

Tendência temporal de mortalidade de crianças e adolescentes por leucemia linfóide no Brasil no período de 2010 a 2020

Temporal trends in mortality of children and adolescents from lymphoid leukemia in Brazil from 2010 to 2020

Iohana Melo e Costa

Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul) – Florianópolis (SC) – Brasil

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2776-2921>

Franciele Cascaes da Silva

Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul) – Florianópolis (SC) – Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-4444-9403>

RESUMO

Introdução: A Leucemia Linfóide vem sendo uma das principais causas de mortes em crianças e adolescentes no Brasil, tornando-se um grande desafio de saúde pública. **Objetivo:** Analisar a tendência temporal de mortalidade por leucemia linfóide em crianças e adolescentes no país no período de 2010 a 2020. **Método:** Estudo ecológico, de séries temporais, com dados secundários obtidos do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM). Foram incluídos 5.531 casos de óbitos por leucemia linfóide. Os números e coeficientes de mortalidade foram estratificados de acordo com sexo, faixa etária, regiões. Para análise de tendência foi utilizado o modelo de regressão linear simples com nível de significância de 5%. **Resultados:** A taxa geral ($\beta = -0,003$; $p = 0,550$) e em ambos os sexos apresentou tendência de estabilidade (Masculino, $\beta = 0,010$; $p = 0,246$; Feminino, $\beta = 0,002$; $p = 0,806$). Tendência de estabilidade nas faixas etárias analisadas ($p = 0,550$). As regiões apresentaram tendência estável ($p = 0,550$), sendo a região Norte do Brasil aquela com maior taxa média (1,07/ 100 mil habitantes). A taxa de mortalidade segundo sexo e faixa etária apresenta-se em estabilidade ($p = 0,550$). A maior taxa média e maior variação média anual está na faixa etária de 5 a 9 anos no sexo masculino e no sexo feminino maior taxa média está na faixa etária de 0 a 4 anos; a maior variação média anual na faixa etária de 5 a 9 anos. **Conclusão:** A tendência temporal de mortalidade por leucemia linfóide em crianças e adolescentes no país no período de 2010 a 2020 apresentou comportamento de estabilidade.

Palavras-chave: Leucemia Linfóide, Crianças, Adolescente, Mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Leukemia has been one of the leading causes of death in children and teenagers in Brazil, making it a major public health challenge. **Objective:** To analyze the temporal trend of mortality from lymphoid leukemia in children and teenagers in Brazil from 2010 to 2020. **Method:** An ecological, time series study, with secondary data obtained from the mortality Information System (SIM). 5.531 deaths cases of lymphoid leukemia were included. The numbers and coefficients of mortality were stratified according to sex, age group, and macro-region. For trend analysis, the simple linear regression model with a significance level of 5% was used. **Results:** The overall rate ($\beta = -0.003$; $p = 0.550$) and in both sexes showed a stable trend (Male, $\beta = 0.010$, $p = 0.246$; Female, $\beta = 0.002$, $p = 0.806$). Stable trend in the age groups analyzed ($p = 0.550$). The regions showed a stable trend ($p = 0.550$), the north region with the highest average rate (1,07/ 100,000 inhabitants). The mortality rate according to sex and age group is stable ($p = 0.550$). The highest average rate and highest average annual variation is in the age group 5 to 9 years old in males and in females the highest average rate is in the age group 0 to 4 years old; the highest average annual variation in the age group 5 to 9 years old. **Conclusion:** The temporal trend of mortality from lymphoid leukemia in children and adolescents in Brazil from 2010 to 2020 showed a stable behavior.

Keywords: Lymphoid Leukemia, Children, Adolescent, Mortality.

INTRODUÇÃO

Leucemia é o nome dado a um grupo heterogêneo de cânceres hematológicos caracterizados pelo crescimento desordenado e maligno de células hematopoiéticas ou de seus precursores no sangue ou na medula óssea⁽¹⁾.

As leucemias são caracterizadas de acordo com a linhagem e o grau de diferenciação de suas células. Essas células precursoras podem ser de origem linfóide ou mielóide, e se apresentam de duas formas: a *crônica* ou a *imatura*, sendo a segunda caracterizada pela fase aguda da doença⁽²⁾.

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a neoplasia maligna mais comum na infância, representando 25% de todos os cânceres infantis⁽³⁾. De acordo com Instituto Nacional de Câncer (INCA), a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é a neoplasia infantil mais comum em crianças, correspondendo ao grupo I na Classificação Internacional de Câncer na Infância (CICI). O Instituto estima que a cada ano sejam diagnosticados no Brasil 10.810 novos casos de Leucemia⁽⁴⁾.

Apesar das altas taxas de cura, que se aproximam de 90%, a doença continua sendo uma das principais causas de mortalidade e morbidade por câncer em crianças e adolescentes no país, com maior incidência na faixa etária entre 1 a 5 anos de idade, com predomínio no sexo masculino, havendo maior risco em crianças brancas comparado com crianças negras^(5,6). Outro perfil epidemiológico apontado para a LLA é o de gêmeos monozigotos, com 10% a 15% de taxa de concordância⁽⁶⁾.

No Brasil, segundo estimativas do INCA, a leucemia foi o 13º tipo de câncer mais frequente em 2017, correspondendo a 1,7% do total de novos casos⁽⁷⁾. Dados epidemiológicos mostram que no ano de 2017 ocorreram 4.795 óbitos por leucemia no país, o que representa 3,1% do total de mortes por câncer em 2017, e confere à doença o 8º lugar em letalidade entre neoplasias malignas⁽⁸⁾.

Em 2018 a Globocan – projeto da International Agency for Research on Cancer que avalia estimativas de incidência e mortalidade por câncer por meio de dados de cada país/região, utilizando métodos estatísticos variados e gerando dados de alta qualidade – relatou quase 65.000 novos casos (taxa de incidência de 3,4 por 100.000) e aproximadamente 30.000 mortes (taxa de mortalidade de 1,5 por 100.000) em crianças menores de 15 anos em todo o mundo⁽⁹⁾.

As taxas de mortalidade estão mudando progressivamente, à medida que aumenta a taxa de sobrevivência de pacientes em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Nos últimos anos, esses países experimentaram taxas de mortalidade por leucemia infantil em declínio: a melhoria dos tratamentos e do suporte em cuidados⁽¹⁰⁾ resultou em melhora nas taxas de cura de aproximadamente 10% para aproximadamente 90%^(11,12).

O uso de quimioterapia sistêmica com múltiplos agentes por um período prolongado (2-3 anos), bem como o suporte aprimorado de antibióticos e hemoderivados nas décadas de 1960 e 1970 foram responsáveis pelas primeiras melhorias nos resultados. Mas foram os *insights* da biologia heterogênea da LLA e o monitoramento da doença residual mínima (DRM) que ajudaram verdadeiramente a refinar e melhorar a terapia, diminuindo o risco de recaídas, maximizando a cura e minimizando as toxicidades⁽¹⁰⁾.

No entanto, à despeito das melhorias, a leucemia continua sendo a principal causa de mortalidade por câncer entre crianças e adolescentes e, por isso, se apresenta como verdadeiro desafio de saúde pública. Isto posto, o presente estudo teve como objetivo analisar a tendência temporal de mortalidade de crianças e adolescentes por leucemia linfóide no Brasil no período de 2010 a 2020, com o intuito de colaborar para elaboração de estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento.

MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma pesquisa ecológica, de séries temporais, com dados secundários extraídos do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), que é disponibilizado pelo Departamento de Informática do Ministério da Saúde (DATASUS) por meio da plataforma online e de acesso público TABNET, com cópia no formato *Comma Separated Value* (CSV). No estudo foram incluídos os óbitos de crianças e adolescentes por leucemia linfóide ocorridos no período de 2010 a 2020, anos completos disponíveis para acesso, totalizando 5.531 casos.

A extração dos dados do SIM foi realizada por meio do software TABWIN, disponível no DATASUS, e sua tabulação foi feita através do programa Microsoft Excel® (2010). As taxas de mortalidade geral, por regiões, faixa etária e sexo foram calculadas por 100.000 (cem mil) habitantes, tendo

como denominador o total geral e por sexo da população. Os dados populacionais foram baseados nos resultados do Censo Demográfico de 2010, disponibilizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A população contabilizada pelo Censo foi utilizada como denominador para o ano de 2010 da série. Adicionalmente foram utilizadas estimativas populacionais para os anos de 2011 a 2020.

Os números de óbitos e coeficientes de mortalidade em cada ano do estudo foram estratificados de acordo as seguintes variáveis: a) sexo (masculino; feminino); b) faixa etária (0 a 4 anos; 5 a 9 anos; 10 a 14 anos; 15 a 19 anos); e c) regiões (Norte; Nordeste; Sudeste; Sul; Centro-Oeste).

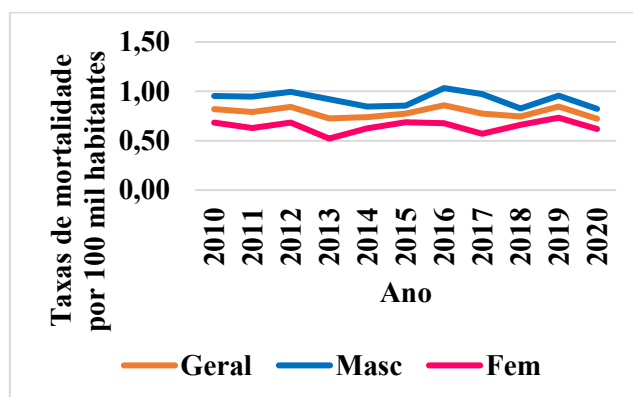
Para análise de tendência da série temporal foi utilizado o modelo de regressão linear simples, cuja variável resposta (Y_i) é a proporção do indicador, e a variável explicativa (X_i) o tempo (ano do levantamento), por meio do programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, IBM®, Chicago, IL, EUA), versão 20.0. O nível de significância considerado foi de 5%. Partindo da análise das taxas de variação, foram consideradas tendências crescentes as taxas de variação positiva; decrescentes, quando essas taxas de variação foram negativas; e estacionárias, quando não houve diferença significativa entre seu valor e zero.

O presente estudo foi desenvolvido de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 466, de 12 de dezembro de 2012, e com as diretrizes e normas da Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, Artigo 1º, Parágrafo Único, Incisos II, III e V. À vista disso, por fazer uso de dados secundários de um banco de dados de domínio público, não houve a necessidade de sua submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADO

Foram analisados 5.531 casos de óbito em crianças e adolescentes por leucemia linfóide no Brasil no período de 2010-2020. Observa-se no gráfico abaixo que a taxa geral de mortalidade e segundo sexo apresentaram tendência estável no período analisado:

Gráfico 1 – Tendência temporal da taxa geral de mortalidade em crianças e adolescentes por leucemia linfóide no Brasil no período de 2010-2020.



Geral ($\beta = -0,003$; $p = 0,550$), Sexo masculino ($\beta = 0,010$; $p = 0,246$), Sexo feminino ($\beta = 0,002$; $p = 0,806$).

A análise da tendência segundo faixa etária por sexo revelou tendência estável na mortalidade em todas as faixas etárias em ambos os sexos, sendo que a taxa média é maior na faixa etária de 5 a 9 anos do sexo masculino (1,05/100000 habitantes) e na faixa etária de 0 a 4 anos do sexo feminino (0,75/100000 habitantes). Todas as regiões do país apresentaram tendência de estabilidade. A região Norte apresentou a maior taxa média (1,07/100000 habitantes).

A Tabela I apresenta a tendência temporal da taxa de mortalidade em crianças e adolescentes por leucemia linfóide no Brasil no período de 2010-2020, por sexo por faixa etária e regiões.

Tabela I - Tendência temporal da taxa de mortalidade em crianças e adolescentes por leucemia linfóide no Brasil entre 2010-2020

Variáveis	Taxa Média	R (*)	R2 (†)	β (‡)	Valor p	Tendência
Masculino						
0 a 4 anos	0,80	0,382	0,146	0,010	0,245	-
5 a 9 anos	1,05	0,455	0,207	-0,019	0,160	-
10 a 14 anos	0,87	0,464	0,215	-0,015	0,151	-
15 a 19 anos	0,93	0,237	0,056	-0,005	0,483	-
Feminino						
0 a 4 anos	0,75	0,181	0,033	0,007	0,594	-
5 a 9 anos	0,68	0,377	0,142	0,013	0,253	-
10 a 14 anos	0,63	0,030	0,001	0,000	0,931	-
15 a 19 anos	0,52	0,426	0,181	-0,011	0,192	-
Regiões						
Norte	1,07	0,375	0,140	-0,014	0,256	-
Nordeste	0,76	0,395	0,156	0,011	0,229	-
Sudeste	0,69	0,548	0,301	-0,010	0,081	-
Sul	0,86	0,211	0,045	-0,009	0,533	-
Centro-Oeste	0,80	0,119	0,014	-0,004	0,728	-

R (*) representante de coeficiente de correlação; R2(†) como coeficiente de determinação; β (‡) como variação média anual; ↑, Crescente; ↓, Decrescente; -, Estabilidade.

DISCUSSÃO

No período de 2010 a 2020 a tendência de mortalidade por Leucemia Linfoblástica em crianças e adolescentes no Brasil apresentou tendência de estabilidade. O mesmo comportamento foi observado para ambos os sexos, em todas as faixas etárias por sexo e regiões do país.

Sabe-se que as taxas de sobrevivência de pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica em outros países aumentaram ao longo dos anos, diminuindo, assim, as taxas de mortalidade⁽¹¹⁾. A literatura aponta que, na maioria dos países, as mais elevadas taxas de mortalidade por leucemia ocorrem no sexo masculino^(3,14) devido a possíveis recaídas testiculares e a uma depuração do quimioterápico metotrexato

mais rápida em meninos ⁽¹⁵⁾; observou-se, portanto, que as taxas de sobrevida são maiores em meninas do que em meninos, que são de, respectivamente, 70,94% e 65,25%. Assim como observado, as maiores taxa de mortalidade foram no sexo masculino em todas as faixas etárias.

Com relação à sobrevida relativa das LLA no Brasil, um estudo mais recente do CONCORD-3 mostrou que esta taxa ainda ficava abaixo de 70%, mesmo após ajustes para o cenário de alta mortalidade infantil. Os autores enfatizam que a letalidade das neoplasias infantis é alta em países de média e baixa renda, onde o acesso ao tratamento ou o abandono dele são grandes problemas⁽¹⁶⁾.

A comparação das taxas de sobrevida brasileiras – que são baixas – com aquelas de países de alta renda – que, em geral, são elevadas – sugere que existam dificuldades ou desigualdades no acesso ao diagnóstico e ao tratamento no Brasil. Isto é indicativo de que a sobrevida de neoplasias curáveis, como a leucemia em crianças, está intimamente ligada à renda do país⁽¹⁷⁾.

Nas últimas décadas, observou-se a redução da mortalidade em crianças e adolescentes com câncer, principalmente em países de alta renda, como os Estados Unidos e alguns países da Europa. Contudo, os dados são escassos quanto aos países de baixa renda⁽¹⁸⁾.

No que se refere às regiões analisadas, um estudo de Gouveia et al⁽¹³⁾ que avaliou a evolução temporal do número de óbitos em crianças por leucemia no Brasil entre 2010 e 2016, observou que as menores taxas de mortalidade associadas à leucemia ocorreram nos estados do Norte (Roraima, Amapá, Pará, Tocantins e Rondônia) e do Nordeste (Maranhão e Bahia)⁽¹³⁾. No presente estudo, a região Norte apresentou maior taxa média e a região Sudeste, a menor taxa média o que pode ser explicado pelas diferenças regionais no desenvolvimento econômico e na oferta de serviços de saúde, pois a região Norte apresenta baixa oferta e complexidade dos serviços de saúde locais.

Segundo estudo de 2011⁽¹⁹⁾, foi observada tendência decrescente de mortalidade nas regiões Sul e Sudeste, reduzindo a taxa de 2,73 para 1,58, que contam com maior número de Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) financiados pelo SUS (Sistema Único de Saúde). Contudo, de acordo com outro estudo, de 2018, a redução na mortalidade infantil por leucemia foi mais proeminente em estados brasileiros de melhores condições socioeconômicas⁽²⁰⁾.

Nos demais estados e regiões, alguns fatores podem estar relacionados ao aumento dos casos. A leucemia impõe de tratamentos longos e onerosos, que depende de deslocamentos para os hospitais e centros de oncologia, refeições fora do domicílio, e muitos pacientes não dispõem de apoio social e econômico para arcar com essa rotina⁽²¹⁾. Em consequência disso, 16 a 50% deles abandonam o tratamento⁽²²⁾. A interrupção do tratamento é também um importante fator, capaz de gerar o aumento nas taxas de mortalidade. Ela constitui o cerne de vários estudos que procuram discutir o tema e elucidar suas prováveis causas^(21,22). Ações para detecção, diagnóstico precoce e tratamento no Brasil seguem com baixo acesso para grande parcela da população, embora haja disponibilidade de opções eficazes de tratamento e de baixo custo para leucemia infantil.

O estudo apresenta como limitação o uso de dados secundários do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) com influência de sub-registros de óbitos como consequência do preenchimento incorreto ou incompleto das declarações de óbito. Contudo, vale ressaltar que a base de dados utilizada nesta pesquisa está disponível no âmbito nacional.

Entretanto, apesar das limitações, esta pesquisa fornece uma análise da tendência temporal de mortalidade por LLA no Brasil entre os períodos de 2010 a 2020, sendo assim esses achados podem auxiliar na elaboração de estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento. A avaliação da tendência de mortalidade é uma ferramenta útil para o monitoramento do perfil epidemiológico, medindo o impacto do tratamento e do sistema de saúde de uma população, e auxiliando nas medidas de gestão em Saúde Pública.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a tendência temporal de mortalidade por leucemia linfóide em crianças e adolescentes no Brasil no período de 2010 a 2020 apresentou comportamento de estabilidade. O mesmo comportamento foi observado para ambos os sexos, em todas as faixas etárias por sexo e regiões do país.

REFERÊNCIAS

1. Juliusson G, Hough R. Leukemia. Prog Tumor Res [periódico na Internet]. 2016 [acesso em 2022 Nov 15]; 43:87-100. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27595359/>.

2. Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study, *The Lancet Haematology* [periódico na Internet]. 2018 [acesso em 2022 Nov 10]; 5:14-24. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352302617302326>.
3. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, *CA Cancer J Clin* [periódico da Internet]. 2014 [acesso em 2022 Nov 2]; 64:83–103. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24488779/>
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.
5. Mutti CF, Cruz VG, Santos LF, et al. Perfil Clínico-epidemiológico de Crianças e Adolescentes com Câncer em um Serviço de Oncologia. *Revista Brasileira de Cancerologia* [periódico na Internet]. 2018 [acesso em 2022 Set 29]; 64(3):1-8. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/%25a>.
6. Kaplan JA. Leukemia in Children. *Pediatrics In Review* [periódico na Internet]. 2019 [acesso em 2022 Ago 30]; 40(7):319-331. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31263040/>.
7. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2015. Disponível em: <https://santacasadermatoazulay.com.br/wp-content/uploads/2017/06/estimativa-2016-v11.pdf>.
8. Departamento de Informática do SUS DATASUS. Secretaria Executiva do Ministério da Saúde. [acesso Nov 15]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
9. Torres-Roman, JS, Valcarcel B, Guerra-Canchari P, Santos CA, Barbosa IR, La Vecchia C *et al*. Mortalidade por leucemia em crianças da América Latina: tendências e previsões para 2030. *BMC Pediatrics* [periódico na Internet]; 2020 [acesso em 2022 Set 19]. Disponível em: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-020-02408-y>
10. Curado MP, Pontes T, Guerra-Yi ME, Cancela MC. Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America. *Revista Panamericana de Salud Publica* [periódico na Internet]. 2011 [acesso em 2022 Set 15]; (2):96-102. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2011.v29n2/96-102/en/>
11. Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, Reaman GH, Seibel NL. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*. *Cancer* [periódico online]. 2014 [acesso em 2022 Ago 30]; 120(16):2497-506. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cncr.28748>.
12. Pereira WV. Leucemia mielocítica aguda da infância e adolescência—fracassos e vitórias. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [periódico na Internet]. 2006 [acesso em 2022 Set 25];

- 28(4):239-45. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/qhbP6xYpP6Ws8RZZ8CBdndN/?lang=pt..>
13. Gouveia MS, Batista JK, Passos TS, et al. Comparison of factors associated with leukemia and lymphoma mortality in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2022 Nov 16]; 14;36(8):327345. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/xLqHBXqZPR4WGkRSxWcctyb/?lang=en&format=pdf>.
 14. Hamerschlak N. Leucemia: fatores prognósticos e genética. *Jornal de Pediatria*. 2008 [acesso em 2022 Ago 25]; 84(4,supl): S52-S57. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/S44MFfwG3qwj6DtwMpYXg3d/?lang=pt>.
 15. Brandalise SR, Pinheiro VR, Aguiar SS, Matsuda EI, Otubo R, Yunes JA, et al. Benefícios do uso intermitente de 6-mercaptopurina e metotrexato no tratamento de manutenção para leucemia linfoblástica aguda de baixo risco em crianças: ensaio randomizado do Grupo Cooperativo da Infância Brasileira - protocolo ALL-99. *Jornal of Clinical Oncology* [periódico na Internet]. 2010 [acesso em 2022 Ago 30]; 10;28(11):1911-8. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.25.6115>.
 16. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Vigilância global das tendências na sobrevivência ao câncer 2000-14 (CONCORD-3): análise de registros individuais para 37 513 025 pacientes diagnosticados com um dos 18 cânceres de 322 registros populacionais em 71 países. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-1075. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395269/>.
 17. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. *Lancet*. 2011; 377(9781):1949-61. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(11\)60135-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)60135-9/fulltext).
 18. Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Negri E, La Vecchia C. Mortalidade por câncer infantil na América, Ásia e Oceania, de 1970 a 2007. *Câncer* [periódico na Internet]. 2010 [acesso em 2022 Set 26]; 1;116(21):5063-74. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cncr.25406>.
 19. Grabois MF, Oliveira EXG, Carvalho MS. Childhood cancer and pediatric oncologic care in Brazil: access and equity. *Caderno de Saúde Pública*. 2011;27(9):1711-20. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/pGwKTzkh7rsq5cWnwp56GQC/?lang=en>.
 20. DC Santos SS, Monteiro GT. Tendência de mortalidade por leucemias em crianças e adolescentes nas capitais dos estados brasileiros: 1980-2015. *Epidemiologia Serviço de Saúde*. 2018; 27(3):e2017310. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/xfwhbv4JJnj6VyFz3KMDrfC/?lang=pt>.
 21. Gupta S, Yeh S, Martiniuk A, Lam CG, Chen H-Y, Liu Y-L, et al. The magnitude and predictors of abandonment of therapy in paediatric acute leukaemia in middle-income countries: a systematic review

- and meta-analysis. *European Journal of Cancer* [periódico na Internet]. 2013 [acesso em Ago 28]; 49(11):2555-64. Disponível em: [https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049\(13\)00258-X/fulltext](https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(13)00258-X/fulltext).
22. Arora RS, Eden T, Pizer B. O problema do abandono do tratamento em crianças de países em desenvolvimento com câncer. *Câncer de Sangue Pediatrics* [periódico na Internet]. 2007 [acesso em 2022 Set 15]; 49(7):941-6. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pbc.21127>.