

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

FRANCIANE FIGUEIREDO DA SILVA

LEUCEMIA INFANTOJUVENIL NO BRASIL:

Um Estudo Sobre Tendências e Mortalidade.

VITÓRIA

2014

FRANCIANE FIGUEIREDO DA SILVA

LEUCEMIA INFANTOJUVENIL NO BRASIL:

Um Estudo Sobre Tendências e Mortalidade.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Centro Ciências de Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof^a Dr^a Eliana Zandonade

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Maria Helena Costa Amorim

VITÓRIA

2014

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

Silva, Franciane Figueiredo da, 1986 -

S586l Leucemia infantojuvenil no Brasil: um estudo sobre tendências e mortalidade / Franciane Figueiredo da Silva – 2014.

79 f. : il.

Orientador: Eliana Zandonade.

Coorientador: Maria Helena Costa Amorim.

Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Leucemia. 2. Criança. 3. Adolescente. 4. Sistemas de Informação em Saúde. 5. Modelos Lineares. I. Zandonade, Eliana. II. Amorim, Maria Helena Costa. III. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 614

FRANCIANE FIGUEIREDO DA SILVA

**LEUCEMIA INFANTOJUVENIL NO BRASIL:
Um Estudo Sobre Tendências e Mortalidade.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva na área de concentração Epidemiologia.

Aprovada em 19 de dezembro de 2014.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^a Dr^a. Eliana Zandonade

Universidade Federal do Espírito Santo
Orientadora

Prof^a. Dr^a. Maria Helena Costa Amorim
Universidade Federal do Espírito Santo
Coorientadora

Prof^a. Dr^a. Maria Helena Monteiro de Barros Miotto
Universidade Federal do Espírito Santo – Examinador
Interno

Prof^a. Dr^a. Denise Silveira de Castro
Universidade Federal do Espírito Santo – Examinador
Externo

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

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

AGRADECIMENTOS

Durante esta trajetória acadêmica, muitas pessoas cruzaram meu caminho e me ajudaram, abriram portas, mostraram caminho. A todas essas pessoas devo minha eterna gratidão:

Primeiramente à Deus, no qual encontro forças, renovando minha esperança a cada manhã.

Meus pais pelo apoio, pelo suporte emocional, físico, espiritual. São minha base!

À minha professora orientadora Dr^a Eliana Zandonade, que sempre acreditou em mim. Mais que uma docente, se tornou amiga!

À minha coorientadora Dr^a Maria Helena Costa Amorim por todo auxílio no desenvolvimento do projeto.

À todo grupo de estudos em câncer da Ufes, o GEC. Esse grupo multidisciplinar sempre me ajudou, esclarecendo dúvidas, dando sugestões em meu trabalho. Só acrescentou em minha vida coisas positivas.

À Janaína Daumas Félix e Glaucia Perini Zouain-Figueiredo, cuja experiência em câncer infantil foi de suma importância.

À Associação Capixaba Contra o Câncer Infantil, ACACCI, cujo trabalho me motivou e inspirou a mergulhar na pesquisa em câncer infantojuvenil.

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

À todos estes, o meu muito obrigada!

“Procure conseguir sabedoria e compreensão. Não esqueça, nem se afaste do que eu digo. Não abandone a sabedoria, e ela protegerá você. Ame-a, e ela lhe dará segurança. Para ter sabedoria, é preciso primeiro pagar o seu preço. Use tudo o que você tem para conseguir a compreensão.”

(Provérbios 4: 5-7, NTLH)

RESUMO

A leucemia é o tipo de neoplasia mais comum dos cânceres em crianças. Apesar das inúmeras lacunas, tais como grande número de causas mal definidas apresentadas pelo Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM), ele ainda é a principal fonte de dados para pesquisas epidemiológicas. O objetivo foi estudar a variação de mortalidade por leucemias em crianças e adolescentes e relacioná-las à mortalidade por causas mal definidas bem como a tendência dos óbitos por leucemia no Espírito Santo. Foram realizados estudos ecológicos, observacionais, retrospectivos de série temporal, baseados em dados secundários oriundos do SIM, para o Brasil e regiões, e para o estado do Espírito Santo. Taxas foram geradas e assim, modeladas séries históricas, para avaliar tendências temporais, e relacionar a quantidade da variabilidade de um indicador em outro. Foi constatada a diferença regional quanto à tendência por morte de leucemia em crianças e adolescentes e a influência das causas mal definidas de óbitos neste indicador. Em geral, para o estado do Espírito Santo, a tendência por mortalidade em crianças apresentou declínio, comparando-se aos padrões de áreas desenvolvidas no mundo e Brasil. Porém, para alguns subtipos de neoplasias encontrou-se tendência crescente. A incompletude dos dados oriundos de diagnósticos incompletos e causas mal definidas ainda são obstáculos a serem vencidos em saúde pública. A mortalidade por leucemia em crianças capixabas, embora tenha diminuído como reflexo da melhoria ao acesso à saúde e aumento da sobrevida, ainda carece de olhar mais atento, principalmente a tipos específicos da doença, como a leucemia mieloide aguda.

Palavras-Chaves: Leucemia, Criança, Adolescente, Sistemas de Informação em Saúde, Modelos Lineares.

ABSTRACT

Leukemia is the most common type of childhood cancer. Despite numerous gaps such as large number of ill-defined causes presented by the Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM), it is still the main source of data for epidemiological research. The objective was to study the variation of mortality from leukemia in children and adolescents and to relate them to mortality from ill-defined causes and the trend of leukemia deaths in Espírito Santo. Were conducted ecological studies, observational, retrospective from time series, based on secondary data obtained from the SIM, to Brazil and regions, and for the state of Espírito Santo. Rates were generated and thus modeled time series to evaluate temporal trends, and relating the amount of variability of an indicator in another. Has been found the regional difference in the trends by leukemia mortality in children and adolescent and the influence of ill-defined causes of death in this indicator. In general, for the state of Espírito Santo, the trend mortality in children showed decline, comparing the standards of developed areas in the world and Brazil. However, for some cancer subtypes was found growing trend. The incompleteness of the data from incomplete diagnosis and ill-defined causes are still obstacles to overcome in public health. Mortality by leukemia in children from Espírito Santo, although declined as a result of improved access to health and increased survival, it needs closer look, mainly to specific types of the disease, such as acute myeloid leukemia.

Key-Words: Leukemia, Child, Adolescent, Health Information Systems Linear Models.

LISTA DE SIGLAS

AIC - Akaike's Information Criterion

BIC - Bayesian Information Criterion

CEP – Comitê de Ética em pesquisa

CID-9 – 9ª Classificação Internacional de Doenças

CID-10 – 10ª Classificação Internacional de Doenças

DATASUS - Departamento de Informática do SUS

EAPC - *Estimated Annual Percent Change* ou *Variação Percentual Anual Estimada*

IARC - International Agency for Research on Cancer

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ICCC – *International Classification of Childhood Cancer*

INCA - Instituto Nacional de Câncer

MS - Ministério da Saúde

RCBP – Registro de Câncer de Base Populacional

RIPSA – Rede Interagencial de Informações para a Saúde

SIM - Sistema de Informação Sobre Mortalidade

SUS – Sistema Único de Saúde

SUMARIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1. O CÂNCER INFANTOJUVENIL.....	12
1.2. SISTEMAS DE INFORMAÇÃO SOBRE MORTALIDADE E CAUSAS MAL DEFINIDAS DE ÓBITOS.....	17
2. OBJETIVOS	21
3. MATERIAIS E MÉTODOS	23
3.1. MATERIAIS E MÉTODOS DO ARTIGO 1	24
3.2. MATERIAIS E MÉTODOS DO ARTIGO 2	25
4. RESULTADO	29
4.1. PROPOSTA DE ARTIGO 1: DIFERENÇAS REGIONAIS DAS TENDÊNCIAS DE MORTALIDADE POR LEUCEMIA E CAUSAS MAL DEFINIDAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES, NO PERÍODO DE 1996 A 2010, BRASIL.	30
4.1.1. Introdução	33
4.1.2. Materiais e Métodos	34
4.1.3. Resultados	36
4.1.4. Discussão	43
4.1.5. Conclusão	45
4.1.6. Referências	46
4.2. PROPOSTA DE ARTIGO 2: ANÁLISE DA TENDÊNCIA DA MORTALIDADE POR LEUCEMIAS INFANTOJUVENIS NO PERÍODO DE 1980 ATÉ 2012, ESPÍRITO SANTO, BRASIL.	48
4.2.1. Introdução	51
4.2.2. Materiais e Métodos	52
4.2.3. Resultados	54
4.2.4. Discussão	61
4.2.5. Conclusão	63
4.2.6. Referências	64
5. CONCLUSÕES	67
6. REFERÊNCIAS	69
7. ANEXOS	75

1. INTRODUÇÃO

1.1. O CÂNCER INFANTOJUVENIL

O câncer é uma desordem das células nas quais elas se proliferam de forma anormal, podendo ser classificado como: tumores benignos que surgem em qualquer tecido, causando danos por pressão ou obstrução local, entretanto não se espalham para lugares distantes; tumores *In Situ* que geralmente se desenvolvem no epitélio, possuindo aparência morfológica das células cancerígenas, mas permanecem na camada epitelial, não invadindo a membrana basal e mesênquima; cânceres malignos que possuem a capacidade específica para invadir e destruir o mesênquima subjacente (KNOWLES; SELBY, 2005).

Os cânceres em crianças são clinicamente, histopatologicamente e biologicamente diferentes dos cânceres em adultos, sendo assim estudados separadamente. Eles tendem a possuir curto período de latência, rápido crescimento, além de serem agressivamente mais invasivos, e raramente estarem associados à exposição de agentes cancerígenos. Entretanto são geralmente mais sensíveis às modalidades convencionais de tratamento, especificamente, a quimioterapia (HELMAN; MALKIN, 1997).

Os cânceres infantis, por serem histologicamente diversos, são melhores classificados de acordo com a morfologia. Por essas considerações, criou-se a *International Classification of Childhood Cancer* (ICCC), a qual classificou o câncer infantil em doze grandes grupos, sendo que os três primeiros são os mais frequentemente encontrados: Leucemias, doenças mieloproliferativas e doenças mielodisplásicas; Linfomas e neoplasias retículo-endotelial; Sistema nervoso central e diversas neoplasias intracranianas e intra-espinhais, de acordo com o Quadro 1 (STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2005).

Quadro 1: Classificação dos cânceres infantis, terceira edição, 2005.

Grupo	Diagnóstico
I	Leucemias, doenças mieloproliferativas e doenças mielodisplásicas.
II	Linfomas e neoplasias retículo-endotelial.
III	Sistema nervoso central e diversas neoplasias intracranianas e intra-espinhais
IV	Neuroblastoma e outros tumores de células nervosas periféricas
V	Retinoblastoma
VI	Tumores renais
VII	Tumores hepáticos
VIII	Tumores ósseos malignos
IX	Tecidos moles e outros sarcomas extraósseos
X	Tumores de células germinativas, tumores trofoblásticos e neoplasias de gônadas
XI	Outras neoplasias epiteliais malignas e melanomas malignos
XII	Outras e neoplasias malignas não especificadas

Fonte: STELIAROVA-FOUCHER et al., 2005

A proporção de câncer em crianças compreende um percentual não maior que 3% de todos os cânceres em grande parte das populações (BRAGA; LATORRE; CURADO, 2002). Estudo de 2014 mostrou que esses cânceres representam 1% de todos os novos casos diagnosticados nos Estados Unidos (WARD et al, 2014). Em pesquisa nos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) no Brasil foram informados valores acima de 3,5% (REIS; SANTOS; THULER, 2007). Porém essa variação na proporção ocorre devida a estrutura etária das populações. Em países em desenvolvimento no qual a população de crianças é maior, o percentual pode variar de 3% a 10%. Em países desenvolvidos esse percentual é cerca de 1% (BRASIL, 2014).

As neoplasias infantojuvenis têm tomado notoriedade no cenário epidemiológico por serem principais causa de morte em crianças e adolescentes (de 1 a 19 anos) no Brasil, ficando atrás apenas das causas externas, no ano de 2011 (BRASIL, 2014).

No mundo, a incidência do câncer em infantil (menores de 15 anos) é bem divergente. Valores para incidência na África variaram de 42,2 a 225,6 em um milhão de crianças, sendo que o valor baixo é possivelmente explicado pela sub-notificação ou até mesmo a dificuldade para detectar o câncer, sendo pela falta de acesso aos serviços de saúde, ou sendo pela alta mortalidade por doenças infecciosas nos primeiros anos de vida. Na América, o coeficiente de incidência

variou de 88,0 a 176,5. Na Europa os valores foram de 86,6 até 183,2 em um milhão de crianças. Na Ásia o coeficiente de incidência variou de 51,0 a 131,7. Na Oceania e menor coeficiente foi de 120,3 e o maior foi de 182,0 (BRAGA; LATORRE; CURADO, 2002).

Estima-se que para o ano de 2014 no Brasil ocorram aproximadamente 11.840 casos novos de câncer em crianças e adolescentes até os 19 anos, sendo que do total destes casos, 47,30% estarão na região Sudeste, 23,56% na região Nordeste, 11,40% na região Sul, 10,81% na região Centro-Oeste e 6,93% na região Norte (BRASIL, 2014).

Estudos revelam tendência de declínio de óbitos por câncer em crianças e adolescentes no Brasil, com diferenças regionais (FERMAN et al, 2013; BRASIL, 2008).

As Leucemias são consideradas o tipo de neoplasias que mais afetam crianças, com frequência de 25% a 35% (LITTLE, 1999).

Em estudo realizado sobre incidência de leucemia em crianças e adolescentes (0 a 14 anos) em diversos países, foram encontrados maior incidência em meninas no Estados Unidos e em meninos em Hong Kong, com valores de 54,3 e 64,5 casos novos de leucemia por milhão de crianças, respectivamente. Os menores valores de incidência para o sexo feminino e masculino foram encontrados em Mali, na África. Os valores foram de 4,2 casos novos de leucemia em meninas por milhão e 2,1 casos novos de leucemia em meninos por milhão (BRAGA; LATORRE; CURADO, 2002).

Estudo realizado com Registros de Câncer de Base Populacional no Brasil aponta que os percentuais de novos casos de leucemias variam de 15% a 50% de todos os cânceres infantojuvenis, para crianças e adolescentes (de 0 a 18 anos) (REIS; SANTOS; THULER, 2007).

No período de 2001 a 2005 no Brasil, a taxa ajustada por idade de mortalidade por leucemia foi de 13,81 em 1 milhão (crianças de 0 a 18 anos) (BRASIL, 2008).

De 2006 a 2008, a taxa média ajustada de mortalidade por leucemia em crianças e adolescentes menores de 20 anos foi de 13,92 óbitos por 1 milhão (SILVA; MATTOS; TEIXEIRA, 2013).

A Variação Percentual Anual Estimada (EAPC), de mortalidade por leucemia no período de 1979 a 2008 apresenta queda da taxa no Brasil para ambos os sexos e se mostra desigual dentre as regiões brasileiras. Enquanto no Norte e Nordeste existe um aumento, nas demais regiões há tendência de queda (FERMAN et al., 2013).

Em estudo prévio foi demonstrado que há correlação estatisticamente significativa entre Índice de Exclusão Social e as taxas de mudança de mortalidade por leucemia em crianças, no período de 1980 a 2002, para cada estado brasileiro. Particularmente, a queda da mortalidade por leucemia foi mais proeminente em estados cuja condição socioeconômica é melhor (RIBEIRO; LOPES; CAMARGO, 2007).

Embora o padrão de queda para mortalidade por leucemias no Brasil em menores de 20 anos se mantivesse em estudo mais recente, quando as análises são aprofundadas para o subtipo de leucemia, idade e sexo, as tendências se alteram. Possivelmente, essa diferença se deva à não adequação dos protocolos quimioterápicos aos jovens adultos (15 a 19 anos), toxicidade relacionada ao tipo de tratamento e ao tipo de leucemia, e até mesmo à melhoria da qualidade dos dados ao longo dos anos (SILVA; ZANDONADE; ZOUAIN-FIGUEIREDO, 2014).

Avaliou-se a mortalidade por leucemia em algumas capitais do Brasil. São Paulo e Porto Alegre, capitais localizadas nas regiões Sudeste e Sul, respectivamente, mostraram tendência decrescente. As capitais localizadas na região Norte, Belém e Palmas, mostraram tendência crescente. A capital da Paraíba, João Pessoa, situada na região Nordeste também apresentou tendência crescente (SILVA; MATTOS; TEIXEIRA, 2013).

No Rio de Janeiro, estado localizado na região Sudeste, no período de 1980 a 2006, a queda da mortalidade por leucemias em crianças e adolescentes até 15 anos foi observada. Quando a análise foi estratificada por sexos, padrão semelhante se manteve, tanto para meninos quanto para meninas (COUTO et al., 2010).

Na América Latina, os padrões de queda da mortalidade por leucemia em crianças de 0 a 14 anos permanecem na maioria dos países, bem como no Brasil. Porém, na Colômbia, Equador e México o percentual da variação global do período de 1980 até 1984 e à 2000 até 2004 indica crescimento para ambos os sexos, salientando as taxas substancialmente altas no México. É possível que as taxas neste país sejam resultado da melhora do diagnóstico e certificação de óbito (CURADO et al., 2011).

No México, país cuja tendência de mortalidade de câncer se encontrou crescente tanto para meninos quanto para meninas, foi observado evidente aumento da mortalidade em localidades mexicanas consideradas de marginalidade alta e muito alta. A variação percentual média nos períodos de 1990 a 2009 foi proeminente nos estados mexicanos de marginalidade muito alta tanto em crianças quanto adolescentes. Permite-se dessa forma identificar áreas nas quais a população não está recebendo tratamento adequado, ou mesmo, onde não há possibilidade de acesso ao um tratamento integral (ESCAMILLA-SANTIAGO et al., 2012).

Em outro estudo que compara a América Latina com países da América do Norte, Ásia e Oceania mostra que as áreas consideradas desenvolvidas, isto é, Canadá, Estados Unidos, Porto Rico e Japão, a taxa de mortalidade por leucemias diminui de forma constante, enquanto nos países de renda média, isto é, Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica, Cuba, Equador, México Uruguai, e Venezuela, a taxa não apresenta mudança evidente no período considerado (CHATENOUD et al., 2010).

Nos Estados Unidos, a redução da mortalidade por leucemia em menores de 15 anos foi maior que 50%, entre 1975 e 1995, o qual é consistente com as melhorias alcançadas no tratamento e sobrevida, especialmente para pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LINET et al., 1999). Estudos mais recentes corroboraram com essa tendência apresentando igual declínio acentuado, em relação aos outros tipos de cânceres, para mortalidade por leucemia em menores de 20 anos nos Estados Unidos, com variação percentual anual de 2,2% de declínio nos anos de 1998 a 2006 (SMITH et al., 2010).

A queda da taxa de mortalidade por leucemia em crianças menores de 15 anos também foi demonstrada para onze países da União Européia: Bulgária, República

Tcheca, França, Alemanha, Hungria Itália, Polônia, Romênia, Federação Russa, Espanha e Reino Unido (BERTUCCIO et al., 2013).

1.2. SISTEMAS DE INFORMAÇÃO SOBRE MORTALIDADE E CAUSAS MAL DEFINIDAS DE ÓBITOS

Criado em 1975 pelo Ministério da Saúde brasileiro, o Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM), tem como objetivo captar os dados sobre óbitos de forma normatizada pelas declarações de óbitos, unificadas desde 1976 em todo território nacional, a fim de subsidiar ferramentas para análises epidemiológicas para pesquisas, e assim, realizar planejamentos, gestão e intervenções na área da saúde. Quatro anos após sua criação o sistema foi informatizado e em 1991 sua coleta de dados ficou sob a gestão de estados e municípios, através das suas respectivas Secretarias de Saúde (BRASIL, 2014).

Dados de mortalidade são amplamente utilizados em estudos epidemiológicos, planejamento público e avaliação de programas, apesar das falhas e críticas em relação a qualidade da informação que estes apresentam (LAURENTI; MELLO JORGE; GOTLIEB, 2004).

Fontes sugerem uma subenumeração de óbitos o que subestima a taxa de mortalidade especialmente em regiões brasileiras subdesenvolvidas onde as maiores discrepâncias são detectadas nos estados do Nordeste, principalmente no estado do Maranhão e no Piauí (MELLO JORGE; GOTLIEB; LAURENTI, 2001).

Embora as diferenças entre as fontes de informação SIM e IBGE, provenientes de registros civis, tenham diminuído ao longo do tempo, as variações regionais persistem (MELLO JORGE; LAURENTI; GOTLIEB, 2010).

A cobertura do SIM para óbitos totais tem atingido patamar esperado, nos quais dados de óbitos coletados por este e as estimativas demográficas coincidem, nas regiões Sul e Sudeste. Nas regiões Norte e Nordeste o percentual da razão entre

óbitos totais não passa de 70% em 2004 (REDE INTERAGENCIAL DE INFORMAÇÃO PARA A SAÚDE – RIPSA, 2008).

A qualidade dos dados produzidos pelos Sistemas de Informação é essencial para que se produzam informações epidemiológicas fidedignas. Ela depende de alguns atributos, entre eles, completude e consistência interna (REDE INTERAGENCIAL DE INFORMAÇÃO PARA A SAÚDE – RIPSA, 2008; MELLO JORGE; LAURENTI; GOTLIEB, 2010).

Quando se avalia a mortalidade, os óbitos classificados como mal definidos representam uma falha importante, podendo alterar esse indicador, incidindo numa alocação equivocada de recursos de saúde (LAURENTI; MELLO JORGE; GOTLIEB, 2004; MELLO JORGE; LAURENTI; GOTLIEB, 2007).

O Departamento de Informática do SUS (DATASUS) agrupa as causas de óbitos mal definidas dentro da 10ª Classificação Internacional de Doenças (CID-10) segundo o Quadro 2 abaixo (BRASIL, acesso em 9 jul. 2014a):

Quadro 2 - Lista de Tabulação de Causas Mal definidas, segundo a CID-10

CID-10 - Lista de Tabulação de Causas Mal definidas	
Elemento da Tabela	Códigos da CID-10
Sint sinais e achad anorm,exc morte súbita infânc	Todo o capítulo XVIII - Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte (R00-R99), exceto Síndrome da morte súbita na infância (R95)
Doenças do aparelho circulatório, mal definidas	Morte súbita (de origem) cardíaca, descrita desta forma (I46.1) Parada cardíaca não especificada (I46.9) Hipotensão não especificada (I95.9) Outros transtornos do aparelho circulatório e os não especificados (I99)
Doenças do aparelho respiratório, mal definidas	Insuficiência respiratória aguda (J96.0) Insuficiência respiratória não especificada (J96.9)
Afecções origin período perinatal, mal definidas	Insuficiência respiratória do recém-nascido (P28.5)

Fonte: Departamento de Informática do SUS (DATASUS) (BRASIL, acesso em 9 jul. 2014a).

Dados secundários, tais como os de mortalidade, são amplamente utilizados no Brasil como fonte de pesquisas epidemiológicas, mesmo que essas informações

apresentem inconsistências, dentre elas sub-notificações, erros nos preenchimentos das declarações de óbitos e perdas na transmissão de dados (FELIX et al., 2012).

Pesquisas apontam para a tendência de queda de óbitos por causas mal definidas de óbitos apontando para uma melhoria na qualidade dos dados e do diagnóstico ao longo dos anos (MELLO JORGE; LAURENTI; GOTLIEB, 2007).

Estudo mostra que o percentual dos óbitos por causas mal definidas, caracterizados pelos Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório não classificados em outra parte (códigos R00-R99), da 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), apresentou tendência de queda de 15,1% em 1996 para 10,4% em 2005, no Brasil. Existe distinção entre as regiões: em 2005, o percentual na região Norte foi de 17,7% e Nordeste foi de 17,2%, enquanto nas outras regiões o percentual não passa de 10% (os percentuais do Sudeste, Sul e Centro-Oeste foram de 8,1%, 5,8% e 5,2%, respectivamente) (BRASIL, 2008).

O percentual de causas mal definidas é alto para o Brasil, com grande variabilidade, sendo que um menor valor é observado dentro das capitais, em relação ao estado (LAURENTI; MELLO JORGE; GOTLIEB, 2004).

Há uma subestimação da taxa de mortalidade direta em comparação à taxa estimada. No Brasil, a taxa calculada direta é de 5,7 óbitos por mil habitantes, enquanto a estimada é de 7 por mil habitantes. Dentre as regiões brasileiras, a região Sul é a que possui menor diferença entre a taxa de mortalidade direta e a taxa estimada (respectivamente, 6,1 e 6,4 óbitos por mil habitantes). A região que possui a maior diferença é a região Nordeste, apresentando taxa de mortalidade direta de 4,8 óbitos e taxa de mortalidade estimada de 7,9 óbitos por mil habitantes. O estado brasileiro que possui menor diferença entre estas taxas de mortalidade é o Rio Grande do Sul (taxas de respectivamente, 6,8 e 6,9 óbitos por mil habitantes) enquanto o Maranhão detém a maior diferença entre a taxa de mortalidade direta e a taxa estimada (taxas de respectivamente, 2,7 e 7,5 óbitos por mil habitantes) (MELLO JORGE; GOTLIEB; LAURENTI, 2001).

A importância de analisar as causas mal definidas de óbitos no Sistema de Informação de Mortalidade no Brasil e regiões surge da necessidade da utilização de

tais dados para criar indicadores os mais fidedignos possível na avaliação epidemiológica.

Considerando as neoplasias infantis como importante causa de morte, devido sua agressividade, e a importância da análise no panorama regional e estadual no ramo epidemiológico, justifica-se analisar as tendências da mortalidade por câncer infantojuvenil no Espírito Santo.

2. OBJETIVOS

- PROPOSTA DE ARTIGO 1: Estudar a variação de mortalidade por leucemias em crianças e adolescentes e correlaciona-las à mortalidade por causas mal definidas, para mensurar a relação observada entre essas variáveis;
- PROPOSTA DE ARTIGO 2: Estudar a tendência dos óbitos por leucemia em crianças e adolescentes no Espírito Santo, de 1980 a 2012.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa contém dois objetivos, cujos resultados são apresentados na forma de artigos. Para ambos objetivos, foram realizados estudos ecológicos, retrospectivos de série temporal, baseados em dados secundários.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências da Saúde/UFES, sob o número do parecer 768.723 e data da relatoria 27 de agosto de 2014 (ANEXO 2).

3.1. MATERIAIS E MÉTODOS DO ARTIGO 1

Realizou-se um estudo ecológico, de tipo analítico de dados secundários, obtidos no SIM, através do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), referentes a óbitos em crianças e adolescentes de 1 a 19 anos, ocorridos no período de 1996 a 2010 no Brasil e regiões.

As leucemias foram caracterizadas pelos códigos da Classificação Internacional de Doenças Décima Edição (CID 10). As categorias utilizadas foram: C91 (Leucemia linfóide), C92 (Leucemia mielóide), C93 (Leucemia monocítica), C94 (Outras leucemias de células de tipo especificada), C95 (Leucemia de tipo celular Não Especificada) (SUIÇA, 2014).

Os óbitos por causas mal definidas utilizadas foram: Sintomas sinais e achados anormais, exceto morte súbita infância; Doenças do aparelho circulatório, mal definidas; Doenças do aparelho respiratório, mal definidas; Afecções originadas período perinatal, mal definidas.

Dividiu-se as faixas etárias em: 1 a 4 anos, 5 a 9 anos, 10 a 14 anos e 15 a 19 anos. Excluíram-se os menores de 1 anos da análise final por possuírem taxas elevadas de causas mal definidas, supondo que nessa faixa etária as causas mal definidas sejam por múltiplos fatores. Além da análise para dados do Brasil, as cinco regiões brasileiras foram agrupadas e analisadas também (regiões Centro Oeste, Nordeste, Norte, Sudeste e Sul).

Para o cálculo dos coeficientes utilizou-se dados sobre a população total no período e por faixa etária encontrados no DATASUS.

O cálculo dos coeficientes de mortalidade foi executado da seguinte forma:

$$Mortalidade_{ano\ i} = \frac{\text{óbitos por causa na faixa etária por região}_{ano\ i}}{\text{população total na faixa etária por região}_{ano\ i}} \times 10^5$$

Para a análise estatística utilizou-se a regressão linear simples, no qual a variável dependente foi a variável Leucemia e a independente, causas mal definidas de óbitos. O R^2 indica a quantidade da variabilidade do coeficiente de mortalidade por leucemia que é explicada pelas causas mal definidas de óbitos. Para constatar a explicação estatisticamente significativa, foi estabelecido o nível de significância do coeficiente angular de 5%. A equação de regressão foi fixada da seguinte forma:

$$Leucemia_{ano\ i} = Constante\ a \pm b \times mortalidade\ por\ causas\ mal\ definidas$$

Apresenta ainda a direção da variação entre os dois indicadores que descreve como:

- Constante: um indicador não interfere no outro;
- Negativa: o aumento de um indicador reflete na queda do outro;
- Positiva: o aumento de um indicador reflete no aumento do outro, ou, a queda de um indicador reflete na queda do outro.

Graficamente, serão apresentadas apenas as relações estatisticamente significantes

3.2. MATERIAIS E MÉTODOS DO ARTIGO 2

Os dados foram obtidos do Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM), através do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), disponíveis online. (BRASIL, acesso em 9 jul. 2014b)

Para este estudo, foram coletados dados referentes a óbitos em crianças e adolescentes (0 a 19 anos) por leucemia, ocorridos no período de 1980 a 2012, no Espírito Santo.

A categorização utilizada baseou-se na Classificação Internacional de Doenças, nona e décima revisões, CID-9 (usada de 1980 a 1995) e CID-10 (usada de 1996 a 2010), pois são as classificações que abrangem o período estudado (BRASIL, acesso em 12 dez. 2014a; BRASIL, acesso em 12 dez. 2014b).

Considerou-se óbitos por leucemias aqueles classificados pelos códigos 204 (leucemia linfóide), 205 (leucemia mieloide), 206 (leucemia monocítica), 207 (outras leucemias especificadas), 208 (leucemias tipo celular não especificada) na CID-9. Em seguida, se agrupou os códigos 206, 207, 208 em um único estrato denominado “outros tipos de leucemias”. Nos anos posteriores a 1995, utilizou-se a CID-10 com os códigos C91 (leucemia linfóide), C92 (leucemia mielóide), C93 (leucemia monocítica), C94 (Outras leucemias de células de tipo específicas), C95 (Leucemia de tipo celular não especificada) agrupando-se os códigos C93, C94, C95 em um único estrato denominado “outros tipos de leucemias”.

No presente estudo, as faixas etárias foram descritas e distribuídas em quatro grupos: 0 a 4; 5 a 9; 10 a 14; 15 a 19 anos.

Para o cálculo dos coeficientes foram utilizados dados sobre a população total no período e por faixa etária encontrados no DATASUS.

O cálculo dos coeficientes de mortalidade foi executado da seguinte forma:

$$Mortalidade_{ano\ i} = \frac{\text{óbitos por causa na faixa etária por região}_{ano\ i}}{\text{população total na faixa etária por região}_{ano\ i}} \times 10^6$$

Além de análises para o coeficiente bruto de mortalidade, foi utilizada a padronização direta para a faixa etária de 0 a 14 anos, com a população mundial padrão proposta por Segi em 1960 e modificada por Doll, em 1966, como forma de evitar que a estrutura etária influenciasse na comparação dos coeficientes (BOYLE; PARKIN, 1991).

Foram realizados ajustes de regressão. Os modelos ajustados foram os semilogarítmicos e lineares definidos como:

$$\text{semilogarítmicas: } \ln Y_t = \beta_1 + \beta_2 t + \varepsilon_t$$

$$\text{lineares: } Y_t = \beta_1 + \beta_2 t + \varepsilon_t$$

Nestes as variáveis dependentes são $\ln Y_t$ e Y_t , a variável independente (ou regressor) é o tempo t , que assumiu valores 1, 2, 3 ... 33. β_1 representa o intercepto, β_2 representa o coeficiente angular e ε_t representa o erro aleatório. Esse método tem sido amplamente usado e recomendado pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) (BOYLE; PARKIN, 1991).

No modelo linear o coeficiente angular β_2 mede a variação absoluta, enquanto no modelo semilogarítmico mede a variação proporcional ou relativa constante em Y para dada variação absoluta no valor do regressor (neste caso, a variável t).

Se o coeficiente angular é positivo, Y apresenta uma tendência crescente; se é negativo, Y tem tendência decrescente. Considerou-se como tendência estatisticamente significativa os coeficientes angulares que possuísem p valor abaixo de 5% no teste t (GUJARATI, 2006).

O melhor modelo foi escolhido pelo critério dos menores valores de “Akaike’s Information Criterion” (AIC) e menores valores de “Schwarz’s Information Criterion”, também conhecido por “Bayesian Information Criterion” (BIC). Também foram avaliadas as significâncias do $\hat{\beta}_2$ do modelo e havendo empate, foi escolhido o modelo mais simples, o linear (GUJARATI, 2006).

A Variação Percentual Anual Estimada (EAPC – “*Estimated Annual Percent Change*”) de mortalidade representa a taxa composta (ao longo do período), a qual foi apresentada desagregada por tipo de leucemia e faixa etária para o período de 1980 a 2012. Ela é calculada da seguinte forma:

$$EAPC = 100 \times (e^{\hat{\beta}_2} - 1)$$

Sendo que o $\hat{\beta}_2$ foi anteriormente calculado no modelo semilogarítmico. A significância do EAPC é medida através da significância do $\hat{\beta}_2$ encontrado no modelo de regressão semilogarítmico (GUJARATI, 2006; BRASIL, 2008; ESTEVE, BENHAMOU; RAYMOND, 1994).

Foram utilizados os programas Excel 2007, e Eviews para as análises estatísticas. O nível de significância adotado foi de 5%.

4. RESULTADO

4.1. PROPOSTA DE ARTIGO 1: DIFERENÇAS REGIONAIS DAS TENDÊNCIAS DE MORTALIDADE POR LEUCEMIA E CAUSAS MAL DEFINIDAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES, NO PERÍODO DE 1996 A 2010, BRASIL.

Submetido ao Jornal de Pediatria, sob o número JPED-D-14-00479 (ANEXO 4)

RESUMO:

Objetivo: Com a hipótese de que com a melhora dos registros de mortalidade casos que antes eram classificados como “outros tipos de leucemias” ou casos de leucemias sem especificação tenham “migrado” para casos específicos, ocasionando o aumento das taxas de mortalidade, o objetivo desta pesquisa é estudar a variação de mortalidade por leucemias em crianças e adolescentes e relacioná-las à mortalidade por causas mal definidas. **Métodos:** Trata-se de um estudo ecológico, de tipo observacional de dados secundários, obtidos no Sistema de Informação Sobre Mortalidade, referentes a óbitos em crianças e adolescentes de 1 a 19 anos, ocorridos no período de 1996 a 2010 no Brasil e regiões. As leucemias e causas mal definidas foram codificadas segundo a Classificação Internacional de Doenças Décima Edição. Foram realizados cálculos das taxas de mortalidade bruta e gerado modelo de regressão linear onde a variável dependente foi Leucemia e a independente, causas mal definidas de óbitos. Adotado nível de significância de 5%. **Resultados:** Os dados revelaram que em todas as regiões encontraram percentuais de explicação estatisticamente significantes, exceto na região Centro Oeste. Enquanto no Norte e Nordeste a variação foi negativa com explicação máxima de 44% e 47%, respectivamente, no Sul e Sudeste foi positiva com explicação máxima de 45% e 68%, respectivamente. **Conclusões:** Esta investigação expôs as diferenças regionais na avaliação das tendências da mortalidade por leucemias e a influência dos óbitos por causas mal definidas.

Palavras Chaves: Sistemas de Informação em Saúde, Leucemia, Modelos Lineares, Criança, Adolescente.

REGIONAL DIFFERENCES IN TRENDS OF MORTALITY FROM LEUKEMIA AND ILL-DEFINED CAUSES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN THE PERIOD 1996-2010, BRAZIL.

ABSTRACT:

Objectives: With the hypothesis that with the improvement in mortality records cases that were previously classified as "other leukemias" or cases of leukemia without specification have "migrated" to specific cases, increases in mortality rates, the objective of this research is to study the variation in mortality from leukemia in children and adolescents and relate them to the mortality from ill-defined causes.

Methods: This is an ecological study, observational study of secondary data obtained from the Mortality Information System, referring to deaths in children and adolescents 1-19 years old in the period from 1996 to 2010 in Brazil and regions. Leukemias and ill-defined causes were coded according to the International Classification of Diseases Tenth Edition. Calculations of rates of crude mortality have been conducted and generated linear regression where the dependent variable was Leukemia and independent variable, ill-defined causes of death. Significance level of 5%. **Results:** The data shows that in all regions are statistically significant percentage of explanation, except in the Midwest region. While in the North and Northeast to change was negative with explanation maximum of 44% and 47%, respectively, in the South and Southeast explanation was positive with a maximum of 45% and 68%, respectively. **Conclusions:** This investigation has exposed regional differences in assessing trends in mortality from leukemia and the influence of ill-defined causes.

Key words: Health Information Systems, Leukemia, Linear Models, Child, Adolescent.

4.1.1. Introdução

Considerada uma doença rara, o câncer infantojuvenil, aquele que acomete crianças e adolescentes de 0 a 18 anos, corresponde a entre 0,5 a 3% de todos os tumores malignos em geral ¹. Na maioria das populações esses cânceres possuem curto período de latência, são mais agressivos em relação às neoplasias em adultos, crescem rapidamente, entretanto respondem melhor ao tratamento e possuem um bom prognóstico ².

No Brasil, em 2011 ocorreram 2.812 óbitos por câncer na população infantojuvenil de 1 a 19 anos, ocupando a segunda posição das causas de óbitos mais frequentes em crianças e adolescentes, perdendo apenas para as Causas Externas.³ O tipo câncer mais comum na população de 0 a 14 anos é a leucemia, com uma frequência de 25% a 35% dos casos ^{3,4}.

Estudo realizado no Brasil indica uma tendência de diminuição nos óbitos por leucemias em crianças e adolescentes (0 a 14 anos) ao longo dos anos. Entretanto, ao analisar isoladamente as regiões brasileiras, percebe-se uma desigualdade destes indicadores, de modo que, as regiões Sudeste, Sul e Centro Oeste sofrem declínio da mortalidade em questão, enquanto que as regiões Norte e Nordeste apresentam um aumento nos óbitos. De modo análogo, os cânceres em geral mostram padrões semelhantes nas diferentes regiões do Brasil ⁵.

Estudo no Rio de Janeiro mostra padrões decrescentes de mortalidade para leucemia em menores de 15 anos ⁶. Em Goiânia também se encontrou tendência decrescente para mortalidade por leucemias em menores de 15 anos, de 1979 a 1995 ⁷. Em Fortaleza, Ceará, de 1980 a 2007, também foi encontrada queda da tendência da mortalidade por leucemia na faixa etária de 0 a 14 anos ⁸. Estudo feito para algumas cidades do Brasil mostra tendência decrescente de mortalidade por leucemia em menores de 20 anos no período de 1996 a 2008 para as capitais São Paulo e Porto Alegre, localizadas respectivamente, na região Sudeste e Sul. Porém é detectada tendência crescente nas capitais Belém e Palmas, na região Norte e João Pessoa, localizada na região Nordeste ⁹.

Criado em 1975 pelo Ministério da Saúde (MS) brasileiro, o Sistema de Informação Sobre Mortalidade, (SIM) tem como objetivo captar os dados sobre óbitos de forma normatizada pelas declarações de óbitos, unificadas desde 1976 em todo território nacional. Quatro anos após sua criação o sistema foi informatizado, e em 1991 sua coleta de dados ficou sob a gestão de Estados e Municípios, através das suas respectivas Secretarias de Saúde. Este sistema tem como objetivo subsidiar ferramentas para análises epidemiológicas pra pesquisas, e assim, realizar planejamentos, gestão e intervenções na área da saúde ¹⁰.

Entende-se como causas mal definidas aquelas que são declaradas como “sintomas, sinais” ou pelas expressões “causa indeterminada”, “causa ignorada”, “sem assistência médica” e outros similares ¹¹.

Pesquisa evidencia tendência de queda dos óbitos por causas mal definidas, ou seja, em casos nos quais não houve assistência médica, ou, se houve assistência médica, ainda assim, a causa básica de morte não foi identificada. As diferenças regionais e nos estados sobre essa temática mostram que a região Norte do Brasil detém a maior proporção de causas mal definidas, porém, é a região na qual os índices aparentemente mais declinaram ao longo dos anos ¹².

Estudo levanta a hipótese de que com a melhora dos registros de mortalidade casos que antes eram classificados como “outros tipos de leucemias” ou casos de leucemias sem especificação tenham “migrado” para casos específicos, ocasionando o aumento dessas das taxas de mortalidade ¹³.

Tendo como pressuposto essa inquietação, o objetivo desta pesquisa é estudar a variação de mortalidade por leucemias em crianças e adolescentes e correlacioná-las à mortalidade por causas mal definidas, para mensurar a relação observada entre essas variáveis.

4.1.2. Materiais e Métodos

Realizou-se um estudo ecológico, de tipo observacional de dados secundários, obtidos no SIM, através do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), referentes a óbitos em crianças e adolescentes de 1 a 19 anos, ocorridos no período de 1996 a 2010 no Brasil e regiões.

As leucemias foram caracterizadas pelos códigos da Classificação Internacional de Doenças Décima Edição (CID 10). As categorias utilizadas foram: C91 (Leucemia linfóide), C92 (Leucemia mielóide), C93 (Leucemia monocítica), C94 (Outras leucemias de células de tipo especificada), C95 (Leucemia de tipo celular Não Especificada) ¹⁴.

Os óbitos por causas mal definidas utilizadas foram: Sintomas sinais e achados anormais, exceto morte súbita infância; Doenças do aparelho circulatório, mal definidas; Doenças do aparelho respiratório, mal definidas; Afecções originadas período perinatal, mal definidas.

Dividiu-se as faixas etárias em: 1 a 4 anos, 5 a 9 anos, 10 a 14 anos e 15 a 19 anos. Excluíram-se os menores de 1 anos da análise final por possuírem taxas elevadas de causas mal definidas, supondo que nessa faixa etária as causas mal definidas sejam por múltiplos fatores. Além da análise para dados do Brasil, as cinco regiões brasileiras foram agrupadas e analisadas também (regiões Centro Oeste, Nordeste, Norte, Sudeste e Sul).

Para o cálculo dos coeficientes utilizou-se dados sobre a população total no período e por faixa etária encontrados no DATASUS.

O cálculo dos coeficientes de mortalidade foi executado da seguinte forma:

$$Mortalidade_{ano\ i} = \frac{\text{óbitos por causa na faixa etária por região}_{ano\ i}}{\text{população total na faixa etária por região}_{ano\ i}} \times 10^5$$

Para a análise estatística utilizou-se a regressão linear simples, no qual a variável dependente foi a variável Leucemia e a independente, causas mal definidas de óbitos. O R² indica a quantidade da variabilidade do coeficiente de mortalidade por leucemia que é explicada pelas causas mal definidas de óbitos. Para constatar a

explicação estatisticamente significativa, foi estabelecido o nível de significância do coeficiente angular de 5%. A equação de regressão foi fixada da seguinte forma:

$$Leucemia_{ano\ i} = Constante\ a \pm b \times mortalidade\ por\ causas\ mal\ definidas$$

Apresenta ainda a direção da variação entre os dois indicadores que descreve como:

- Constante: um indicador não interfere no outro;
- Negativa: o aumento de um indicador reflete na queda do outro;
- Positiva: o aumento de um indicador reflete no aumento do outro, ou, a queda de um indicador reflete na queda do outro.

Graficamente, serão apresentadas apenas as relações estatisticamente significantes.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências da Saúde/UFES, sob o número do parecer 768.723 e data da relatoria 27 de agosto de 2014.

4.1.3. Resultados

A Tabela 1 mostra a análise descritiva dos coeficientes de mortalidade por causas mal definidas e leucemias por faixa etária para o Brasil e regiões, no período de 1996 a 2010.

Para as leucemias, observa-se que os coeficientes de mortalidade variaram de zero a 2, por 100.000 crianças de 1 a 19 anos, com média brasileira variando de 1,33 a 1,53 nas diversas faixas etárias. Os coeficientes de mortalidade por leucemia apresentaram semelhanças na distribuição em todo o território nacional e também em todas as faixas etárias.

Para as causas de óbito mal definidas, a média brasileira variou de 2,92 a 11,60 em 100.000 crianças. Os maiores coeficientes de mortalidade por causas mal definidas

encontram-se nas regiões Norte e Nordeste, em todas as faixas etárias e os maiores coeficientes estão na faixa etária de 1 a 4 anos.

Tabela 1: Análise descritiva dos coeficientes de mortalidade por leucemias e mal definidas, Brasil e regiões, de 1996 a 2010.

	Faixa Etária	Leucemias			Mal Definidas		
		Mínimo	Máximo	Média no período	Mínimo	Máximo	Média no período
Brasil	1 a 4 anos	1,28	1,76	1,50	4,88	19,66	11,60
	5 a 9 anos	1,17	1,47	1,35	1,58	4,20	2,92
	10 a 14 anos	1,14	1,70	1,33	1,97	4,17	3,07
	15 a 19 anos	1,36	1,68	1,53	4,10	8,10	6,13
Centro Oeste	1 a 4 anos	0,73	2,36	1,59	2,20	11,29	5,31
	5 a 9 anos	0,74	2,44	1,53	0,57	2,18	1,36
	10 a 14 anos	0,83	2,01	1,43	0,90	4,01	1,68
	15 a 19 anos	0,95	2,64	1,65	1,73	6,58	3,68
Nordeste	1 a 4 anos	0,97	1,76	1,28	4,90	33,32	18,62
	5 a 9 anos	0,76	1,64	1,13	1,93	6,99	4,55
	10 a 14 anos	0,83	1,65	1,17	1,99	6,24	4,22
	15 a 19 anos	0,91	1,65	1,33	3,76	11,03	7,87
Norte	1 a 4 anos	1,16	2,43	1,81	13,04	32,00	22,76
	5 a 9 anos	0,76	2,13	1,47	2,93	8,66	5,84
	10 a 14 anos	0,57	2,45	1,28	3,86	7,43	5,83
	15 a 19 anos	0,82	1,85	1,32	6,82	14,63	10,58
Sudeste	1 a 4 anos	1,27	2,03	1,52	3,32	11,68	6,71
	5 a 9 anos	1,10	1,65	1,41	1,00	2,87	1,83
	10 a 14 anos	1,17	1,82	1,41	1,71	3,05	2,36
	15 a 19 anos	1,36	1,85	1,64	3,99	7,00	5,42
Sul	1 a 4 anos	1,07	2,19	1,69	2,17	8,06	4,36
	5 a 9 anos	0,83	2,62	1,47	0,54	1,72	1,01
	10 a 14 anos	1,13	1,93	1,44	0,87	1,94	1,24
	15 a 19 anos	1,23	2,04	1,75	1,86	4,51	2,74

A Tabela 2 apresenta os resultados dos modelos que correlacionam os coeficientes de causas mal definidas e os coeficientes de mortalidade por leucemia por faixa etária para o Brasil e suas regiões.

Os dados revelaram que em todas as regiões foram encontrados percentuais de explicação estatisticamente significantes, exceto na região Centro Oeste onde o p-valor dos coeficientes do R^2 indicam que não houve correlação entre o coeficiente de mortalidade por Leucemias e o coeficiente de óbitos por causas mal definidas.

Analisando o Brasil como um todo, apenas houve significância estatística na faixa etária de 1 a 4 anos, com uma variação positiva de 32,7%. Significa dizer que, cerca de 33% da tendência de queda dos óbitos de crianças e adolescentes por leucemia nesse período estão relacionados com o queda das causas mal definidas.

Na região Nordeste, a única faixa etária que não apresentou significância estatística foi a de 1 a 4 anos. Todas as outras faixas etárias apresentaram significância com variação negativa. Ou seja, o aumento na tendência de óbitos por leucemias ao longo dos anos é explicado pela queda da mortalidade por causas mal definidas, em 47% na faixa de 5 a 9 anos, de 28% na faixa de 10 a 14 anos e de 37% na faixa de 15 a 19 anos, como ilustram as Figuras 1(a), 1(b) e 1(c).

Na região Norte, apenas na faixa etária de 10 a 14 anos a correlação foi significativa, sendo que a quantidade de variabilidade do coeficiente de mortalidade por leucemias que é explicada pela mortalidade por causas mal definidas é de 44,1%. A variação negativa indica que apesar da queda da mortalidade por causas mal definidas existe o aumento da mortalidade por leucemia, provavelmente pela melhoria no diagnóstico, como ilustra a Figura 1(d).

Na região Sudeste, apenas na faixa etária de 1 a 4 anos a correlação foi significativa, sendo que a quantidade de variabilidade do coeficiente de mortalidade por leucemias que é explicada pela mortalidade por causas mal definidas é de 68,6%. A variação positiva observada indica que a queda da mortalidade por causas mal definidas implicou na queda da mortalidade por leucemia, o que era esperado, como ilustra a Figura 2(a).

Na região Sul, as faixas etárias de 1 a 4 anos e de 5 a 9 anos apresentaram variação positiva e estatisticamente significativa. Ou seja, a queda na tendência de óbitos por leucemias ao longo dos anos é explicada pela queda da mortalidade por causas mal definidas, em 45,1% na faixa de 1 a 4 anos, de 44,9% na faixa de 5 a 9 anos, como ilustram as Figuras 2(b) e 2(c).

Tabela 2: Resultados da regressão linear sobre variabilidade do coeficiente de mortalidade por leucemia que é explicado pelas causas mal definidas de óbitos, Brasil e Regiões, de 1996 a 2010.

	Faixa Etária	R²	P-Valor	Direção da Variação
Brasil	1 a 4	0,327	0,026	Positiva
	5 a 9	0,017	0,640	Constante
	10 a 14	0,14	0,170	Constante
	15 a 19	0,076	0,322	Constante
Centro Oeste	1 a 4	0,175	0,120	Constante
	5 a 9	0,021	0,606	Constante
	10 a 14	0,039	0,479	Constante
	15 a 19	0,085	0,291	Constante
Nordeste	1 a 4	0,055	0,398	Constante
	5 a 9	0,47	0,005	Negativa
	10 a 14	0,287	0,040	Negativa
	15 a 19	0,375	0,015	Negativa
Norte	1 a 4	0,026	0,566	Constante
	5 a 9	0,001	0,914	Constante
	10 a 14	0,441	0,007	Negativa
	15 a 19	0,159	0,141	Constante
Sudeste	1 a 4	0,686	0,000	Positiva
	5 a 9	0,042	0,463	Constante
	10 a 14	0,071	0,338	Constante
	15 a 19	0,165	0,133	Constante
Sul	1 a 4	0,451	0,006	Positiva
	5 a 9	0,449	0,006	Positiva
	10 a 14	0,207	0,088	Constante
	15 a 19	0,024	0,587	Constante

Figura 1: Tendência da mortalidade por leucemias e causas mal definidas, em crianças e adolescentes de 1 a 19 anos, de 1996 a 2010, Brasil. (a) Região Nordeste – 5 a 9 anos (b) Região Nordeste – 10 a 14 anos (c) Região Nordeste – 15 a 19 anos e (d) Região Norte– 10 a 14 anos. (Continua)

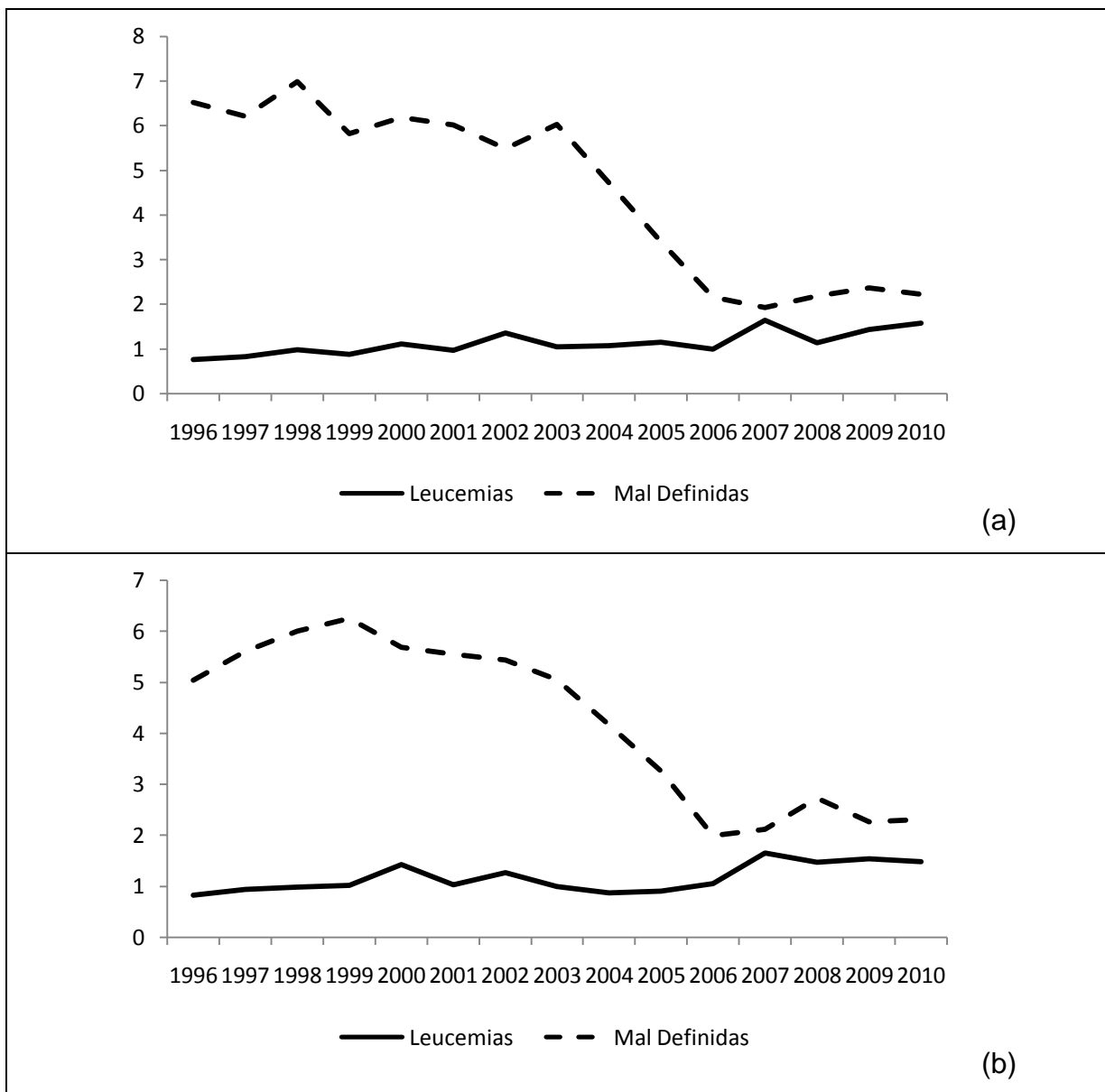


Figura 1: Tendência da mortalidade por leucemias e causas mal definidas, em crianças e adolescentes de 1 a 19 anos, de 1996 a 2010, Brasil. (a) Região Nordeste – 5 a 9 anos (b) Região Nordeste – 10 a 14 anos (c) Região Nordeste – 15 a 19 anos e (d) Região Norte– 10 a 14 anos. (Conclusão)

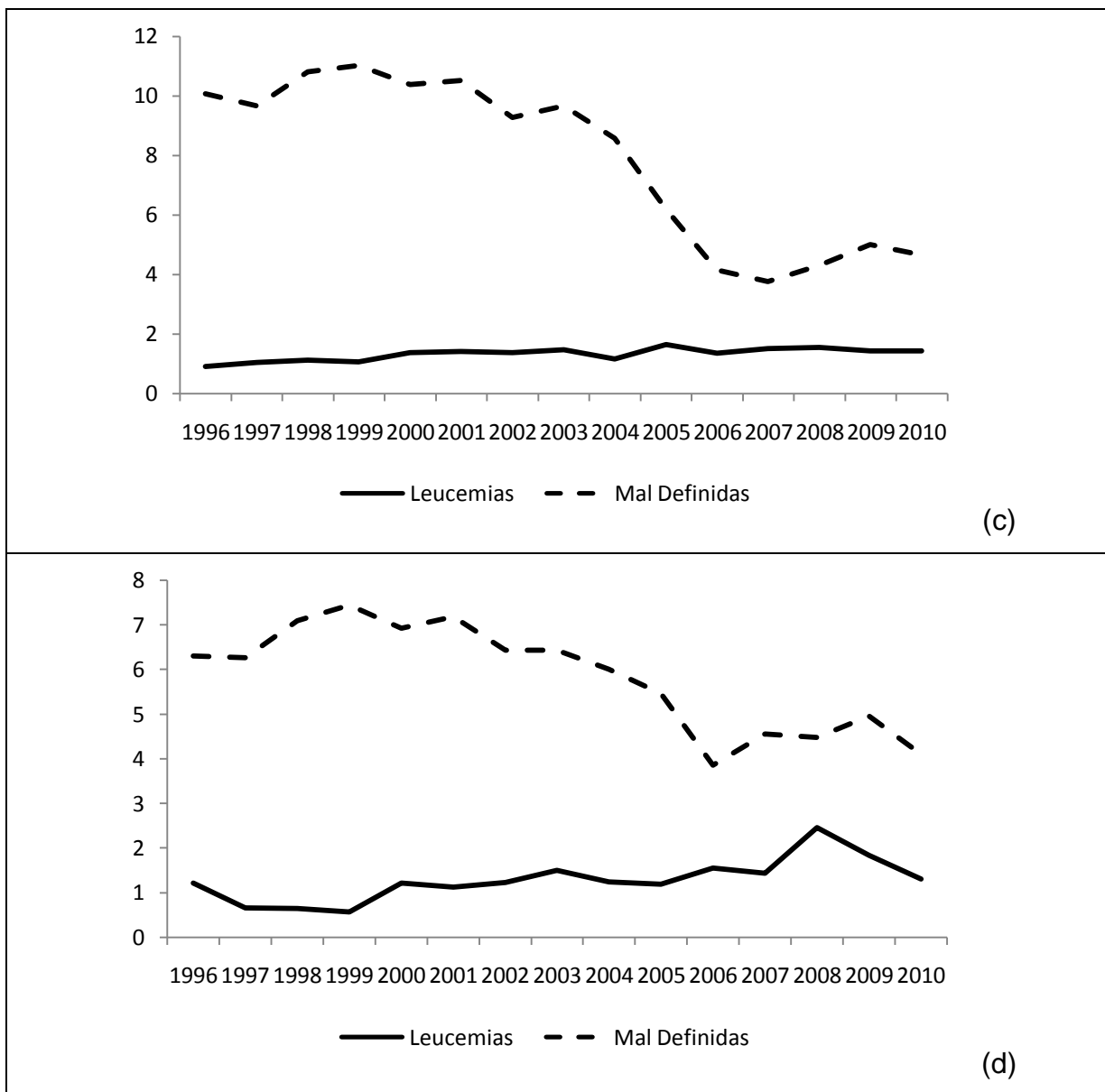


Figura 2: Tendência da mortalidade por leucemias e causas mal definidas, em crianças e adolescentes de 1 a 19 anos, de 1996 a 2010, Brasil. (a) Região Sudeste – 1 a 4 anos, (b) Região Sul – 1 a 4 anos e (c) Região Sul – 5 a 9 anos. (Continua)

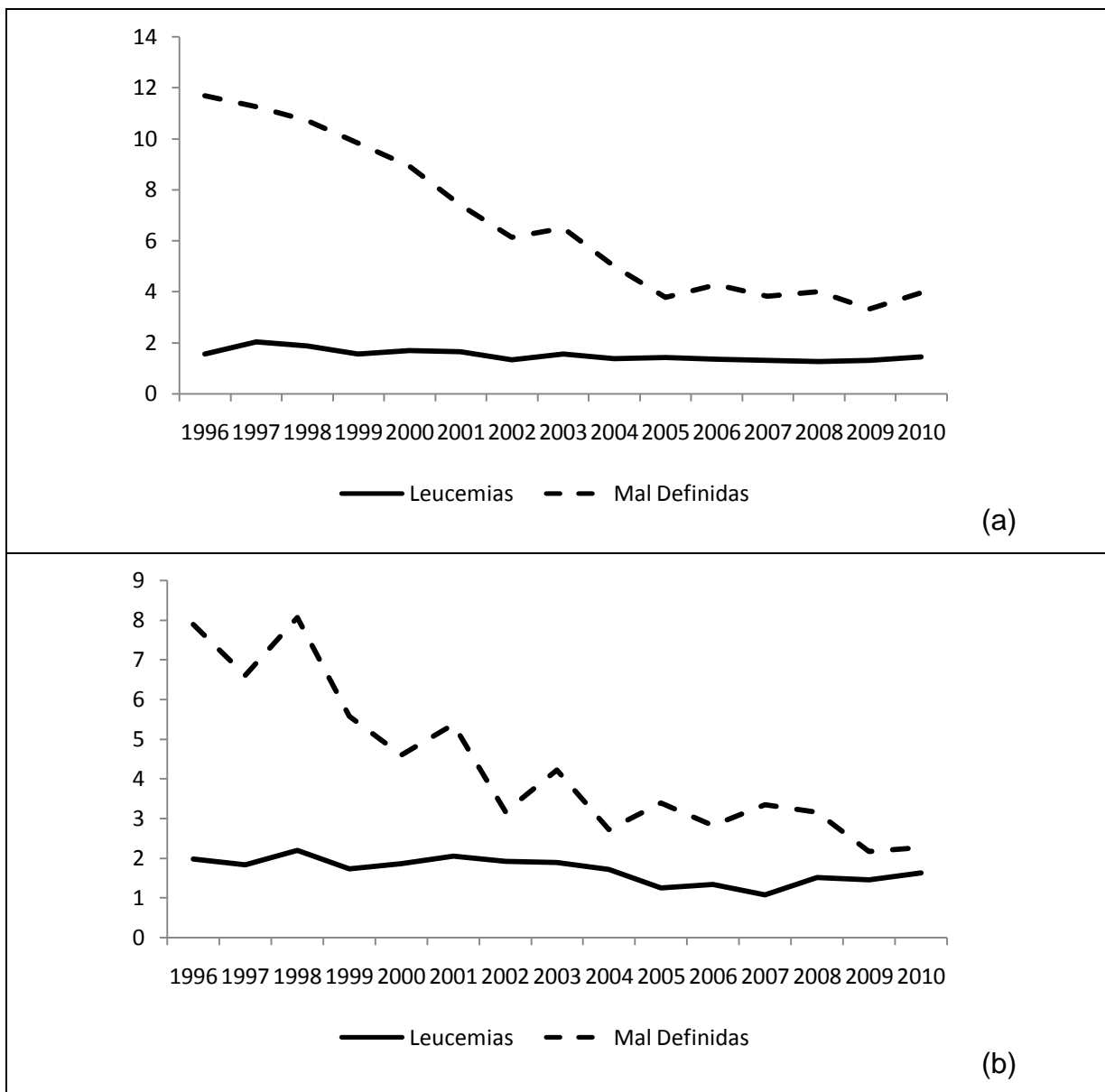
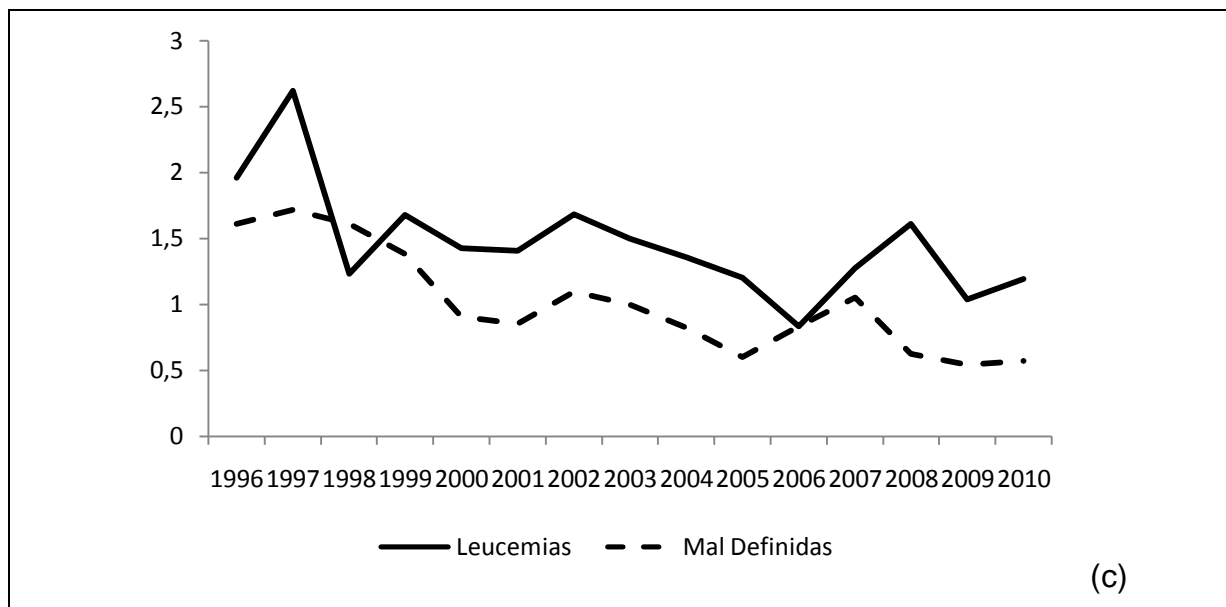


Figura 2: Tendência da mortalidade por leucemias e causas mal definidas, em crianças e adolescentes de 1 a 19 anos, de 1996 a 2010, Brasil. (a) Região Sudeste – 1 a 4 anos, (b) Região Sul – 1 a 4 anos e (c) Região Sul – 5 a 9 anos. (Conclusão)



4.1.4. Discussão

No Brasil, as estatísticas sobre as neoplasias infantis têm sido pouco analisadas na literatura nacional, apesar do fácil acesso às fontes de dados, tais como o SIM e os Registros de Câncer de Base.

Embora as estatísticas sobre mortalidade apresentem algumas falhas e lacunas, ela ainda continua sendo importante fonte de informação para conhecer perfis epidemiológicos das leucemias, atuando como instrumento para avaliação de programas e para definição de prioridades no sistema de saúde, mostrando a necessidade de se investir em melhorias contínuas ¹¹.

As diferenças regionais são marcantes no que se refere à qualidade dos dados. O percentual de óbitos cuja causa básica é desconhecida é classificado como “deficiente” ou “regular” em todos estados do Nordeste (percentual acima de 16%). Em contrapartida, a região Sul apresenta os melhores indicadores (entre “bom” e “satisfatório”), com percentuais de óbitos cuja causa básica é desconhecida abaixo de 15% ¹⁵.

Nota-se o progresso ao longo dos anos no Brasil, apresentando uma queda da proporção das causas mal definidas nos óbitos de 20% em 1979, declinado até 13,3% em 2003. Ao analisar as regiões brasileiras, essa proporção ainda é alta no Norte (21,2%) e Nordeste (25,9%), enquanto nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste os valores são de 8,9%, 6,7% e 5,7%, respectivamente ¹⁶. Resultados similares foram encontrados no presente trabalho, corroborando com a descrição na literatura.

Quanto maior a proporção de óbitos por causas mal definidas em uma distribuição geográfica, menor é a exatidão dessas estatísticas. Desse modo, já foi proposto que a proporção de “mal definidas” fosse considerada um indicador do nível de saúde e de desenvolvimento de uma região ¹¹.

Geralmente, as doenças crônicas não transmissíveis possuem declaração de óbito bem preenchida e assim, as informações são mais confiáveis. O problema que ocorre nesse grupo de doenças é que geralmente não são bem especificadas, possuindo apenas a causa básica, e sendo representadas por causas ou diagnósticos “incompletos”. Ainda assim, as neoplasias possuem menor proporção de diagnósticos incompletos, e conseqüentemente, os dados são um pouco mais confiável no que se refere à identificação dos tipos específicos ¹¹.

Pelos resultados, pode-se observar a queda dos casos óbitos por causas mal definidas, corroborando com a literatura existente que faz menção à qualidade da informação de mortalidade.

Existe um padrão de declínio na tendência da mortalidade por leucemia em crianças, no Brasil, em ambos os sexos. Porém, há um padrão significativo de aumento nas regiões Norte e Nordeste, com crescimento médio percentual anual estimado de 2% e 1,7%, respectivamente ⁵.

Um dos achados deste estudo foi a disparidade dos resultados no que se refere às regiões analisadas. Enquanto nas regiões Norte e Nordeste a relação encontrada foi negativa (isto é, o aumento de um indicador reflete na queda do outro), nas regiões Sul e Sudeste, a relação é positiva (isto é, o aumento de um indicador reflete no aumento do outro, ou, a queda de um indicador reflete na queda do outro).

De forma mais detalhada, na região Norte e Nordeste foi observada a queda do coeficiente dos óbitos por causas mal definidas e aumento da mortalidade por leucemia. Já na região Sul e Sudeste, a queda foi observada em ambas taxas.

A variabilidade nas regiões Norte e Nordeste pode ser explicada pelo próprio processo de transição demográfica e epidemiológica tardia em comparação às regiões Sudeste e Sul ¹⁷. Particularmente, em crianças e adolescentes, esse processo de transição é, dentre outros fenômenos, caracterizado pela redução de óbitos por doenças infectoparasitárias e crescimento ou estabilização por enfermidades crônico-degenerativas ¹⁸.

As quedas das taxas de mortalidade por leucemia na região Sul e Sudeste são em parte explicada pela melhora na assistência à saúde, reflexo do aumento na quantidade de procedimentos ambulatoriais de alta complexidade, nos quais se encaixam terapias oncológicas (quimioterapia e radioterapia), e exames complementares de alta complexidade (tomografia, ressonância magnética) ¹⁹.

4.1.5. Conclusão

Esta investigação expôs as diferenças regionais na avaliação das tendências da mortalidade por leucemias e a influência dos óbitos por causas mal definidas. Propõe-se que a mortalidade por causas mal definidas deva ser considerada, mensurada e melhor estudada, de forma que as estimativas das tendências sejam mais condizentes com a realidade. Expor esta diferença estimula a melhoria da qualidade dos dados de mortalidade, evidenciando sua fragilidade e como essas lacunas podem interferir diretamente nos indicadores de saúde. Propõem-se a contínua capacitação dos registradores em saúde, mostrando-lhes a importância destes dados, para que a cada dia possam ser mais completos e fidedignos.

4.1.6. Referências

1. Reis RS, Santos MO, Thuler LCS. Incidência de tumores pediátricos no Brasil. *Revista Brasileira de cancerologia* 2007; 53(1): 5-15.
2. Helman LJ, Malkin D. *Molecular Biology of Childhood Cancers*. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA editor. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology*. 9. th. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 1751-59.
3. Brasil. Ministério Da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. [citado 09 jul. 2014] Disponível em:<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>.
4. Little, J. *Epidemiology of childhood Cancer*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, (IARC Scientific Publications n° 149), 1999.
5. Ferman S, Santos MO, Ferreira JM, Reis RS, Oliveira JF, Pombo-de-Oliveira MS, et al. Childhood cancer mortality trends in Brazil, 1979-2008. *Clinics*. 2013; 68(2): 219-224.
6. Couto AC, Ferreira JD, Koifman RJ, Monteiro GTR, Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S. Trends in childhood leukemia mortality over a 25-year period. *J Pediatr*. 2010; 86(5):405-10.
7. Braga PE. *Câncer na Infância: Tendências e Análise de Sobrevida em Goiânia (1989-1996)* [dissertação]. São Paulo, SP: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2000.
8. Ferreira JMO. *Incidência, Mortalidade e Sobrevida de Leucemia e Linfoma no Município de Fortaleza, Ceará* [dissertação]. Rio de Janeiro, RJ: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, 2010.
9. Silva DS, Mattos IE, Teixeira LR. Tendência de Mortalidade por Leucemias e Linfomas em Menores de 20 Anos, Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2013; 59(2): 165-73.
10. Brasil. Ministério Da Saúde. Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). [citado 09 jul. 2014] Disponível em: <http://svs.aids.gov.br/cgiae/sim>.
11. Laurenti R, Mello Jorge MHP, Gotlieb SLD. A confiabilidade dos dados de mortalidade e morbidade por doenças crônicas não-transmissíveis. *Ciênc.*

- saúde coletiva 2004, 9(4):909-20. [citado em fev. 2014] Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v9n4/a12v9n4.pdf>
12. Mello Jorge MHP, Laurenti R, Gotlieb SLD. Análise da qualidade das estatísticas vitais brasileiras: a experiência de implantação do SIM e do SINASC. *Ciência & Saúde Coletiva* 2007, 12(3):643-54.
 13. Silva FF, Zandonade E, Zouain-Figueiredo GP. Analysis of childhood leukemia mortality trends in Brazil, from 1980 to 2010. *J Pediatr* 2014; 90(6), 587-92.
 14. Suíça. World Health Organization (WHO). Classificação Internacional de Doenças. United Nations. [citado 09 jul. 2014] Disponível em: <http://www.who.int/en/>.
 15. Paes NA. Qualidade das estatísticas de óbitos por causas desconhecidas dos Estados brasileiros. *Rev Saúde Pública* 2007;41(3):436-45.
 16. Santo AH. Causas mal definidas de morte e óbitos sem assistência. *Rev Assoc Med Bras* 2008; 54(1): 23-8.
 17. Vasconcelos AMN, Gomes MMF. Transição demográfica: a experiência brasileira. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 21(4):539-48, 2012.
 18. Goldani MZ, Mosca PRF, Portella AK, Silveira PP, Silva CH. O impacto da transição demográfico-epidemiológica na saúde da criança e do adolescente do Brasil. *Rev HCPA* 2012; 32(1): 49-57.
 19. Mendes ACG, Sá DA, Miranda GMD, Lyra TM, Tavares RAW. Assistência pública de saúde no contexto da transição demográfica brasileira: exigências atuais e futuras. *Cad. Saúde Pública*, 28(5):955-64, 2012.

4.2. PROPOSTA DE ARTIGO 2: ANÁLISE DA TENDÊNCIA DA MORTALIDADE
POR LEUCEMIAS INFANTOJUVENIS NO PERÍODO DE 1980 ATÉ 2012,
ESPÍRITO SANTO, BRASIL.

RESUMO

Objetivo: O presente trabalho foi realizado com o objetivo de estudar a tendência dos óbitos por leucemia em crianças e adolescentes no Espírito Santo, de 1980 a 2012. **Métodos:** Trata-se de um estudo ecológico, observacional, retrospectivo de série temporal, baseado em dados secundários, obtidos do Sistema de Informação Sobre Mortalidade sobre óbitos em crianças e adolescentes (0 a 19 anos) por leucemia, ocorridos no período de 1980 a 2012, no Espírito Santo. A categorização utilizada para óbitos por leucemias baseou-se na Classificação Internacional de Doenças, nona e décima revisões. Foram geradas taxas brutas de mortalidade e ajustadas por idade. Modelos de regressões foram propostos para avaliar tendência e adotado nível de significância de 5%. **Resultados:** De forma geral, as leucemias no Espírito Santo apresentaram queda. Porém, as tendências são heterogêneas para cada tipo de leucemia e faixa etária: Leucemias linfoides apresentaram queda na faixa etária de 0 a 4 anos, enquanto para a faixa etária de 10 a 14 anos apresentou crescimento; Leucemias mieloides apresentaram crescimento nas faixas de 0 a 4 anos e 0 a 14 anos; Outros tipos de leucemias apresentaram queda estatisticamente significativa em todas as faixas etárias, exceto de 15 a 19 anos. **Conclusões:** Foram encontrados padrões de decréscimo semelhantes ao Brasil e mundo, reflexo de melhorias nos serviços de saúde. Porém o aumento da mortalidade por leucemias mielóides é motivo de alarme, exigindo atenção especial para o acometimento deste tipo de neoplasia infantojuvenil.

Palavras Chaves: Mortalidade Infantil, Leucemia, Modelos Lineares, Criança, Adolescente.

Trend Analysis of Mortality from Leukemia in Children and Adolescent from 1980 until 2012, Espírito Santo, Brazil.

ABSTRACT

Objective: This work was carried out to study the trend of leukemia deaths in children and adolescents in Espírito Santo, 1980-2012. **Methods:** This was an ecological, observational, retrospective study of time series, based on secondary data obtained from the Information System on deaths on mortality among children and adolescents (0-19 years) for leukemia, occurred from 1980 to 2012, in the Espírito Santo. The categorization used for deaths from leukemia was based on the International Classification of Diseases, ninth and tenth revisions. Crude mortality rates were generated and rates adjusted by age. Regression models were proposed to assess trend and significance level adopted was 5%. **Results:** In general, leukemias in the Espírito Santo fell. However, trends are heterogeneous for each type of leukemia and age: Lymphoid Leukemias fell in the age group 0-4 years, while for the age group 10 to 14 years increased; Myeloid leukemias showed growth in the ranges 0 to 4 years and 0-14 years; Other types of leukemias showed a statistically significant decrease in all age groups except 15-19 years. **Conclusions:** Decrease patterns were found similar to Brazil and the world, reflecting improvements in health services. But the increased mortality by leukemia myeloid is cause for alarm, requiring special attention to the involvement of such infant-juvenile cancer.

Key words: Infant Mortality, Leukemia, Linear Models, Child, Adolescent.

4.2.1. Introdução

Os cânceres infantis são melhores classificados de acordo com a morfologia devido a sua diversidade histológica. Dessa forma, criou-se a *International Classification of Childhood Cancer* (ICCC), a qual classificou o câncer infantil em doze grandes grupos, sendo que os três primeiros são os mais comumente diagnosticados: leucemias, linfomas e tumores de sistema nervoso central ¹.

Geralmente, a Leucemia é o tipo de neoplasia mais comum que afeta crianças, sendo contabilizado aproximadamente um terço de todos os registros de câncer infantil ².

Estudos realizados no mundo evidenciam queda na tendência da mortalidade por leucemia em crianças de 0 a 14 anos em alguns países da Europa ³, América Latina ^{4,5}, América do Norte ^{5,6}, Ásia e Oceania ⁵.

Padrões semelhantes para mortalidade por leucemias são encontrados no Brasil ⁷, porém as regiões do país se mostram diferentes ^{8,9}.

Alguns estados do Nordeste e Norte apresentam crescimento na tendência da mortalidade por leucemias enquanto estados na região Sudeste e Sul apresentam queda ^{8,9,10}.

A epidemiologia das leucemias infantojuvenis do Espírito Santo é citada em algumas pesquisas, porém, não sendo objeto principal de estudo. Estudos realizados com Registros de Câncer de Base Populacionais (RCBP) em Vitória mostraram que a quantidade de novos casos de câncer em crianças e adolescentes (0 a 18 anos) representa 2,82% dos casos totais de tumores, sendo que desse total, 38,46% são leucemias ¹¹.

No Espírito Santo, entre os anos de 1980 a 2002, a tendência para leucemias em crianças e adolescentes (0 a 19 anos) se mostra decrescente, como os demais estados da região Sudeste, com variação percentual anual estimada de -1,67% e -2,94% para meninos e meninas, respectivamente, sendo que apenas para meninas a tendência foi considerada estatisticamente significativa ⁸.

Assim, o presente trabalho foi realizado com o objetivo de estudar a tendência dos óbitos por leucemia em crianças e adolescentes no Espírito Santo, de 1980 a 2012.

4.2.2. Materiais e Métodos

Foi realizado estudo ecológico, observacional, retrospectivo de série temporal, baseado em dados secundários.

Os dados foram obtidos do Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM), através do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS)¹², disponíveis online.

Para este estudo, foram coletados dados referentes a óbitos em crianças e adolescentes (0 a 19 anos) por leucemia, ocorridos no período de 1980 a 2012, no Espírito Santo.

A categorização utilizada baseou-se na Classificação Internacional de Doenças, nona ¹³ e décima ¹⁴ revisões, CID-9 (usada de 1980 a 1995) e CID-10 (usada de 1996 a 2010), pois são as classificações que abrangem o período estudado.

Considerou-se óbitos por leucemias aqueles classificados pelos códigos 204 (leucemia linfóide), 205 (leucemia mieloide), 206 (leucemia monocítica), 207 (outras leucemias especificadas), 208 (leucemias tipo celular não especificada) na CID-9. Em seguida, se agrupou os códigos 206, 207, 208 em um único estrato denominado “outros tipos de leucemias”. Nos anos posteriores a 1995, utilizou-se a CID-10 com os códigos C91 (leucemia linfóide), C92 (leucemia mielóide), C93 (leucemia monocítica), C94 (Outras leucemias de células de tipo específicas), C95 (Leucemia de tipo celular não especificada) agrupando-se os códigos C93, C94, C95 em um único estrato denominado “outros tipos de leucemias”.

No presente estudo, as faixas etárias foram descritas e distribuídas em quatro grupos: 0 a 4; 5 a 9; 10 a 14; 15 a 19 anos.

Para o cálculo dos coeficientes foram utilizados dados sobre a população total no período e por faixa etária encontrados no DATASUS.

O cálculo dos coeficientes de mortalidade foi executado da seguinte forma:

$$Mortalidade_{ano\ i} = \frac{\text{óbitos por causa na faixa etária por região}_{ano\ i}}{\text{população total na faixa etária por região}_{ano\ i}} \times 10^6$$

Além de análises para o coeficiente bruto de mortalidade, foi utilizada a padronização direta para a faixa etária de 0 a 14 anos, com a população mundial padrão proposta por Segi em 1960 e modificada por Doll, em 1966, como forma de evitar que a estrutura etária influenciasse na comparação dos coeficientes ¹⁵.

Foram realizados ajustes de regressão. Os modelos ajustados foram os semilogarítmicos e lineares definidos como:

$$\text{semilogarítmicas: } \ln Y_t = \beta_1 + \beta_2 t + \varepsilon_t$$

$$\text{lineares: } Y_t = \beta_1 + \beta_2 t + \varepsilon_t$$

Nestes as variáveis dependentes são $\ln Y_t$ e Y_t , a variável independente (ou regressor) é o tempo t , que assumiu valores 1, 2, 3 ... 33. β_1 representa o intercepto, β_2 representa o coeficiente angular e ε_t representa o erro aleatório. Esse método tem sido amplamente usado e recomendado pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) ¹⁵.

No modelo linear o coeficiente angular β_2 mede a variação absoluta, enquanto no modelo semilogarítmico mede a variação proporcional ou relativa constante em Y para dada variação absoluta no valor do regressor (neste caso, a variável t).

Se o coeficiente angular é positivo, Y apresenta uma tendência crescente; se é negativo, Y tem tendência decrescente. Considerou-se como tendência

estatisticamente significante os coeficientes angulares que possuísem p valor abaixo de 5% no teste t ¹⁶.

O melhor modelo foi escolhido pelo critério dos menores valores de “*Akaike’s Information Criterion*” (AIC) e menores valores de “*Schwarz’s Information Criterion*”, também conhecido por “*Bayesian Information Criterion*” (BIC) ¹⁶. Também foram avaliadas as significâncias do $\hat{\beta}_2$ do modelo e havendo empate, foi escolhido o modelo mais simples, o linear.

A Variação Percentual Anual Estimada (EAPC – “*Estimated Annual Percent Change*”) de mortalidade representa a taxa composta (ao longo do período), a qual foi apresentada desagregada por tipo de leucemia e faixa etária para o período de 1980 a 2012. Ela é calculada da seguinte forma:

$$EAPC = 100 \times (e^{\hat{\beta}_2} - 1)$$

Sendo que o $\hat{\beta}_2$ foi anteriormente calculado no modelo semilogarítmico. A significância do EAPC é medida através da significância do $\hat{\beta}_2$ encontrado no modelo de regressão semilogarítmico ^{16,17,18}.

Foram utilizados os programas Excel 2007, e Eviews para as análises estatísticas. O nível de significância adotado foi de 5%.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências da Saúde/UFES, sob o número do parecer 768.723 e data da relatoria 27 de agosto de 2014.

4.2.3. Resultados

No total, foram contabilizados 608 óbitos por leucemias em crianças e adolescentes (0 a 19 anos), no Espírito Santo, no período de 1980 a 2012.

Em uma análise descritiva preliminar, como evidencia a Tabela 1, foi contabilizada uma taxa média de mortalidade por leucemias totais no período de 1980 a 2012 de

13,38 óbitos em 1 milhão de crianças na faixa etária de 5 a 9 anos, e 18,53 óbitos em 1 milhão de crianças na faixa etária de 15 a 19 anos. O valor máximo da taxa foi encontrado no ano de 1982 na faixa etária de 0 a 4 anos, no qual esses valor chegou a 39,05.

Analisando o tipo específico de leucemia, no caso as linfóides, o valor médio da taxa ficou entre 7,54, para faixa etária de 10 a 14, e 8,52 óbitos, para faixa etária de 5 a 9 anos, por 1 milhão de crianças. Em todas as faixas etárias calculadas não ajustadas, o valor mínimo foi de zero. O valor máximo foi encontrado na faixa etária de 0 a 4 anos, 28,40 óbitos em 1 milhão de crianças no ano de 1982.

Para as leucemias mielóides, o valor médio da taxa ficou entre 3,75, para faixa etária de 5 a 9, e 7,44 óbitos, para faixa etária de 15 a 99 anos, por 1 milhão de crianças. Em todas as faixas etárias calculadas não ajustadas, o valor mínimo foi de zero. O valor máximo foi encontrado na faixa etária de 15 a 19 anos, 19,59 óbitos em 1 milhão de crianças no ano de 1986.

Para as leucemias classificadas como outras, o valor médio da taxa ficou entre 1,10, para faixa etária de 5 a 9, e 3,19 óbitos, para faixa etária de 15 a 19 anos, por 1 milhão de crianças. Em todas as faixas etárias calculadas, o valor mínimo foi de zero. O valor máximo foi encontrado na faixa etária de 0 a 4 anos, 17,59 óbitos em 1 milhão de crianças no ano de 1980.

Tabela 1 – Análise descritiva das taxas de mortalidade por leucemias em crianças e adolescentes (0 a 19 anos) no Espírito Santo, de 1980 a 2012. (Coeficientes por 1.000.000)

Variável	Faixa Etária	Taxa Média no Período (1980-2012)	Mínimo	Máximo
Leucemia Total	0 a 4	16,16	3,21	39,05
	5 a 9	13,38	3,69	24,79
	10 a 14	15,13	3,38	27,13
	15 a 19	18,53	3,26	38,11
	0 a 14*	14,96	7,59	26,10
Leucemia Linfóide	0 a 4	8,20	0,00	28,40
	5 a 9	8,52	0,00	23,06
	10 a 14	7,54	0,00	22,94
	15 a 19	7,90	0,00	18,23
	0 a 14*	8,11	1,86	15,72
Leucemia Mielóide	0 a 4	5,11	0,00	13,04
	5 a 9	3,75	0,00	10,32
	10 a 14	5,24	0,00	16,96
	15 a 19	7,44	0,00	19,59
	0 a 14*	4,71	0,92	9,66
Outras Leucemias	0 a 4	2,84	0,00	17,59
	5 a 9	1,10	0,00	7,53
	10 a 14	2,35	0,00	12,09
	15 a 19	3,19	0,00	16,30
	0 a 14*	2,14	0,00	11,61

*Taxa ajustada

Calculando as regressões, foi constatado que o melhor modelo dentre os analisados foi o linear.

De acordo com a Tabela 2, para o total de leucemias, foi notada uma tendência decrescente para a faixa etária de 0 a 4 anos, indicando que entre o ano de 1980 e 2012 a mortalidade por leucemia no Espírito Santo caiu em média, à taxa absoluta de 0,34 óbitos em 1.000.000 de crianças por ano. Foi notada uma tendência decrescente para a faixa etária de 15 a 19 anos, indicando que entre o ano de 1980 e 2012 a mortalidade por leucemia no Espírito Santo caiu em média, à taxa absoluta de 0,32 óbitos em 1.000.000 de crianças por ano. Nessa faixa etária foi encontrada variação anual percentual de queda de 2,31% ao longo do período em estudo. (Figura 1(a))

Para as Leucemias Linfóides, foi notada uma tendência decrescente para a faixa etária de 0 a 4 anos, indicando que entre o ano de 1980 e 2012 a mortalidade por leucemia linfóide no Espírito Santo caiu em média, à taxa absoluta de 0,27 óbitos em 1.000.000 de crianças por ano. Ao longo do período estudado, foi encontrada uma taxa de decrescimento de 2,61%. Já na faixa etária de 10 a 14 anos foi encontrada tendência crescente, indicando que entre o ano de 1980 e 2012, a mortalidade por leucemia linfóide no Espírito Santo aumentou em média, à taxa absoluta de 0,22 óbitos em 1.000.000 de crianças por ano. (Figura 1(b))

Para as Leucemias Mielóides, foi notada uma tendência crescente para a faixa etária de 0 a 4 anos, indicando que entre o ano de 1980 e 2012 a mortalidade por leucemia mielóide no Espírito Santo aumentou em média, à taxa absoluta de 0,14 óbitos em 1.000.000 de crianças por ano. Na regressão com a faixa etária de 0 a 14 ajustada foi encontrada tendência crescente, indicando que entre o ano de 1980 e 2012 a mortalidade por leucemia mielóide no Espírito Santo aumentou em média, à taxa absoluta de 0,09 óbitos em 1.000.000 de crianças por ano (Figura 1(c)).

Para o tipo classificado como outras leucemias, foi notada uma tendência decrescente para a faixa etária de 0 a 4 anos, 5 a 9 anos, 10 a 14 anos. Na faixa etária de 0 a 4 anos o resultado mostrou que a mortalidade por outras leucemias caiu em média, à taxa absoluta de 0,21 óbitos em 1.000.000 de crianças por ano. Na faixa etária de 5 a 9 anos o resultado mostrou que a mortalidade por outras

leucemias caiu em média, à taxa absoluta de 0,11 óbitos em 1.000.000 de crianças por ano. Na faixa etária de 10 a 14 anos o resultado mostrou que a mortalidade por outras leucemias caiu em média, à taxa absoluta de 0,19 óbitos em 1.000.000 de crianças por ano. Na faixa etária ajustada (0 a 14 anos) o resultado mostrou que a mortalidade por outras leucemias caiu em média, à taxa absoluta de 0,17 óbitos em 1.000.000 de crianças por ano. A variação anual estimada para a faixa etária ajustada (0 a 14 anos) indicou que ao longo do período estudado, foi encontrada uma taxa de decréscimo de 4,44% (Figura 1(d)).

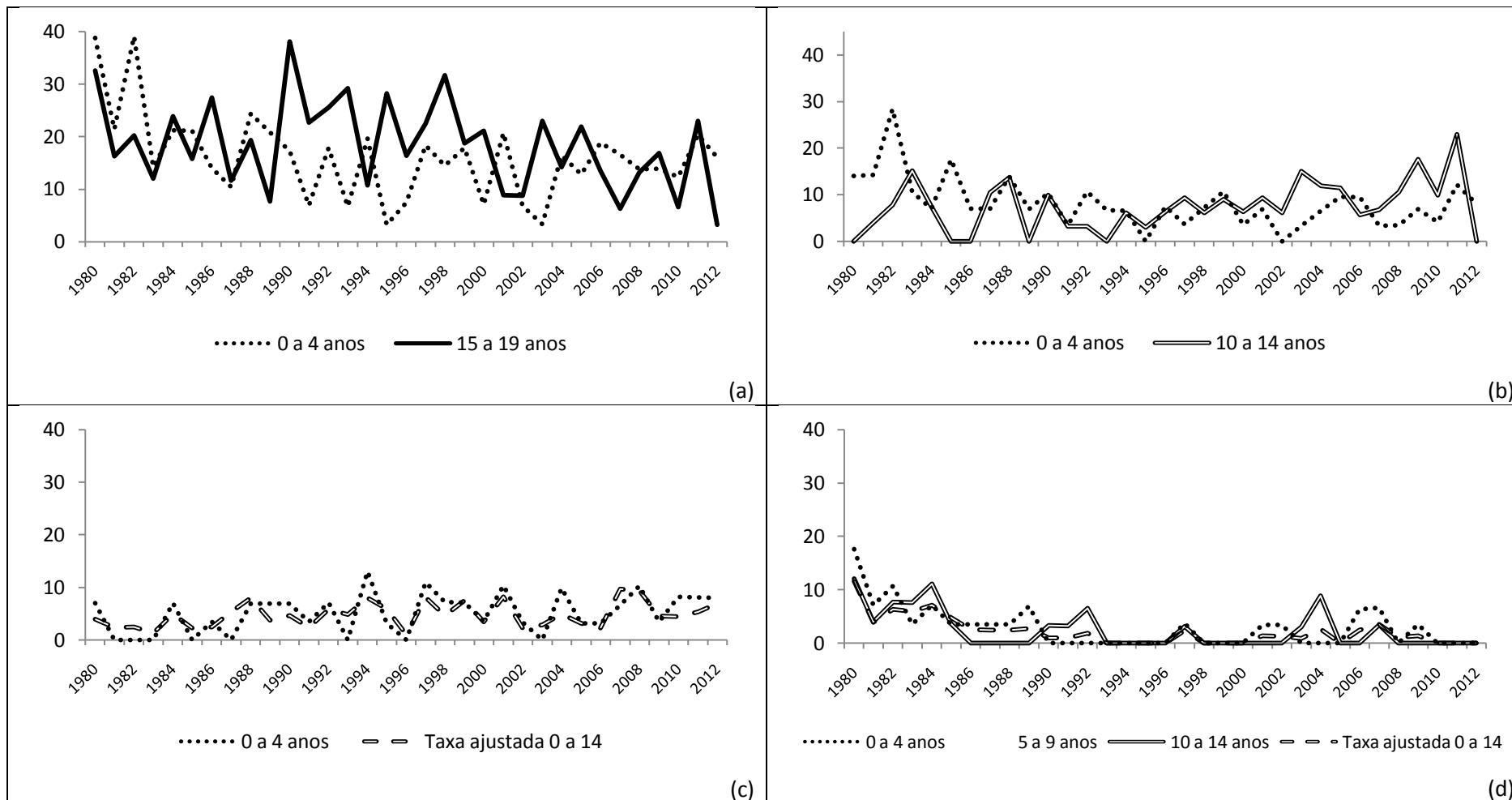
Tabela 2 – Resultados das regressões lineares para as taxas de mortalidade por leucemias em crianças e adolescentes (0 a 19 anos) no Espírito Santo, de 1980 a 2012.

Variável	Faixa Etária	Coefficiente Angular	P-Valor	Tendência	R ²	EAPC
Leucemias Totais	0 a 4	-0,34	0,020	Decrescente	0,16	-1,66
	5 a 9	-0,08	0,515	Constante	0,01	-0,66
	10 a 14	0,07	0,588	Constante	0,01	0,69
	15 a 19	-0,32	0,035	Decrescente	0,14	-2,31**
	0 a 14*	-0,05	0,393	Constante	0,02	-0,71
Leucemias Linfoides	0 a 4	-0,27	0,005	Decrescente	0,23	-2,61**
	5 a 9	-0,03	0,819	Constante	0,00	-0,19
	10 a 14	0,22	0,026	Crescente	0,15	1,90
	15 a 19	-0,09	0,285	Constante	0,04	-0,53
	0 a 14*	-0,05	0,393	Constante	0,02	-0,35
Leucemias Mieloides	0 a 4	0,14	0,040	Crescente	0,13	0,10
	5 a 9	0,06	0,336	Constante	0,03	-0,94
	10 a 14	0,04	0,608	Constante	0,01	0,89
	15 a 19	-0,11	0,231	Constante	0,05	-1,84
	0 a 14*	0,09	0,050	Crescente	0,12	2,03
Outras Leucemias	0 a 4	-0,21	0,002	Decrescente	0,26	-1,70
	5 a 9	-0,11	0,002	Decrescente	0,26	-1,34
	10 a 14	-0,19	0,002	Decrescente	0,26	-2,35
	15 a 19	-0,12	0,064	Constante	0,11	-1,86
	0 a 14*	-0,17	0,000	Decrescente	0,41	-4,44**

*Taxa ajustada

**EAPC estatisticamente significativa.

Figura 1 – Gráficos de linhas das taxas de mortalidade por Leucemias Totais (a), Leucemia Linfóide (b), Leucemia Mieloide (c), Outros tipos de Leucemia(d), para ambos os sexos, para as faixas etárias estatisticamente significativas no período de 1980 a 2012, no Espírito Santo. Valores expressos por 1.000.000.



4.2.4. Discussão

A importância de estudar evolução histórica da mortalidade consiste em gerar hipóteses etiológicas, bem como levantar proposições de relação entre fatores de risco e doenças. Na vigilância epidemiológica, seu papel consiste em detectar novos padrões e fatores de risco. Na prevenção primária, cujo objetivo é a redução da exposição aos fatores de risco, auxilia como instrumento de avaliação. Essa análise também atua na prevenção secundária como forma de redução da mortalidade. Já para a saúde pública é de particular interesse a fim de determinar as prioridades orçamentárias e planejar os serviços necessários, prevendo futuros desenvolvimentos ¹⁸.

Desde a criação do Sistema de Informação de Saúde no Brasil em 1975, tendo como primeiro componente o Sistema de Informações sobre Mortalidade, muitos avanços ocorreram nesta área. O avanço tecnológico possibilitou o salto na qualidade, não apenas em nível de registro, coleta e processamento de dados, mas também na disponibilização dos mesmos. Dessa forma as informações geradas são amplamente utilizadas para subsídio de decisões político-administrativas, e obviamente, avaliações epidemiológicas. Mesmo com tantos avanços, os sistemas de informações ainda padecem com problemas de má qualidade de dados geradas pela sub-notificação e não completude, e falta de consistência interna, isto é, valores incoerentes e contraditórios ¹⁹.

Corroborando com estudos no Brasil ^{7,8,9,20} e mundo ^{3,4,5,6}, percebe-se em sua totalidade uma tendência decrescente na mortalidade por leucemias em crianças e adolescentes. Assim como nesses estudos, pode-se inferir que esses números são reflexo de diferentes fatores associados.

O aumento na probabilidade de sobrevida na maioria das neoplasias em menores de 15 anos decorrente de diagnósticos precoces e intervenções terapêuticas melhores ^{21,22}; refletem nessas tendências decrescentes.

Estudo em Recife mostrou que a probabilidade de sobrevida global de 5 anos dos pacientes pediátricos diagnosticados com leucemia linfóide aguda foi de 32% no período de 1980 a 1989, para 47% nos anos de 1994 a 1997 até chegar em 63%

nos anos de 1997 a 2002. Concomitantemente, revelou ainda a diminuição da probabilidade de abandono de tratamento de 16% no período de 1980 a 1989 para 0,5% em 1997 a 2002 e diminuição da recidiva da doença no percentual de 14% no período de 1980 a 1989 para 3.3% em 1997 a 2002 ²².

Para as leucemias linfóides encontrou-se a dicotomia: taxa decrescente para crianças de 0 a 4 anos e taxa crescente para crianças de 10 a 14 anos. Pela literatura sabe-se que a sobrevida para pacientes acometidos por leucemia linfóide aguda é maior nas faixas etárias de 1 a 3 e 4 a 10 que os adolescentes na faixa de 11 a 19 anos ²³. Achados semelhantes no Brasil mostram que os menores de dez anos possuem probabilidade de sobrevida global de oito anos de 73%, enquanto os pacientes de 10 anos ou mais, a probabilidade de sobrevida cai para 49% ²⁴.

A tendência acentuada de declínio da mortalidade pelo subtipo de neoplasia classificado como “Outras Leucemias” corrobora com achados para o Brasil ¹⁰. Deve-se ressaltar a contínua melhoria dos dados de mortalidade alcançada ao longo dos anos, com a queda das subnotificações ^{19,25}. De forma análoga aos achados recentes, supõe-se que esses casos tenham migrado para tipos mais específicos de leucemias, com a melhoria nas declarações de óbitos ⁷.

Um dos resultados deste trabalho foi o aumento na tendência da mortalidade por leucemias mielóides. Há de se destacar a importância da imunofenotipagem nas leucemias agudas, diferenciando e reconhecendo subtipos de doenças, o que não era possível utilizando apenas critérios morfológicos e citoquímicos. Dessa forma é possível diferenciar a leucemia mielóide aguda LMA-M0 da leucemia linfóide aguda LLA-L2, e assim, orientar corretamente ao tratamento apropriado ²⁶.

O quadro da sobrevida das crianças e adolescentes com leucemia mielóide no estado faz com que esse quadro se agrave. Estudo conduzido no Espírito Santo, com pacientes oncológicos pediátricos admitidos no hospital de 2000 a 2005, mostrou que a população acometida por leucemia mielóide aguda deteve as menores taxas médias de sobrevida, com percentuais de 66,7% em 3 meses e 42,9% em 60 meses ²⁷.

A série histórica analisada, apesar de longa, contém poucos dados (32 anos de estudo e 608 óbitos), o que pode fragilizar o estudo da tendência. Seria ideal uma atualização deste estudo quando houver maior disponibilidade de dados.

É necessária uma maior investigação sobre como a imunofenotipagem é utilizada no estado, para especificação do tratamento das leucemias.

Outra sugestão para estudos futuros seria relacionar mortalidade e áreas por estratos socioeconômicos do estado, para identificar possíveis localidades onde o acesso aos serviços de saúde é precário e o diagnóstico é tardio, com maiores dificuldades de encaminhamento ao serviço especializado.

4.2.5. Conclusão

Os dados de mortalidade por leucemia no estado do Espírito Santo, Brasil, mostraram tendência de decréscimo semelhantes ao Brasil e mundo, assemelhando-se ao padrão de áreas desenvolvidas. Isso é, em grande parte, devido ao reflexo de melhorias nos serviços de saúde. Porém o aumento da mortalidade por leucemias mielóides é motivo de alarme, exigindo atenção especial para o acometimento deste tipo de neoplasia infantojuvenil. Desta forma, esta avaliação permitiu identificar um grupo populacional com prognóstico mais desfavorável, um desafio para a saúde pública no estado do Espírito Santo.

4.2.6. Referências

1. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. *CANCER* apr. 2005; 103(7):1457-67.
2. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. The international incidence of childhood cancer. *International Journal of Cancer* 1988; 42(4): 511-20.
3. Bertuccio P, Bosetti C, Malvezzi M, Levi F, Chatenoud L, Negri E, et al. Trends in mortality from leukemia in Europe: An update to 2009 and a projection to 2012. *International Journal of Cancer* 2013; 132(2): 427-36.
4. Curado MP, Pontes T, Guerra-Yi ME, de Camargo Cancela M. Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America. *Rev Panam Salud Publica* 2011; 29(2):96-102.
5. Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Negri E, La Vecchia C. Childhood Cancer Mortality in America, Asia, and Oceania, 1970 Through 2007. *Cancer* 2010; 116(21): 5063-74.
6. Linet MS, Ries LA, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer Surveillance Series: Recent Trends in Childhood Cancer Incidence and Mortality in the United States. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91(12):1051-8.
7. Silva FF, Zandonade E, Zouain-Figueiredo GP. Analysis of childhood leukemia mortality trends in Brazil, from 1980 to 2010. *J Pediatr* 2014; 90(6), 587-92.
8. Ribeiro KB, Lopes LF, Camargo B. Trends in Childhood Leukemia Mortality in Brazil and Correlation With Social Inequalities. *Cancer* 2007; 110(8): 1823-31.
9. Ferman S, Santos MO, Ferreira JM, Reis RS, Oliveira JF, Pombo-de-Oliveira MS, et al. Childhood cancer mortality trends in Brazil, 1979 –2008. *Clinics* 2013; 68(2): 219-24.
10. Silva DS, Mattos IE, Teixeira LR. Tendência de Mortalidade por Leucemias e Linfomas em Menores de 20 Anos, Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2013; 59(2): 65-173.
11. Reis RS, Santos MO, Thuler LCS. Incidência de tumores pediátricos no Brasil. *Revista Brasileira de cancerologia* 2007; 53(1): 5-15.

12. Brasil. Ministério Da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). [citado 09 jul. 2014] Disponível em <http://www2.datasus.gov.br>.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Mortalidade CID-9. [citado 12 dez 2014] Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/obtcid09br.htm>.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Mortalidade CID-10. [citado 12 dez 2014] Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>.
15. Boyle P, Parkin DM. Statistical methods for registries. In: Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG, editor. Cancer Registration: Principles and Methods. Lyon: IARC; 1991. p. 126-58.
16. Gujarati D. Econometria Básica. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.
17. Brasil. Ministério Da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. 2008. [citado 09 jul. 2014] Disponível em http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cancer_crianca_adolescente_brasil.pdf.
18. Esteve J, Benhamou E, Raymond L. Space-time variations and group correlations. In: _____. Statistical Methods in Cancer Research Vol IV. Lyon (France): IARC Scientific Publications; 1994. p. 107-221.
19. Mello Jorge MHP, Laurenti R, Gotlieb SLD. Avaliação dos Sistemas de Informação em Saúde no Brasil. Cadernos Saúde Coletiva 2010; 18(1): 07-18.
20. Couto AC, Ferreira JD, Koifman RJ, Monteiro GTR, Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S. Trends in Childhood leukemia mortality over a 25-year period. J Ped 2010; 86(5): 405-410.
21. Braga PE, Latorre MRDO, Curado MP. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2002; 18(1): 33-44.
22. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, Pedrosa A, Pui CH, Ribeiro RC, et al. Establishment of a Pediatric Oncology Program and Outcomes of Childhood

- Acute Lymphoblastic Leukemia in a Resource-Poor Area. *Jama* .2004; 291(20): 2471-75.
23. Zippin C, Cutler S J, Reeves W J, Lum D. Variation in survival among patients with acute lymphocytic leukemia. *Blood*. 1971; 37(1): 59-72.
24. Leite EP, Muniz MTC, Azevedo ACAC, Souto FR, Maia ACL, Gondim CMF, et al. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.* 2007; 7(4): 413-21.
25. Rede Interagencial De Informação Para A Saúde – Ripsa. Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações. 2. ed. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2008.
26. Martins SLR, Falcão RP. A importância da imunofenotipagem na Leucemia Mielóide Aguda. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2000; 46(1): 57-62.
27. Zouain-Figueiredo GP, Zandonade E, Amorim MHC. Cancer survival among children and adolescents at a state referral hospital in southeastern Brazil. *Rev Bras Saúde Matern Infant* 2013, 13 (4): 335-44.

5. CONCLUSÕES

O presente trabalho estudou as leucemias infantojuvenis no Brasil de forma a detalhar relações entre mortalidade por leucemia e causas mal definidas de óbitos, bem como tendência histórica da mortalidade por leucemia no Espírito Santo, Brasil.

Estes estudos epidemiológicos são instrumentos relevantes para a saúde coletiva de forma a contribuir benéficamente para ações de saúde voltadas para pacientes infantojuvenis oncológicos, visando melhor prognóstico da doença. As ações que poderão ser empregadas, vão desde a melhoria dos registros de mortalidade, uma vez demonstrado que os indicadores de mortalidade são influenciados pelas causas de óbitos mal definidas, até melhorias diagnósticas que contribuem para a sobrevivência e conseqüentemente, diminuição da mortalidade por leucemia.

6. REFERÊNCIAS

BERTUCCIO, P. et al. Trends in mortality from leukemia in Europe: An update to 2009 and a projection to 2012. **International Journal of Cancer**, v. 132, n. 2, p. 427–436, 2013.

BOYLE, P.; PARKIN, D.M. Statistical methods for registries. In: JENSEN, O.M.; PARKIN, D.M.; MACLENNAN, R.; MUIR, C.S.; SKEET, R.G. editor. **Cancer Registration: Principles and Methods**. Lyon: IARC; 1991. p. 126-158.

BRAGA, P. E.; LATORRE, M.R.D.O.; CURADO, M.P. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n.1, p. 33-44, 2002.

BRAGA, P. E.; LATORRE, M. R. D. O.; CURADO, M. P. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. **Cad. Saúde Pública**, v. 18, n.1, p. 33-44, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade**. 2008.

_____. Ministério da Saúde. **Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS)**. Disponível em < <http://www2.datasus.gov.br> > Acesso em: 9 jul 2014b.

_____. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil**. 2014.

_____. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). **Mortalidade CID-9**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/obtcid09br.htm>> Acesso: 12 dez 2014a.

_____. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). **Mortalidade CID-10**. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>> Acesso: 12 dez 2014b.

_____. Ministério da Saúde. **Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM)**. Disponível em: <<http://svs.aids.gov.br/cgiae/sim/>> Acesso: 09 jul. 2014a.

CHATENOUD, L. et al. Childhood Cancer Mortality in America, Asia, and Oceania, 1970 Through 2007. **Cancer**, v. 116, n. 21, p. 5063–5074, 2010.

COUTO, A. C. et al. Trends in Childhood leukemia mortality over a 25-year period. **J Ped**, v. 86. n. 5, p. 405-410, 2010.

CURADO, M. P. et al. Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America. **Rev Panam Salud Publica**, v. 29, n. 2, 2011.

ESCAMILLA-SANTIAGO, R. A. et al. Tendencia de la mortalidad por cáncer en niños y adolescentes según grado de marginación en México (1990-2009). **Salud Pública De México**, v. 54, n. 6, p. 587-594, 2012.

ESTEVE, J.; BENHAMOU, E.; RAYMOND, L. Space-time variations and group correlations. In:_____.**Statistical Methods in Cancer Research Vol IV**. Lyon: IARC, 1994. cap. 3, p. 107-221.

FELIX, J. D. et al. Avaliação da completude das variáveis epidemiológicas do Sistema de Informação sobre Mortalidade em mulheres com óbitos por câncer de mama na Região Sudeste - Brasil (1998 a 2007). **Ciênc. saúde coletiva**, v.17, n.4, p. 945-953, 2012.

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

FERREIRA, J. M. O. **Incidência, Mortalidade e Sobrevida de Leucemia e Linfoma no Município de Fortaleza, Ceará**. 2010.106 f. Dissertação (Mestrado em Ciências na área de Saúde Pública e Meio Ambiente) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2010.

GOLDANI, M.Z.; MOSCA, P.R.F.; PORTELLA, A.K.; SILVEIRA, P.P.; SILVA, C.H. O impacto da transição demográfico-epidemiológica na saúde da criança e do adolescente do Brasil. **Revista HCPA**, v. 32, n. 1, p. 49-57, 2012.

GUJARATI D. **Econometria Básica**. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.

HELMAN, L. J.; MALKIN D. Molecular Biology of Childhood Cancers. In: DEVITA, V.T.; LAWRENCE, T. S.; ROSENBERG, S. A. **DeVita, Hellman, and Rosenberg's**

cancer: principles & practice of oncology. 9. ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2011. p. 1751-1759.

HOWARD, S. C. et al. Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. **Jama**, v. 291, n. 20, p. 2471-2475, 2004.

KNOWLES, M.; SELBY, P. **Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer.** Oxford University Press, 2005.

LAURENTI, R.; MELLO JORGE, M.H.P; GOTLIEB, S.L.D. A confiabilidade dos dados de mortalidade e morbidade por doenças crônicas não-transmissíveis. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 9, n. 4, p. 909-920, 2004.

LEITE EP et al. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, Recife, v. 7, n. 4, 413-421, 2007.

LINET, M.S. et al. Cancer Surveillance Series: Recent Trends in Childhood Cancer Incidence and Mortality in the United States. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 91, n. 12, p. 1051-1058, 1999.

LITTLE, J. **Epidemiology of childhood Cancer.** Lyon: International Agency for Research on Cancer, (IARC Scientific Publications n° 149), 1999.

MARTINS, S.L.R; FALCÃO, R.P. A importância da imunofenotipagem na Leucemia Mielóide Aguda. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 1, p. 57-62, 2000.

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.

_____. Avaliação dos Sistemas de Informação em Saúde no Brasil. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 18, n. 1, p. 07-18, 2010.

MELLO JORGE, M.H.P.; GOTLIEB, S.L.D; LAURENTI R. A saúde no Brasil: análise do período 1996 a 1999 - Brasília: **Organização Pan-Americana da Saúde**, 2001.

MENDES, A.C.G. et al. Assistência pública de saúde no contexto da transição demográfica brasileira: exigências atuais e futuras. **Cad. Saúde Pública**, v. 28, n.5, p. 955-964, maio 2012.

PAES, N.A. Qualidade das estatísticas de óbitos por causas desconhecidas dos Estados brasileiros. **Rev Saúde Pública**, v. 41, n. 3, p. 436-445, 2007.

PARKIN, D.M. et al. **International Incidence of Cancer, v. II**. Lyon: International Agency for Research on Cancer / World Health Organization, (IARC Scientific Publications nº 144), 1998.

PARKIN, D.M. et al. The International Incidence of Childhood Cancer. **International Journal of Cancer**, v. 42, n. 4, p. 511-520, 1988.

REIS, R. S.; SANTOS, M.O.; THULER, L.C.S. Incidência de Tumores Pediátricos no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 1, p. 5-15, 2007.

RIBEIRO, K.B.; LOPES, L.F.; CAMARGO, B. Trends in Childhood Leukemia Mortality in Brazil and Correlation With Social Inequalities. **Cancer**, v. 110, n.8, p. 1823-1831, 2007.

REDE INTERAGENCIAL DE INFORMAÇÃO PARA A SAÚDE – RIPSÁ. **Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações**. 2. ed. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2008.

SANTO, A. H. Causas mal definidas de morte e óbitos sem assistência. **Rev Assoc Med. Bras.**, v. 54, n. 1, p. 23-28, 2008.

SILVA, D. S.; MATTOS I. E.; TEIXEIRA, L. R. Tendência de mortalidade por leucemias e linfomas em menores de 20 anos, Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 59, n. 2, p. 165-173, 2013.

SILVA, F.F.; ZANDONADE, E.; ZOUAIN-FIGUEIREDO, G.P. Analysis of childhood leukemia mortality trends in Brazil, from 1980 to 2010. **Jornal de Pediatria**, v. 90, n. 6, p. 587-592, 2014.

SMITH, M. A. et al. Outcomes for Children and Adolescents With Cancer: Challenges for the Twenty-First Century. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 15, p. 2625-2634, 2010.

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

SUIÇA. World Health Organization (WHO). **Classificação Internacional de Doenças**. United Nations. Disponível em: <<http://www.who.int/en/>>. Acesso em: jul 2014.

VASCONCELOS, A. M. N.; GOMES, M. M. F. Transição demográfica: a experiência brasileira. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 21, n. 4, p. 539-548, out./dez. 2012.

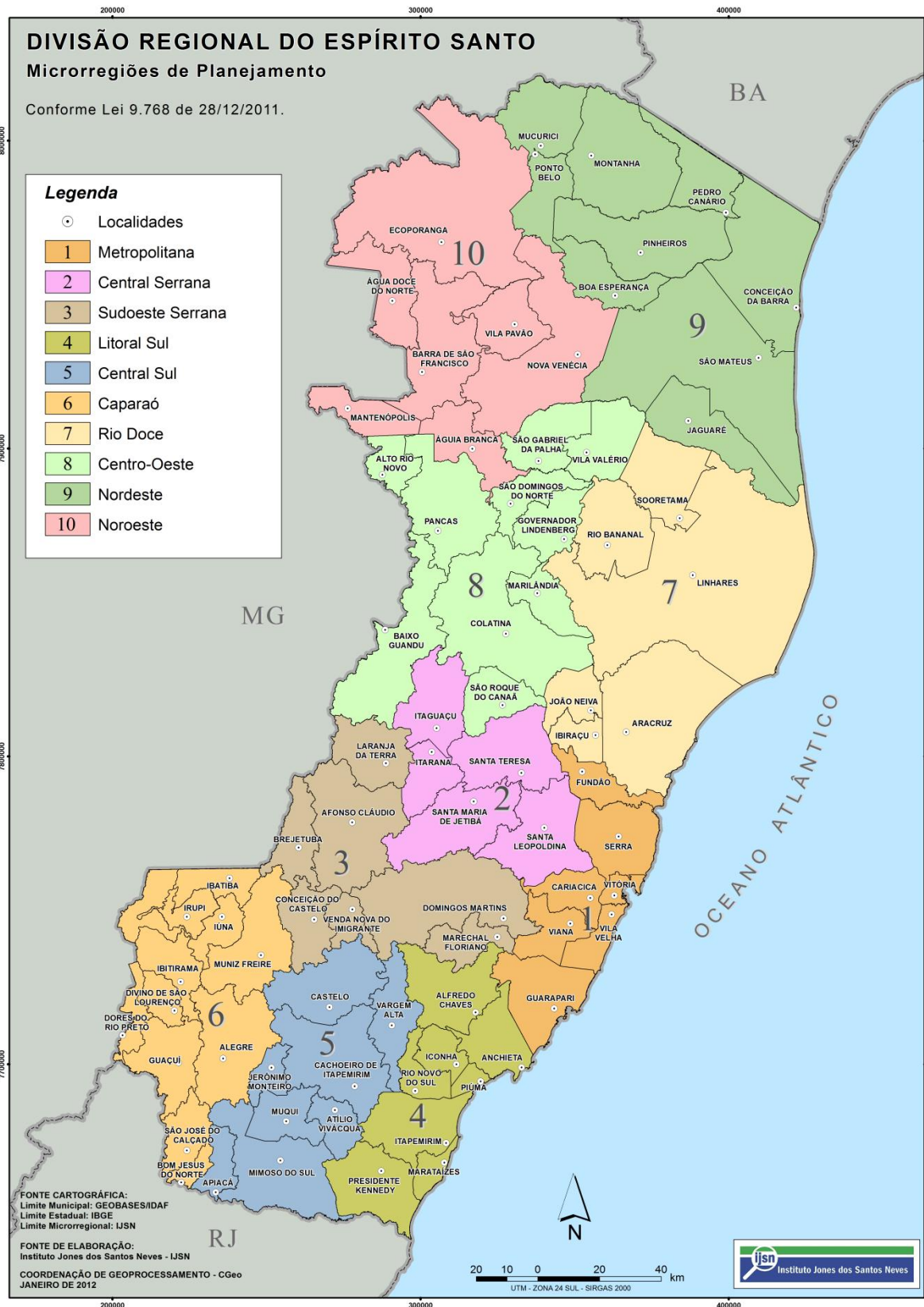
WARD, E et al. Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014. **CA Cancer J. Clin.**, v. 64, n. 2, p. 83-103, mar./abr. 2014.

ZIPPIN, C. et al. Variation in survival among patients with acute lymphocytic leukemia. **Blood**, v. 37, n. 1, p. 59-72, 1971.

ZOUAIN-FIGUEIREDO, G. P.; ZANDONADE, E.; AMORIM, M. H. C. Cancer survival among children and adolescents at a state referral hospital in southeastern Brazil. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, v. 13, n. 4, p. 335-344, 2013.

7. ANEXOS

ANEXO 1 – Mapa Municípios do Espírito Santo e suas Microrregiões de Planejamento.



Fonte: Instituto Jones dos Santos Neves.

CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE/UFES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CÂNCER INFANTOJUVENIL NO BRASIL: Um Estudo Sobre Tendências e Qualidade dos Dados.

Pesquisador: Franciane Figueiredo da Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 34339014.7.0000.5060

Instituição Proponente: Centro de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 768.723

Data da Relatoria: 27/08/2014

Apresentação do Projeto:

Projeto de pós-graduação stricto sensu. Foram apresentados dois "estudos" num mesmo projeto sendo que ambos serão realizados utilizando estudos ecológicos, observacionais, retrospectivos de série temporal, baseados em dados secundários. Os dados serão obtidos do Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM), através do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), disponíveis online.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

ESTUDO 1: Estudar a qualidade das informações dos dados de mortalidade por leucemia infantojuvenil no Brasil e regiões de 1996 a 2010;

ESTUDO 2: Estudar a tendência dos óbitos por leucemia em crianças e adolescentes no Espírito Santo, de 1980 a 2012.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com a pesquisadora, "Riscos: Não existe risco direto para os sujeitos, pois não há identificação dos indivíduos no sistema de informação. Portanto, segundo a Resolução 466, há um risco mínimo. Benefícios: Conhecimento proveniente do estudo cooperando para o crescimento do meio acadêmico e futuras pesquisas. Reconhecimento de padrões da

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

UF: ES

Telefone: (27)3335-7211

Município: VITORIA

CEP: 29.040-091

E-mail: cep@ccs.ufes.br

CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE/UFES



Continuação do Parecer: 768.723

mortalidade para tipos de leucemias em diferentes faixas etárias, bem como as tendências sobre a qualidade da informação, contribuindo para o desenvolvimento de futuras intervenções." ??????

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa com potencial de geração de dados para o meio científico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE dispensado

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Por tratar-se de dados secundários de domínio público, não há conflitos éticos.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

VITORIA, 27 de Agosto de 2014

Assinado por:
Cinthia Furst Leroy Gomes Bueloni
(Coordenador)

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

UF: ES

Telefone: (27)3335-7211


Município: VITORIA

CEP: 29.040-091

E-mail: cep@ccs.ufes.br

ANEXO 4 – Comprovante de Submissão do Artigo “Diferenças Regionais das Tendências de Mortalidade Infantojuvenis por Leucemia e Causas Mal Definidas, de 1996 a 2010, Brasil”.

Gmail - A manuscript number has been assigned: JPED-D-14-00479 <https://mail.google.com/mail/u/0/?ui=2&ik=b920803641&view=pt&ca...>

 **Franciane Figueiredo <francianefigueiredo@gmail.com>**

A manuscript number has been assigned: JPED-D-14-00479
1 mensagem

Jornal de Pediatria <jped@jped.com.br> 19 de novembro de 2014 00:22
Para: francianefigueiredo@gmail.com

Ms. Ref. No.: JPED-D-14-00479
Title: Diferenças Regionais das Tendências de Mortalidade Infantojuvenis por Leucemia e Causas Mal Definidas, de 1996 a 2010, Brasil.
Jornal de Pediatria

Dear Mrs. Franciane Figueiredo Silva,

Your submission "Diferenças Regionais das Tendências de Mortalidade Infantojuvenis por Leucemia e Causas Mal Definidas, de 1996 a 2010, Brasil." has been assigned manuscript number JPED-D-14-00479.

To track the status of your paper, please do the following:

1. Go to this URL: <http://ees.elsevier.com/jped/>
2. Enter your login details
3. Click [Author Login]
This takes you to the Author Main Menu.
4. Click [Submissions Being Processed]

Thank you for submitting your work to Jornal de Pediatria.

Kind regards,

Cristine Henderson Severo
Receiving Ed/Office
Jornal de Pediatria

Please note that the editorial process varies considerably from journal to journal. To view a sample editorial process, please click here:
http://ees.elsevier.com/eeshelp/sample_editorial_process.pdf

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

1 de 1 14/12/2014 15:52