



ARTIGO ORIGINAL

Analysis of childhood leukemia mortality trends in Brazil, from 1980 to 2010^{☆,☆☆}



Franciane F. Silva^{a,*}, Eliana Zandonade^a e Glaucia P. Zouain-Figueiredo^b

^a Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil

^b Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória (HINSG), Vitória, ES, Brasil

Recebido em 1 de outubro de 2013; aceito em 20 de março de 2014

KEYWORDS

Infant mortality;
Leukemia;
Linear models;
Child;
Adolescent

Abstract

Objective: Leukemias comprise the most common group of cancers in children and adolescents. Studies conducted in other countries and Brazil have observed a decrease in their mortality. This study aimed to evaluate the trend of mortality from leukemia in children under 19 years of age in Brazil, from 1980 to 2010.

Methods: This was an ecological study, using retrospective time series data from the Mortality Information System, from 1980 to 2010. Calculations of mortality rates were performed, including gross, gender-specific, and age-based. For trend analysis, linear and semi-log regression models were used. The significance level was 5%.

Results: Mortality rates for lymphoid and myeloid leukemias presented a growth trend, with the exception of lymphoid leukemia among children under 4 years of age (percentage decrease: 1.21% annually), while in the sub-group "Other types of leukemia", a downward trend was observed. Overall, mortality from leukemia tended to increase for boys and girls, especially in the age groups 10-14 years (annual percentage increase of 1.23% for males and 1.28% for females) and 15-19 years (annual percentage increase of 1.40% for males and 1.62% for females).
Conclusions: The results for leukemia generally corroborate the results of other similar studies. A detailed analysis by subgroup of leukemia, age, and gender revealed no trends shown in other studies, thus indicating special requirements for each variable in the analysis.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.12.013>

[☆] Como citar este artigo: Silva FF, Zandonade E, Zouain-Figueiredo GP. Analysis of childhood leukemia mortality trends in Brazil, from 1980 to 2010. J Pediatr (Rio J). 2014;90:587–92.

^{☆☆} Trabalho vinculado ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: francianefigueiredo@gmail.com (F.F. Silva).

PALAVRAS-CHAVE

Mortalidade infantil;
Leucemia;
Modelos lineares;
Criança;
Adolescente

Análise da tendência da mortalidade por leucemias infantojuvenis no Brasil, de 1980 até 2010**Resumo**

Objetivo: As leucemias compreendem o grupo mais frequente de neoplasias em crianças e adolescentes. Estudos conduzidos em outros países e no Brasil evidenciam, diminuição de sua mortalidade e aumento da sobrevida. O objetivo do estudo é conhecer a tendência de mortalidade por leucemia em menores de 19 anos de idade no Brasil de 1980 a 2010.

Métodos: Trata-se de estudo ecológico, retrospectivo de série temporal com dados extraídos do Sistema de Informação sobre Mortalidade, no período de 1980 a 2010. Realizados cálculos das taxas de mortalidade brutas e específicas por sexo e faixa etária. Para a análise de tendência utilizou-se modelos de regressão semilogarítmicos e lineares. Adotado nível de significância de 5%.

Resultados: As taxas de mortalidade por leucemias linfoides e mieloides apresentam tendência de crescimento com exceção das leucemias linfoides entre meninos menores de 4 anos de idade (queda percentual 1,21% ao ano), enquanto no subgrupo denominado "Outros tipos de leucemias" observa-se tendência de queda. De forma global, a mortalidade por leucemias tende a aumentar para meninos e meninas, principalmente nas faixas etárias de 10 a 14 anos (aumento percentual anual de 1,23% para meninos e 1,28% para meninas) e 15 a 19 anos (aumento percentual anual de 1,40% para meninos e 1,62% para meninas).

Conclusões: Os resultados para leucemias de forma geral corroboram com resultados de outros estudos similares. A análise minuciosa por subgrupo de leucemia, faixa etária e sexo revelou tendências não mostradas em outros estudos, indicando assim necessidades especiais na análise de cada variável.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

As neoplasias têm tomado notoriedade no cenário epidemiológico por serem as principais causas de morte de jovens entre 1 a 19 anos de idade no Brasil, ficando atrás apenas das causas externas, no ano de 2010, apesar da raridade do câncer infantojuvenil em comparação aos adultos.¹

Em crianças, as neoplasias são comumente categorizadas em 12 grupos especiais, de acordo com a Terceira Edição da Classificação Internacional do Câncer na Infância (CICI). As leucemias constituem o Grupo I, o qual compreende os subgrupos: leucemias linfoides agudas, leucemias mieloides agudas, doenças mieloproliferativas crônicas, incluindo leucemia mieloide crônica, e tipos inespecíficos ou combinados. A leucemia linfóide crônica é extremamente rara na criança, ficando, portanto, incluída no subgrupo das leucemias linfoides agudas, o tipo predominante de leucemia da criança, sem que isto afete as taxas de incidência deste subgrupo.²

As leucemias linfoblásticas agudas representam a maioria dos casos dentre o grupo diagnóstico das leucemias linfoides (99%), de forma que seu grupo diagnóstico na CICI torna-se sinônimo de leucemia linfóide aguda. Da mesma forma, as leucemias não linfocíticas agudas são referidas como leucemia mieloide aguda (apresentando 69%) e leucemia mieloide crônica, tendo representatividade de 6-7% no seu grupo.³

As leucemias apresentam maiores taxas de incidência dentre os tumores infantojuvenis no Brasil e no mundo. Em estudo nos Estados Unidos, dentre todas as neoplasias, a leucemias apresentaram frequência de 26,3%. No Brasil também foi o mais presente nos vinte Registros de Câncer de Base Populacional, com percentual mediano de 29%, sendo

que a maior incidência ocorreu na faixa etária de 1 a 4 anos, com percentual mediano de 31,6%. A leucemia foi a principal causa de morte dentre as neoplasias em crianças e adolescentes (1 a 18 anos) no Brasil, de 2001 a 2005, sendo 1.897 óbitos em meninas e 2.539 em meninos.⁴

O presente estudo objetivou conhecer a tendência das taxas de mortalidade por leucemia infantojuvenil no Brasil de 1980 a 2010.

Métodos

Trata-se de estudo ecológico, retrospectivo de série temporal e baseado em dados secundários. Participaram da análise os casos de óbito por leucemia em menores de 19 anos de idade, inclusive, ocorridos no Brasil e registrados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) no período compreendido entre 1980 a 2010. Os dados foram obtidos no endereço eletrônico do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS)¹ do Ministério da Saúde.

A categorização utilizada baseou-se na Classificação Internacional de Doenças,⁵ nona e décima revisões, CID-9 (usada de 1980 a 1995) e CID-10 (usada de 1996 a 2010), pois eram as classificações que abrangiam o período estudado.

Foram considerados 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) no CID-9. Em seguida, foram agrupados os códigos 206, 207, 208 em um único estrato denominado "outros tipos de leucemias". Nos anos posteriores a 1995, utilizou-se o CID-10

com os códigos C91 (leucemia linfóide), C92 (leucemia mieloide), 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".

Os pacientes foram categorizados em grupos de idade de amplitude 4, conforme preconizado pelo IARC. Assim, utilizamos as seguintes faixas etárias: 0 a 4; 5 a 9; 10 a 14; 15 a 19 anos.⁶ Os três primeiros grupos correspondem às crianças; o último, aos adolescentes.

Os sexos feminino e masculino foram analisados em conjunto e separadamente.

Foram calculados os coeficientes de mortalidade por leucemia por milhão de crianças e adolescente por ano no Brasil. Foi utilizada a seguinte fórmula para o cálculo deste coeficiente, no período selecionado: número de óbitos por leucemia por grupo etário dividido pela população de crianças e jovens multiplicada por 1.000.000.

Ainda foi calculado o coeficiente específico de mortalidade para cada sexo e subgrupo de leucemia, separadamente.

O método de padronização direta foi utilizado de modo que o índice de mortalidade não fosse influenciado pela estrutura etária da população, fazendo com que esses coeficientes permitissem a comparação com outras populações.⁷

A população padrão utilizada no presente estudo foi a proposta por Segie e modificada por Doll.⁸ Na padronização segundo faixa etária e sexo, considera-se que as estruturas etárias são iguais para homens e mulheres. Sendo assim, a mesma população padrão foi utilizada para o cálculo dos coeficientes totais e por sexo.⁹

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

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

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

Nos quais as variáveis dependentes são Y_t e Y_t , e a variável independente (ou regressor) é o tempo t , que assumirá valores 1, 2, 3 ... 31. O β_1 representa o intercepto, β_2 representa o coeficiente angular e ε_t o erro aleatório. Esse método é amplamente usado e recomendado pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC).¹⁰

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 .¹¹

Foram geradas regressões: para o total, em cada faixa etária e para cada tipo de leucemia; para meninos e meninas, em cada faixa etária e para cada tipo de leucemia. Ao todo foram analisadas 96 regressões.

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).¹¹ Também foram avaliadas as significâncias do $\hat{\beta}_2$ do modelo e, havendo empate, foi escolhido o modelo mais simples, o linear.

Os programas Excel 2007 e Eviews foram utilizados para as análises estatísticas. O nível de significância adotado foi de 5%.

O estudo foi submetido ao comitê de ética do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo e recebeu aprovação.

Resultados

A população de óbitos por leucemia em crianças e adolescentes (0 a 19 anos) no Brasil foi constituída de 30.029 casos notificados, no período de 1980 a 2010.

A **tabela 1** apresenta os resultados dos melhores modelos para cada combinação das variáveis sexo, faixa etária e tipo de leucemia, incluindo os dados totais para ambos os sexos e todos os tipos de leucemias.

Foi encontrada taxa percentual anual de queda de mortalidade em 4,24% (para faixa etária de 0 a 4 anos) avaliando as leucemias de forma geral, sem estabelecer subgrupos e sem distinção de sexos.

As taxas de mortalidade por leucemias linfóides mostraram tendência de crescimento, exceto em meninos, na faixa etária de 0 a 4 anos, que revelou queda percentual anual de 1,21%.

As taxas de mortalidade por leucemia mieloide apresentaram tendência de crescimento, sendo que a taxa mais acentuada, percentual anual de 1,77%, encontrava-se na faixa etária de 0 a 4 anos, analisada em ambos os sexos (**fig. 1**).

As taxas de mortalidade para o subgrupo outros tipos de leucemias mostram tendência de decrescimento, sendo que a mais marcante entre elas foi observada para o sexo feminino, na faixa etária de 5 a 9 anos, com queda percentual anual de 4,16% ao ano.

Discussão

A análise da tendência histórica da mortalidade é mais apropriada para verificação do progresso do câncer do que para a tendência da incidência. Essa asserção se fundamenta no fato de que as estatísticas vitais, como as de mortalidade, estão menos sujeitas às mudanças na vigilância e às próprias práticas de registro de câncer que os dados de registros (por exemplo, dados para cálculo de incidência).¹²

Em epidemiologia, estudos de tendência temporal podem ser úteis na construção da etiologia do fenômeno ou validação de associações entre riscos (mortalidade e incidência) e doença. A análise da evolução temporal constitui-se em instrumento da vigilância epidemiológica para a prevenção primária (redução da exposição a fatores de risco) e secundária (rastreamento) das doenças, objetivando a redução da mortalidade. Em saúde pública, as possíveis mudanças nos riscos do passado levam a um anseio de conhecer o desenvolvimento futuro, visando planejar e determinar prioridades do orçamento e de serviços de saúde necessários.¹³

Poucas investigações se dedicaram ao estudo de tendência das leucemias em crianças e adolescentes brasileiros. Em pesquisa realizada em Fortaleza,¹⁴ observou-se uma tendência decrescente da mortalidade por leucemias. Na presente investigação, o mesmo padrão foi encontrado para uma

Tabela 1 Resultados das regressões dos modelos escolhidos

Variável	Sexo	Faixa etária	Modelo	R ²	P-valor	Tendência	Crescimento (%)
Todos os subgrupos de leucemias	Masculino	0 a 4	Semilogaritmica	-	0,375	Não há tendência	*
		5 a 9	Linear	0,255	0,004	Crescente	0,70
		10 a 14	Semilogaritmica	-	0,000	Crescente	1,23
	Feminino	15 a 19	Semilogaritmica	-	0,000	Crescente	1,40
		0 a 4	Semilogaritmica	-	0,005	Crescente	1,09
		5 a 9	Semilogaritmica	-	0,521	Não há tendência	*
	Ambos	10 a 14	Semilogaritmica	-	0,000	Crescente	1,28
		15 a 19	Linear	0,584	0,000	Crescente	1,62
		0 a 4	Semilogaritmica	-	0,000	Decrescente	-4,24
		5 a 9	Linear	0,100	0,000	Decrescente	-0,72
		10 a 14	Semilogaritmica	-	0,603	Não há tendência	*
		15 a 19	Semilogaritmica	-	0,647	Não há tendência	*
Leucemias linfoides	Masculino	0 a 4	Linear	0,311	0,001	Decrescente	-1,21
		5 a 9	Semilogaritmica	-	0,194	Não há tendência	*
		10 a 14	Linear	0,086	0,109	Não há tendência	*
	Feminino	15 a 19	Linear	0,291	0,002	Crescente	1,00
		0 a 4	Linear	0,058	0,194	Não há tendência	*
		5 a 9	Linear	0,081	0,120	Não há tendência	*
	Ambos	10 a 14	Linear	0,076	0,133	Não há tendência	*
		15 a 19	Linear	0,289	0,002	Crescente	1,21
		0 a 4	Semilogaritmica	-	0,827	Não há tendência	*
		5 a 9	Linear	0,100	0,084	Não há tendência	*
		10 a 14	Linear	0,110	0,068	Não há tendência	*
		15 a 19	Linear	0,455	0,000	Crescente	1,06
Leucemias mieloides	Masculino	0 a 4	Linear	0,065	0,168	Não há tendência	*
		5 a 9	Linear	0,200	0,012	Crescente	1,29
		10 a 14	Linear	0,052	0,216	Não há tendência	*
	Feminino	15 a 19	Linear	0,000	0,965	Não há tendência	*
		0 a 4	Linear	0,288	0,002	Crescente	1,33
		5 a 9	Linear	0,001	0,873	Não há tendência	*
	Ambos	10 a 14	Linear	0,111	0,067	Não há tendência	*
		15 a 19	Linear	0,067	0,161	Não há tendência	*
		0 a 4	Linear	0,609	0,000	Crescente	1,77
		5 a 9	Linear	0,151	0,031	Crescente	0,71
		10 a 14	Linear	0,127	0,049	Crescente	0,53
		15 a 19	Linear	0,031	0,346	Não há tendência	*
Outros tipos de leucemias	Masculino	0 a 4	Linear	0,812	0,000	Decrescente	-4,14
		5 a 9	Linear	0,662	0,000	Decrescente	-3,15
		10 a 14	Linear	0,680	0,000	Decrescente	-2,83
	Feminino	15 a 19	Linear	0,518	0,000	Decrescente	-2,58
		0 a 4	Linear	0,799	0,000	Decrescente	-3,92
		5 a 9	Linear	0,812	0,000	Decrescente	-4,16
	Ambos	10 a 14	Linear	0,494	0,000	Decrescente	-2,82
		15 a 19	Linear	0,528	0,000	Decrescente	-2,60
		0 a 4	Linear	0,733	0,000	Decrescente	-3,16
		5 a 9	Linear	0,843	0,000	Decrescente	-3,55
		10 a 14	Linear	0,722	0,000	Decrescente	-2,84
		15 a 19	Linear	0,658	0,000	Decrescente	-2,59

Onde não há tendência, os valores foram omitidos e informados como *.

Como os valores de R² das regressões semilogaritmicas e lineares não são comparáveis entre si, apenas foram informados os valores de R² das regressões lineares.

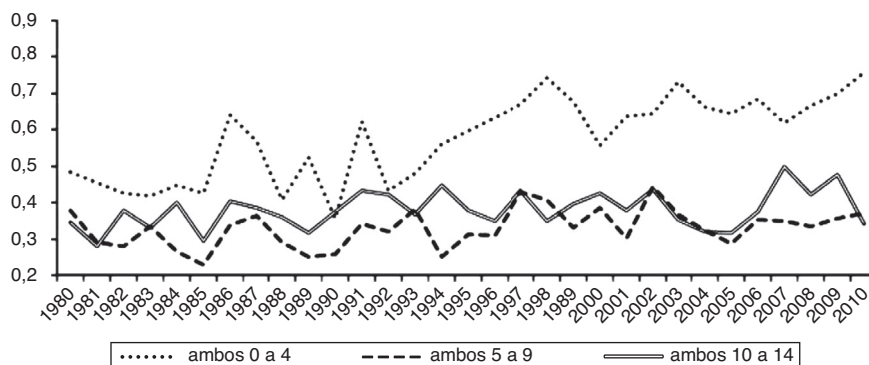


Figura 1 Gráfico de linhas das taxas padronizadas de mortalidade por leucemia mieloide, para ambos os sexos, para as faixas etárias estatisticamente significantes no período de 1980 a 2010, no Brasil.

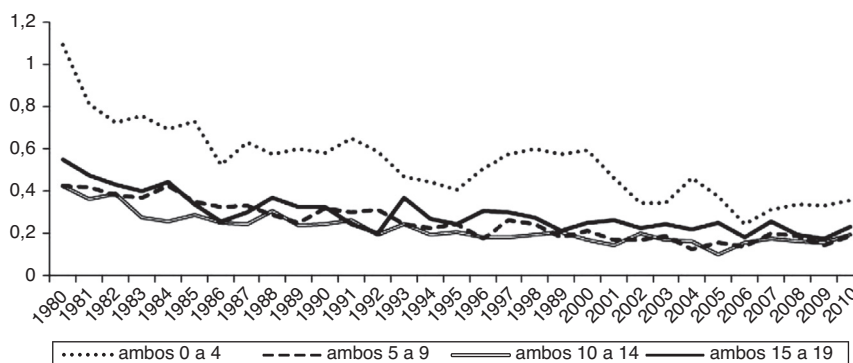


Figura 2 Gráfico de linhas das taxas padronizadas de mortalidade por outras leucemias, para ambos os sexos, para as faixas etárias estatisticamente significantes no período de 1980 a 2010, no Brasil.

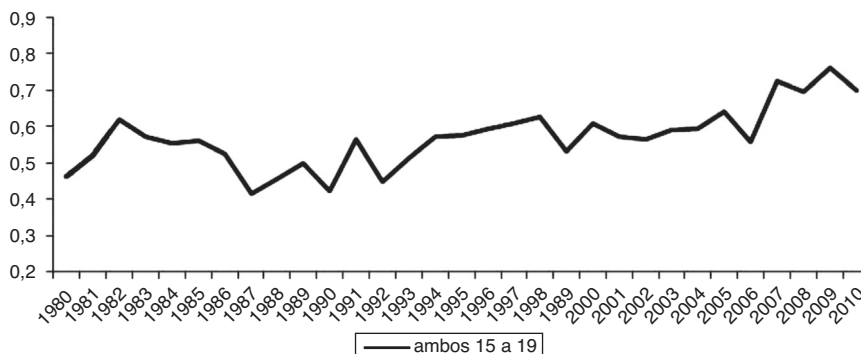


Figura 3 Gráfico de linhas das taxas padronizadas de mortalidade por leucemia linfoide, para ambos os sexos, para as faixas etárias estatisticamente significantes no período de 1980 a 2010, no Brasil.

análise geral de todas as leucemias, em ambos sexos. Porém, quando se analisou as leucemias por subgrupos específicos, o comportamento apresentou-se diferente. Enquanto as leucemias aqui classificadas como "outras" mostraram queda na mortalidade em todos os grupos de idade (fig. 2), as leucemias linfoides apresentaram tendência crescente na faixa etária de 15 a 19 anos (fig. 3). Detalhando apenas o sexo, o padrão também se modificou: as taxas de mortalidade de meninos e meninas por leucemias se mostraram crescentes.

Em estudos conduzidos em países latino-americanos (Brasil, Chile e República Dominicana) percebeu-se queda na tendência de mortalidade. Esse comportamento pode ser explicado pelo aprimoramento das técnicas diagnósticas de câncer e protocolos quimioterápicos cada vez mais

eficazes, procedimentos que refletem diretamente na melhora do prognóstico da doença.¹⁵

No presente estudo foi notada tendência de crescimento da mortalidade nas faixas etárias de 15 a 19 anos para as leucemias linfoides, para ambos os sexos. O estudo latino-americano¹⁵ discute essa diferença argumentando que os protocolos para o tratamento de adolescentes e jovens adultos não são adequados para esta faixa etária, sendo tratados ora como adultos, ora como pediátricos, não sendo reconhecida uma necessidade física e psicológica especial para este grupo etário. Esse tratamento inapropriado se manifesta na diferença na sobrevida entre os grupos de idades. Existe a necessidade de reconhecer as diferenças de características biológicas da doença, e de conduzir avanços adicionais aos

protocolos terapêuticos de leucemia linfóide para crianças maiores (acima de 10 anos).

A toxicidade, bem como a mortalidade associada ao tratamento, vem sendo discutida em estudos específicos sobre leucemia, os quais podem influenciar nas taxas aumentadas de mortalidade em certos grupos de leucemia. Existem relatos de que a quimioterapia intensiva em pacientes com leucemia linfóide aguda leva a uma grave neutropenia, expondo o paciente a infecções que podem ocasionar óbito (41% dos óbitos de uma amostra foi referente a choque séptico).¹⁶ Estimativas descrevem que as mortes vinculadas ao tratamento das leucemias linfóides agudas em países menos desenvolvidos oscilam entre 11-20%, e para leucemias mielóides agudas podem chegar a 33%.¹⁷

Informações sobre qualidade dos dados e a possível "migração" dos casos, bem como a heterogeneidade das taxas brasileiras, são limitações do estudo e precisam ser consideradas nas conclusões. O sistema de informação de mortalidade (SIM) brasileiro foi criado em 1975/1976, sendo um dos mais antigos do Brasil. A qualidade dos dados de mortalidade tem melhorado ao longo dos anos, apesar de ainda conter falhas. Estima-se que a cobertura dos dados de mortalidade para 1999 seja de 82%. Deve-se enfatizar a qualidade em especial dos casos de óbito por neoplasias, uma vez que estes apresentam uma declaração de óbito bem preenchida.¹⁸ Dessa forma, as taxas de mortalidade do câncer podem sofrer alterações decorrentes de artefatos de registros com o passar dos anos. É possível que os casos que anteriormente eram classificados nos atestados de óbito como "outros tipos de leucemias" ou somente "leucemias", sem especificação, com o passar do tempo tenham "migrado" para os casos específicos, fazendo com que estes índices tenham aumentado. Isso pode ter gerado preenchimentos mais detalhados das declarações de óbito. Como consequência, observou-se tendência decrescente mais acentuada da mortalidade dos casos definidos como "outros tipos de leucemias" e aumento dos índices dos casos específicos. Outro aspecto a ser considerado é a heterogeneidade no que se refere às regiões brasileiras. Enquanto no Brasil, de forma geral, existe queda no crescimento médio anual estimado das taxas de mortalidade por leucemia, há uma tendência de aumento nas regiões Norte e Nordeste do país.¹⁹

Com esta pesquisa, concluiu-se que, para as leucemias, de forma geral, ocorreu uma tendência de diminuição nas taxas de mortalidade, assim como em outros estudos.^{19,20} Porém, em uma análise mais detalhada, verificando subgrupos de leucemias e especificando o sexo, essas tendências se modificaram: enquanto as leucemias linfóides (exceto para a faixa etária de 0 a 4 anos em meninos) e mielóides apresentaram ascensão das taxas, o subgrupo classificado como "outros tipos de leucemias" obteve queda. Observando todas as leucemias e detalhando o sexo, taxas de mortalidade de meninos e meninas se mostraram crescentes. A análise minuciosa por subgrupo de leucemia, faixa etária e sexo revelou tendências não mostradas em outros estudos, indicando, assim, necessidades especiais na análise de cada variável.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA) – Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde. [cited Mar 2014]. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>
2. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. *International classification of childhood cancer, third edition*. *Cancer*. 2005;103:1457–67.
3. Smith MA, Gloeckler Ries LA, Gurney JG, Ross JA. *Leukemia SEER pediatric monograph*. 1999. Bethesda, Md: National Cancer Institute; 1999 [cited Dec 2013]. Available from: <http://www.seer.cancer.gov/archive/publications/childhood/childhood-monograph.pdf>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA) – Câncer na criança e no adolescente no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde. [cited 23 June 2012]. Available from: http://www1.inca.gov.br/tumores_infantis/
5. Suíça. World Health Organization (WHO). *Classificação internacional de doenças*. [United Nations. [cited Sept 2011]. Available from: <http://www.who.int/en/>
6. Parkin DM, Kramarova E, Draper GJ, Masuyer E, Michaelis J, Neglia J, et al. *International incidence of cancer, II*. Lyon: IARC Scientific Publications No. 144; 1998.
7. Rouquayrol MZ, Almeida Filho N. *Epidemiologia & saúde*. 6th ed. Rio de Janeiro: MEDSI; 2003.
8. Boniol M, Heanue M. Age-standardisation and denominators. In: Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG, editors. *Cancer incidence in five continents, IX*. Lyon: IARC; 2007. p. 126–58.
9. Germany. The Information System of the Federal Health Monitoring. Definition: standard populations. [cited Nov 2012]. Available from: <http://www.gbe-bund.de>
10. Boyle P, Parkin DM. Statistical methods for registries. In: Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG, editors. *Cancer registration: principles and methods*. Lyon: IARC; 1991. p. 126–58.
11. Gujarati D. *Econometria Básica*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.
12. Fonseca LA, Eluf Neto J, Wunsch Filho V. Tendências da mortalidade por câncer nas capitais dos Estados do Brasil, 1980-2004. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56:309–12.
13. Esteve J, Benhamou E, Raymond L. *Statistical methods in cancer research Vol IV - descriptive epidemiology*. Lyon (France): IARC Scientific Publications; 1994.
14. Ferreira JMO. *Incidência, mortalidade e sobrevida de leucemia e linfoma no município de Fortaleza Ceará*. [dissertation]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2010.
15. Curado MP, Pontes T, Guerra-Yi ME, Cancela MC. Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;29:96–102.
16. Ibagy A, Silva DB, Seiben J, Winneshoffer AP, Costa TE, Dacoregiod JS, et al. Leucemia linfoblástica aguda em lactentes: 20 anos de experiência. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:64–9.
17. Gupta S, Bonilla M, Fuentes SL, Caniza M, Howard SC, Barr R, et al. Incidence and predictors of treatment-related mortality in paediatric acute leukaemia in El Salvador. *Br J Cancer*. 2009;100:1026–31.
18. Jorge MH, Gottlieb SL, Laurenti R. O sistema de informações sobre mortalidade: problemas e propostas para o seu enfrentamento I - mortes por causas naturais. *Rev Bras Epidemiol*. 2002;5:197–211.
19. Ferman S, Santos MO, Ferreira JM, Reis RS, Oliveira JF, Pombo-Oliveira MS, et al. Childhood cancer mortality trends in Brazil, 1979-2008. *Clinics*. 2013;68:219–24.
20. Silva DS, Mattos IE, Teixeira LR. Tendência de mortalidade por leucemias e linfomas em menores de 20 anos, Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2013;59:165–73.