. Neuroblastoma e outros tumores de células nervosas periféricas (Tumores do sistema nervoso simpático)	9381, 9382, 9430, 9444, 9450, 9451, 9460a	
a. Neuroblastoma e ganglioneuroblastoma	8270–8281, 8300, 9350–9352, 9360–9362, 9412, 9413, 9492, 9493, 9505–9507, 9530–9539, 9582a	
b. Outros tumores de células nervosas periféricas (Outros tumores do sistema nervoso simpático)	8000–8005a	C70.0–C72.9, C75.1–C75.3
V. Retinoblastoma	9490, 9500	
VI. Tumores renais	8680–8683, 8690–8693, 8700, 9520–9523	
a. Nefroblastoma e outros tumores renais não epiteliais (Tumor de Wilms, tumor rabdóide e sarcoma de células claras)	9501–9504	C00.0–C69.9, C73.9–C76.8, C80.9
b. Carcinomas renais	9510–9514	
c. Tumores renais malignos não especificados	8959, 8960, 8964–8967	
VII. Tumores Hepáticos	8963, 9364	C64.9
a. Hepatoblastoma	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
b. Hepatocarcinoma	8311, 8312, 8316–8319, 8361	
c. Tumores hepáticos malignos não especificados	8000–8005	C64.9
VIII. Tumores Ósseos malignos		
a. Osteossarcomas	8970	
b. Condrossarcomas	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	C22.0, C22.1
c. Tumor de Ewing e sarcomas ósseos relacionados (Sarcoma de Ewing)	8160–8180	
	8000–8005	C22.0, C22.1
	9180–9187, 9191–9195, 9200	C40.0–C41.9, C76.0–C76.8, C80.9
	9210, 9220, 9240	C40.0–C41.9, C76.0–C76.8, C80.9
	9221, 9230, 9241–9243	
	9260	C40.0–C41.9, C76.0–C76.8, C80.9
	9363–9365	C40.0–C41.9

(continua)

Anexo E: Continuação

Grupo de diagnóstico	Códigos da CID-O3 ¹⁰	
	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. Rabdomiosarcomas (Rabdomiossarcoma 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 8820, 8822, 8824-8827, 9150, 9160, 9491, 9540-9571, 9580	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-espinhais	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		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 E: 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.		

9.6 Anexo F

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 UF		
II Local da Ocorrência	5 Local da Ocorrência 1 Hospital 2 Outros Estab. Saúde 3 Domicílio 4 Outros 5 Ignorado	6 Estabelecimento	Código	
	7 Endereço da ocorrência, se fora do estab. ou da resid. da mãe (Rua, praça, avenida, etc)	Número	8 Complemento	
	9 CEP	10 Bairro/Distrito	Código	
	11 Município de ocorrência	Código	12 UF	
III Mãe	13 Nome da Mãe	14 Cartão SUS		
	15 Idade (anos)	16 Estado Civil 1 Solteira 2 Casada 3 Viúva 4 Separada judicialmente 5 Ignorado	17 Escolaridade (Em anos de estudo concluídos) 1 Nenhuma 2 De 1 a 3 3 De 4 a 7 4 De 8 a 11 5 12 e mais 6 Ignorado	18 Ocupação habitual e ramo de atividade
	19 Num. de filhos todos em gestações anteriores (obs. utilizar 99 se ignorado) Nascidos vivos Nascidos mortos	20 Residência da mãe	Número	21 Complemento
	22 Logradouro	23 CEP		
	24 Bairro/Distrito	Código	25 Município	Código
	26 UF			
IV Gestação e Parto	27 Duração da gestação (em semanas) 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	28 Tipo de gravidez 1 Única 2 Dupla 3 Tripla e mais 4 Ignorado	29 Tipo de parto 1 Vaginal 2 Cesáreo 3 Ignorado	
	30 Número de consultas de pré-natal 1 Nenhuma 2 De 1 a 3 3 De 4 a 6 4 7 e mais 5 Ignorado			
V Recem Nascido	31 Nascimento Data	32 Hora	33 Sexo M (Masculino) F (Feminino) 1 Ignorado	
	34 Raça/cor 1 Branca 2 Preta 3 Amarela 4 Parda 5 Indígena	35 Peso ao nascer em gramas	36 Índice de Apgar 1º minuto 5º minuto	
VI Identificação	37 Detectada alguma malformação congênita e/ou anomalia cromossômica? 1 Sim 2 Não 3 Ignorado	38 Qual?	Código	
	39 Polegar direito da mãe	40 Pé direito da criança		
VII Preench	41 Responsável pelo preenchimento Nome	42 Função	43 Identidade	
	44 Órgão Emissor	45 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.

9.7 Anexo G

Situação do projeto junto ao Comitê de Ética em pesquisa do INCA

- DADOS NA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA	
Título da Pesquisa: FACTORES ASSOCIADOS AO RISCO DE DESENVOLVER TUMORES EMERSONIANOS SOLIDOS NA PRIMEIRA INFANCIA: ANÁLISE DE CASOS POR TUMORACIONAIS ESPECÍFICAS Instituição Responsável: Coordenação de Pesquisa Área Temática: Versão: 2 CARE: 1000010 / 0000 0004 Submetido em: 00/00/0004 Instituição Responsável: Coordenação de Pesquisa Situação da Versão do Projeto: Aprovado Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável Responsável Principal: Financiamento Projeto	
Compromisso de Receber  PR COMPROMISSO RECEBER 00000	