

Trends in childhood leukemia mortality over a 25-year period

Tendência de mortalidade por leucemia infantil num período de 25 anos

Arnaldo César Couto¹, Jeniffer Dantas Ferreira¹, Rosalina Jorge Koifman²,
Gina Torres Rego Monteiro², Maria do Socorro Pombo-de-Oliveira³, Sérgio Koifman⁴

Resumo

Objetivo: Analisar a tendência de mortalidade por leucemias na infância, no estado do Rio de Janeiro, durante o período de 1980 a 2006.

Método: Foram utilizados os dados de mortalidade por leucemia em menores de 15 anos do Sistema de Informações de Mortalidade do Ministério da Saúde para os anos de 1980 a 2006, segundo o sexo, dos residentes de três áreas: município do Rio de Janeiro (capital), região metropolitana (exceto capital) e interior do estado. Foram considerados como óbitos por leucemia aqueles cuja causa básica havia sido codificada de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, revisão 9 (CID-9), no período de 1980 a 1995, e segundo a CID-10 no período de 1996 a 2006. As taxas de mortalidade foram calculadas por faixa etária e ano de óbito, sendo, em seguida, ajustadas pela população mundial. Para análise de tendência, optou-se pelos modelos de regressão linear polinomial. Foi considerado um nível de significância de 5%.

Resultados: As análises de tendência nas três localidades apresentaram perfis semelhantes, com um padrão decrescente e constante. Entretanto, a capital apresentou a maior queda em suas taxas. Analisando a tendência das taxas de mortalidade por leucemia infantil segundo o sexo, foi observado que, no sexo masculino, a incidência foi maior quando comparada ao sexo feminino nas três localidades analisadas.

Conclusão: Foi observada uma tendência de declínio da mortalidade por leucemias na infância no estado do Rio de Janeiro, sendo mais acentuada na capital do que na região metropolitana e no interior do estado.

J Pediatr (Rio J). 2010;86(5):405-410: Leucemia, criança, mortalidade, Brasil.

Introdução

As leucemias compreendem um grupo heterogêneo de doenças malignas do sistema hematopoiético, caracterizadas pela proliferação clonal de células imaturas por diferenciação anormal¹. Elas constituem as neoplasias malignas mais co-

Abstract

Objective: To analyze trends in childhood leukemia mortality in the state of Rio de Janeiro, Brazil, between 1980 and 2006.

Method: Gender-stratified leukemia mortality data for children aged < 15 years from 1980 to 2006 were retrieved from the Brazilian Mortality Information System for the state of Rio de Janeiro. Data were stratified by place of death (city of Rio de Janeiro proper, the state capital; Rio de Janeiro Metropolitan Region, excluding the capital; and rest of the state). Leukemia deaths were defined according to death certificate ICD-9 and ICD-10 coding (for deaths occurring in 1980-1995 and 1996-2006, respectively). Leukemia mortality rates were calculated by age and calendar year and age-adjusted to a standard world population. Polynomial linear regression with a 5% significance level was used to evaluate mortality trends in the study regions.

Results: The three studied regions revealed similar trends, with a continuous downward pattern; the most substantial decline was detected in the municipality of Rio de Janeiro (city proper). In all studied areas, leukemia mortality was highest among males.

Conclusions: A downward trend in childhood leukemia mortality was detected throughout the state of Rio de Janeiro. The most pronounced reduction occurred in the state capital.

J Pediatr (Rio J). 2010;86(5):405-410: Leukemia, child, mortality, Brazil.

munis na infância, correspondendo a cerca de 33% de todas as doenças malignas em menores de 14 anos no mundo².

A incidência de leucemia infantil tem aumentado em diversos países desenvolvidos, como nos EUA³, Inglaterra⁴

1. Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ.
2. Doutor. Departamento de Epidemiologia, ENSP, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ.
3. Pós-doutor. Centro de Pesquisas, Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, RJ.
4. Pós-doutor. Departamento de Epidemiologia, ENSP, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ.

Estudo realizado na Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Couto AC, Ferreira JD, Koifman RJ, Monteiro GT, Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S. Trends in childhood leukemia mortality over a 25-year period. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):405-410.

Artigo submetido em 08.03.2010, aceito em 14.07.2010.

doi:10.2223/JPED.2027

e outros países europeus⁵. Essa elevação tem sido parcialmente explicada pelas melhorias no sistema de registro de câncer e a maior acessibilidade populacional aos serviços de saúde, possibilitando diagnóstico precoce. Uma incidência mais reduzida da doença tem sido relatada nos países em desenvolvimento⁶, embora no município de São Paulo (SP) as taxas sejam similares àquelas observadas em países desenvolvidos⁷. Em Goiânia (GO), entre 1978 e 1996, as taxas de mortalidade por neoplasias infantis apresentaram decréscimo, com significância estatística para as crianças com idade igual ou superior a 5 anos, o mesmo tendo ocorrido em relação à mortalidade por leucemias entre os menores de 15 anos no período de 1979 a 1995⁸.

Em relação às taxas de mortalidade por leucemia em menores de 15 anos, quedas significativas foram observadas a partir da década de 1970 em países mais desenvolvidos⁹. Esses resultados provavelmente são devido à precocidade no diagnóstico, à padronização de protocolos terapêuticos e à consequente melhoria na sobrevida das crianças com leucemia¹⁰.

A transição demográfica e epidemiológica observada nesses últimos 20 anos em diferentes países, bem como a magnitude da incidência e prevalência de casos de leucemia infantil, despertaram o interesse de diversos pesquisadores em estudos epidemiológicos. Entretanto, no Brasil, as estatísticas sobre as neoplasias infantis têm sido pouco analisadas na literatura, apesar da existência de dados disponíveis, tais como o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS, 1998)¹¹.

O objetivo deste trabalho foi analisar a tendência de mortalidade por leucemias na infância, no estado do Rio de Janeiro, durante o período de 1980 a 2006.

Metodologia

Foi realizado um estudo descritivo de série temporal, utilizando dados de óbitos de crianças menores de 15 anos, de ambos os sexos, residentes no estado do Rio de Janeiro, no período de 1980 a 2006.

Os óbitos por leucemia infantil foram obtidos diretamente do SIM, um banco de dados do Sistema Único de Saúde (SUS) de natureza pública, gratuito e de acesso aberto, sendo organizado e mantido pelo Ministério da Saúde do governo brasileiro (DATASUS/MS)^{11,12}. Neste trabalho, foram analisados os dados de mortalidade referentes às seguintes áreas: município do Rio de Janeiro (capital), região metropolitana (exceto capital) e interior do estado do Rio de Janeiro (totalidade dos óbitos no estado, exceto região metropolitana e capital).

Foram considerados como óbitos por leucemia aqueles cuja causa básica havia sido codificada de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, revisão 9 (CID-9; códigos 202.4, 203.1, 204-208), no período de 1980 a 1995, e segundo a CID-10 (códigos C90.1 e C91-C95) no período de 1996 a 2006.

O período de análise foi aquele compreendido entre 1980 e 2006, estratificado em 9 triênios, sendo tal estratégia ado-

tada no intuito de reduzir a ocorrência de flutuações anuais aleatórias dos dados.

Primeiramente, as taxas de mortalidade por leucemia infantil foram calculadas para cada localidade. Posteriormente, essas taxas foram padronizadas utilizando-se a população mundial proposta por Segi¹³ e modificada por Doll¹⁴, referente à faixa etária do estudo (menores de 15 anos). Em seguida, foram obtidos diagramas de dispersão das taxas de mortalidade segundo os anos-calendário de estudo com o intuito de visualizar a distribuição das taxas ao longo do tempo.

Para a realização do processo de modelagem, as taxas padronizadas de mortalidade por leucemia infantil foram analisadas como variável dependente (y), e os anos do estudo, estratificados em triênios, como variável independente (x). Para a análise da tendência, optou-se pelos modelos de regressão linear, sendo os dados primeiramente testados através da regressão linear simples ($Y = \beta_0 + \beta_1 X$) e, em seguida, pelos modelos polinomiais de segundo ($Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2$) e terceiro grau ($Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2 + \beta_3 X^3$).

Para evitar a autocorrelação entre os pontos da série temporal, a variável tempo foi centralizada no ponto médio da série histórica, de acordo com a metodologia de Kleinbaum et al.¹⁵

A escolha do melhor modelo foi baseada no nível de significância (p) e na análise de resíduos. A significância estatística do modelo de tendência foi admitida ao se obter $p < 0,05$.

Foram elaborados modelos para mortalidade por leucemia infantil (menores de 15 anos) e, em seguida, modelos estratificados para ambos os sexos, comparando as tendências.

A análise dos dados deste estudo foi realizada através dos *softwares* Excel 2003 e Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 15.0.

Resultados

Para este estudo, foram analisadas 1.910 crianças durante todo o período de estudo (1980 a 2006), sendo 848 casos de óbito por leucemias referentes ao município do Rio de Janeiro, 606 referentes à região metropolitana (exceto capital), e 456 referentes ao interior do estado do Rio de Janeiro (totalidade dos óbitos no estado, exceto região metropolitana e capital).

As análises de tendência nas três áreas apresentaram perfis semelhantes, com um padrão decrescente e constante (Figura 1).

A capital apresentou a maior queda em suas taxas (-1,79 por triênio), o maior coeficiente de determinação ($R^2 = 82,1$) e a maior significância estatística ($p < 0,001$) quando comparada com as demais localidades (Tabela 1).

Analisando a tendência das taxas de mortalidade por leucemia infantil segundo o sexo, foi observado que, no sexo masculino, a incidência foi maior quando comparada ao sexo feminino nas três áreas analisadas (Figura 2).

Em ambos os sexos, apesar das flutuações, houve um declínio na taxa de mortalidade para as três áreas ao longo de toda a série. Entretanto, o município do Rio de Janeiro

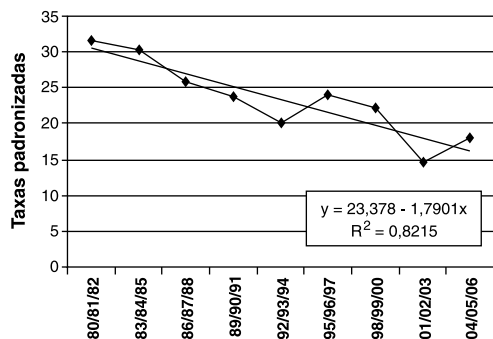
apresentou maiores declínios em ambos os sexos quando comparado com a região metropolitana (exceto capital) e com o interior do estado (Tabela 2).

Discussão

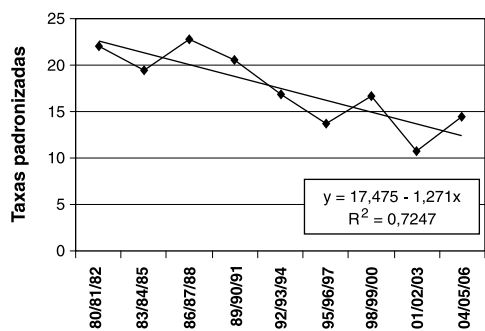
A redução nas taxas de mortalidade por leucemias na infância, observada no estado do Rio de Janeiro, é concor-

dante com resultados similares observados na literatura. Nesse sentido, foi também relatado que, em regiões economicamente desenvolvidas, como América do Norte, Europa Ocidental, Japão e Oceania, as taxas de mortalidade por leucemias decresceram mais de 55% nas três últimas décadas¹⁰. No Brasil, em um estudo desenvolvido em Goiânia (GO), foi igualmente observado um decréscimo estatística-

A) Tendência de mortalidade por leucemia infantil no município do Rio de Janeiro, 1980-2006



B) Tendência de mortalidade por leucemia infantil na Região Metropolitana (exceto município do Rio de Janeiro), 1980-2006



C) Tendência de mortalidade por leucemia infantil no interior do estado do Rio de Janeiro, 1980-2006

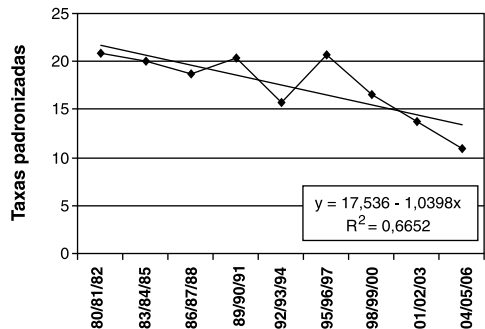
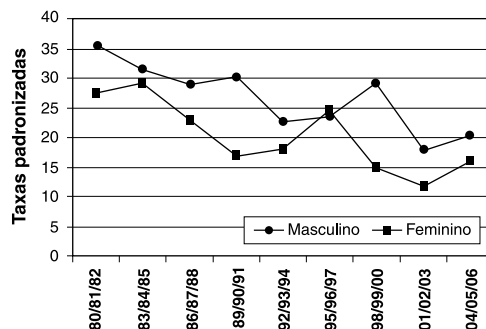
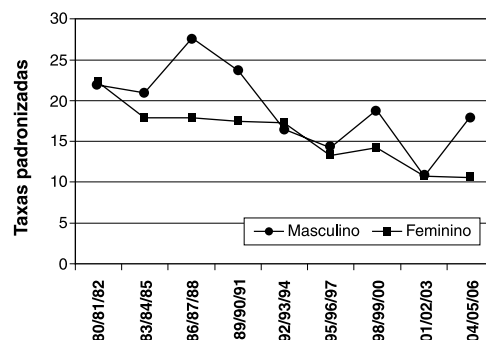


Figura 1 - Tendência das taxas de mortalidade por leucemia infantil no estado do Rio de Janeiro. A) Município do Rio de Janeiro; B) Região Metropolitana (exceto capital); e C) interior do estado do Rio de Janeiro

A) Tendência de mortalidade por leucemia infantil em ambos os sexos no município do Rio de Janeiro, 1980-2006



B) Tendência de mortalidade por leucemia infantil em ambos os sexos na Região Metropolitana (exceto município do Rio de Janeiro), 1980-2006



C) Tendência de mortalidade por leucemia infantil em ambos os sexos no interior do estado do Rio de Janeiro, 1980-2006

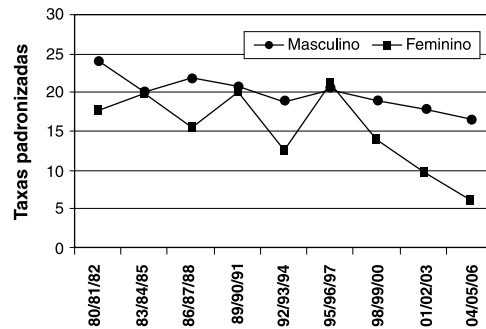


Figura 2 - Tendência das taxas de leucemia infantil segundo o sexo no estado do Rio de Janeiro. A) Município do Rio de Janeiro; B) Região Metropolitana (exceto capital); C) interior do estado do Rio de Janeiro

Tabela 1 - Taxas de mortalidade por leucemia na infância padronizadas por idade, segundo regiões do estado do Rio de Janeiro, de 1980 a 2006

Localidade	Modelo	R ² (%)	p	Tendência	Redução da taxa (%)
Capital	$y = 23,378 - 1,7901x$	82,15	< 0,001	Decrescente e constante	42,5
Região metropolitana (exceto capital)	$y = 17,475 - 1,271x$	72,46	< 0,01	Decrescente e constante	34,8
Interior do estado	$y = 17,536 - 1,0398x$	66,52	< 0,01	Decrescente e constante	47,4

p = nível de significância; R² = coeficiente de determinação.

Tabela 2 - Tendência temporal das taxas de mortalidade por leucemia na infância, ajustadas por idade e segundo sexo, no estado do Rio de Janeiro, de 1980 a 2006

Localidade/Sexo	Modelo	R ² (%)	p	Tendência	Redução da taxa (%)
Capital					
Masculino	$y = 26,548 - 1,8158x$	71,72	< 0,01	Decrescente e constante	43,2
Feminino	$y = 20,137 - 1,7658x$	64,41	< 0,01		41,6
Região metropolitana (exceto capital)					
Masculino	$y = 19,192 - 1,2136x$	42,92	0,05	Decrescente e constante	51,3
Feminino	$y = 15,716 - 1,3294x$	90,31	< 0,001		52,2
Interior do estado					
Masculino	$y = 19,913 - 0,7073x$	77,92	< 0,01	Decrescente e constante	30,8
Feminino	$y = 15,196 - 1,3165x$	50,00	< 0,05		45,7

p = nível de significância; R² = coeficiente de determinação.

mente significativo nas taxas de mortalidade por leucemias entre os menores de 15 anos no período de 1979 a 1995⁸. Essa tendência no declínio da mortalidade por leucemias na infância é possivelmente resultante de avanços introduzidos com a padronização de protocolos terapêuticos, mediante o emprego de medicamentos quimioterápicos e o uso de esquemas combinados de drogas, permitindo, assim, elevar a sobrevida de crianças com neoplasias, particularmente as hematológicas^{10,16}.

O progresso terapêutico, somado à melhoria no diagnóstico das leucemias, vem resultando em um aumento na sobrevida das crianças afetadas. Em Recife (PE), a sobrevida global de 5 anos das leucemias na infância aumentou de 32 (1980 a 1989) para 63% (1997 a 2002)¹⁷. Adicionalmente, o abandono de tratamento e a recaída da doença eram da ordem de 16 e 14% durante a década de 1980, enquanto que, entre 1997 e 2002, foram de, respectivamente, 0,5 e 3,3%.

No Hospital do Câncer de São Paulo também foi observada melhora na sobrevida em 5 anos, passando de 13 (1975 a 1979) para 55% (1995 a 1999), com estimativas obtidas

com uma casuística incluindo todos os casos admitidos no hospital, inclusive aqueles já tratados e que apresentaram recorrência da doença¹⁸.

Além do aumento da sobrevida, tem sido observada uma redução nas taxas de mortalidade por câncer infantil em diversas localidades, evidenciando melhorias nos serviços de diagnóstico e tratamento de portadores de câncer infantil. Nos EUA, a taxa de mortalidade por leucemia infantil declinou cerca de 50% entre os anos de 1975 e 1995, com uma diminuição estatisticamente significativa de 3,4% ao ano, observada em ambos os sexos e em diferentes faixas etárias¹⁶. Considerando a sobrevida por leucemias infantis no Brasil, é possível observar taxas semelhantes às de países desenvolvidos¹⁹. Esse fato é decorrente do tratamento moderno do câncer infantil, individualizando terapias específicas, seja cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou transplante de medula óssea, de acordo com o tipo de neoplasia. Esse progresso, obtido na terapêutica das leucemias, e a utilização de protocolos específicos possibilitam sucesso de cura em 75% dos casos de leucemia linfóide aguda (LLA)²⁰.

Um grande estudo desenvolvido na Europa (European Cancer Registry-Based Study on Survival and Care of Cancer Patients - EURO CARE), incluindo 17 países, com o intuito de avaliar o impacto dos novos métodos de diagnóstico e de protocolos de tratamento introduzidos entre 1983 e 1995, verificou que a maior sobrevida entre todos os cânceres infantis foi observada para os casos de leucemias e linfomas. Esse estudo concluiu que o progresso no tratamento de neoplasias nesses sítios, na infância, tem revelado eficácia, pois, com os novos modelos de tratamento, é provável a ocorrência de uma elevação na prevalência de adultos com história passada de câncer pediátrico²¹.

Viana et al.²² observaram que o acúmulo de experiência no tratamento de uma doença complexa, como a leucemia, em conjunto com a adoção de um protocolo de tratamento unificado, como o Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), viabiliza o aumento da remissão prolongada em crianças com leucemia mieloide aguda (LMA). Entretanto, um estudo desenvolvido no Brasil, avaliando os protocolos de tratamento BFM, verificou uma sobrevida global de 5 anos da ordem de 50,8%, sendo menor que a obtida nos EUA e Europa²³.

A incidência da LLA em crianças do sexo masculino é maior em relação às do sexo feminino em diversos locais^{3,5,24}. No Brasil, trabalhos realizados em São Paulo (SP) também demonstraram taxas de mortalidade maiores em meninos do que em meninas⁷. No presente estudo, observou-se padrão similar relativo à mortalidade por leucemias durante a maior parte da série analisada, apresentando taxas mais elevadas em crianças do sexo masculino.

Neste trabalho, buscou-se caracterizar a tendência da mortalidade por leucemias em menores de 15 anos no estado do Rio de Janeiro. Inicialmente, buscou-se analisar os dados em nível municipal, mas dada a ausência de óbitos por leucemias em diversos municípios, optou-se em agrupá-los em oito regionais de saúde do estado (Metropolitana, Serrana, Médio Paraíba, Norte, Baixada Litorânea, Noroeste, Centro-Sul e Baía de Ilha Grande), para as quais os dados encontravam-se disponíveis no sistema do DATASUS¹¹. Entretanto, a heterogeneidade na distribuição populacional referente à divisão existente nas regionais de saúde impossibilitava a realização de uma análise fidedigna. Dessa maneira, a análise da mortalidade foi realizada considerando-se a capital do Rio de Janeiro, a região metropolitana (exceto capital) e o interior do estado.

Observou-se que a capital apresentou o maior declínio nas taxas de mortalidade quando comparada com as demais regiões analisadas. A redução foi de 42,5% na capital (taxa de 31,55 por milhão em menores de 15 anos de 1980 a 1982, e taxa de 18,14 por milhão de 2004 a 2006), sendo de 34,8% na região metropolitana (taxas de 22,11 e 14,41 por milhão, respectivamente), e de 47,4% no interior do estado (taxas de 20,91 e 10,98 por milhão, respectivamente).

Entretanto, observa-se que as taxas de mortalidade por leucemias em menores de 15 anos no período de 2001 a 2003, na capital (taxas de 11,6 e 17,8 por milhão nos sexos feminino e masculino, respectivamente), são mais elevadas que aquelas observadas nos EUA (7,0 e 8,6 por milhão, respectivamente) e na Europa Ocidental (6,3 e 9,9 por milhão,

respectivamente); já na Europa Oriental (13,8 e 17,6 por milhão, respectivamente), as taxas são similares às relatadas no Brasil no mesmo período (2001 a 2003)²⁵.

Resumindo, as tendências da mortalidade por leucemias na infância no estado do Rio de Janeiro retratadas neste trabalho são, provavelmente, decorrentes da melhoria no acesso aos serviços de saúde, o que possibilita um diagnóstico precoce, traduzindo-se em redução de mortalidade. De forma geral, os dados apresentados neste trabalho são consistentes, uma vez que a acessibilidade aos serviços de saúde e a precocidade do diagnóstico das leucemias na infância são essenciais para o prognóstico dessas neoplasias.

Embora se saiba que as taxas de mortalidade não reatrem diretamente a atenção à saúde no que se refere ao tratamento do câncer, a análise de tendências de mortalidade por câncer infantil pode ser um indicador da eficácia de estratégias de intervenção contra essa neoplasia na faixa etária considerada¹⁰.

A limitação deste estudo poderia referir-se à qualidade da informação, relativa à qualidade com que se realizam as atividades desde a coleta/registo das informações até a disponibilidade dos dados produzidos pelo SIM. Além disso, o preenchimento das informações no conjunto de dados normalmente é realizado por técnicos administrativos e profissionais não médicos, e o sistema pode trazer vícios, interpretações erradas ou até mesmo ausência de dados. Entretanto, no caso do estado do Rio de Janeiro, existe um órgão capacitado desenvolvendo atividades de padronização da informação de mortalidade há vários anos, o que se traduz em um baixo percentual de causas de óbitos mal definidas na infância (3,75% em 2007)¹¹ e na população geral, desde a década de 1980²⁶⁻²⁸.

Conclusões

Foi observada uma tendência de declínio da mortalidade por leucemias na infância no estado do Rio de Janeiro, sendo a redução mais acentuada na capital do que na região metropolitana e no interior do estado. Esse padrão epidemiológico da mortalidade é concordante com aquele descrito na literatura internacional, podendo provavelmente decorrer de uma melhora no acesso da população aos centros de diagnóstico, na precocidade do diagnóstico e no tratamento dessas neoplasias.

Referências

1. Hodgson S, Foulkes W, Eng C, Maher E. A practical guide to human cancer genetics. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2007.
2. Petridou E, Trichopoulos D. Leukemias. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, editors. Textbook of cancer epidemiology. New York: Oxford University Press; 2002. p. 556-72.
3. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). Cancer. 2008;112:416-32.
4. Shah A, Coleman MP. Increasing incidence of childhood leukaemia: a controversy re-examined. Br J Cancer. 2007;97:1009-12.

5. Coebergh JW, Reedijk AM, de Vries E, Martos C, Jakab Z, Steliarova-Foucher E, et al. *Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978-1997: report from the Automated Childhood Cancer Information System project*. *Eur J Cancer*. 2006;42:2019-36.
6. Ribeiro KB, Lopes LF, de Camargo B. *Trends in childhood leukemia mortality in Brazil and correlation with social inequalities*. *Cancer*. 2007;110:1823-31.
7. Mirra AP, Latorre MR, Veneziano DB. *Incidência, mortalidade e sobrevida do câncer da infância no Município de São Paulo*. São Paulo: Registro de Câncer de São Paulo; 2004.
8. Braga PE. *Câncer na Infância: tendências e análise de sobrevida em Goiânia (1989-1996)*. Dissertação de Mestrado. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, USP; 2000.
9. La Vecchia C, Levi F, Lucchini F, Lagiou P, Trichopoulos D, Negri E. *Trends in childhood cancer mortality as indicators of the quality of medical care in the developed world*. *Cancer*. 1998;83:2223-7.
10. 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*. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:1051-8.
11. Ministério da Saúde, Brasil. *Informações de Saúde*. [website] <http://www.datasus.gov.br>. Acesso: 15/06/2009.
12. Pedra F, Tambellini AT, Pereira Bde B, da Costa AC, de Castro HA. *Mesothelioma mortality in Brazil, 1980-2003*. *Int J Occup Environ Health*. 2008;14:170-5.
13. Segi M. *Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57)*. Department of Public Health, Tohoku University of Medicine, Sendai, Japan. 1960.
14. Doll R. *Comparison between Registries and Age-Standardized Rates*. In: Waterhouse JA, Muir CS, Correa P, Powell J, editors. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol III*. Lyon: IARC; 1976. pp. 453-59.
15. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. *Applied regression analysis and other multivariable methods*. 2nd ed. Belmont: Duxbury Press; 1988.
16. Ries LA, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda: National Cancer Institute; 1999.
17. 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;291:2471-5.
18. De Camargo B. *Sobrevida e mortalidade da criança e adolescente com câncer: 25 anos de experiência em uma instituição brasileira [Tese]*. São Paulo: Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo; 2003.
19. Rodrigues KE, de Camargo B. *Diagnóstico precoce do câncer infantil: responsabilidade de todos*. *Rev Assoc Med Bras*. 2003; 49:29-34.
20. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. *Acute lymphoblastic leukemia*. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; 2002. pp. 489-527.
21. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Terenziani M; EURO CARE Working Group. *Childhood cancer survival trends in Europe: A EURO CARE Working Group study*. *J Clin Oncol*. 2005;23:3742-51.
22. Viana MB, Cunha KC, Ramos G, Murao M. *Leucemia mielóide aguda na criança: experiência de 15 anos em uma única instituição*. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79:489-96.
23. Laks D, Longhi F, Wagner MB, Garcia PC. *Avaliação da sobrevida de crianças com leucemia linfocítica aguda tratadas com o protocolo Berlim-Frankfurt-Munique*. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79:149-58.
24. Swaminathan R, Rama R, Shanta V. *Childhood cancers in Chennai, India, 1990-2001: incidence and survival*. *Int J Cancer*. 2008;122:2607-11.
25. The International Agency for Research on Cancer (IARC). *CANCER Mondial*. Globocan 2002. Lyon: IARC Press; 2002.
26. Monteiro GT, Koifman RJ, Koifman S. *Confiabilidade e validade dos atestados de óbito por neoplasias. I. Confiabilidade da codificação para o conjunto das neoplasias no Estado do Rio de Janeiro*. *Cad Saude Publica*. 1997;13 Suppl 1:39-52.
27. Monteiro GT, Koifman RJ, Koifman S. *Confiabilidade e validade dos atestados de óbitos por neoplasias. II. Validação do câncer de estômago como causa básica dos atestados de óbito no Município do Rio de Janeiro*. *Cad Saude Publica*. 1997;13 Suppl 1:53-65.
28. Queiroz RC, Mattos IE, Monteiro GT, Koifman S. *Confiabilidade e validade das declarações de óbito por câncer de boca no Município do Rio de Janeiro*. *Cad Saude Publica*. 2003;19:1645-53.

Correspondência:
Arnaldo César Couto
Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca
Rua Leopoldo Bulhões, 1480, Sala 821 - Manguinhos
CEP 21041-210 - Rio de Janeiro, RJ
Tel.: (21) 8530.3194
E-mail: arnaldocoutto@gmail.com