

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**MAPEAMENTO DO TRATAMENTO DO CÂNCER INFANTOJUVENIL NO RIO
GRANDE DO SUL**

ALEJANDRO MAURICIO ARANCIBIA

Orientador: Prof. Dr. Rafael Roesler

Porto Alegre
2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**MAPEAMENTO DO TRATAMENTO DO CÂNCER INFANTOJUVENIL NO RIO
GRANDE DO SUL**

ALEJANDRO MAURICIO ARANCIBIA

Orientador: Prof. Dr. Rafael Roesler

Tese apresentada como requisito
para obtenção de Título de Doutor
em Medicina: Ciências Médicas, da
Universidade Federal do Rio Grande
do Sul, Programa de Pós-Graduação
em Medicina: Ciências Médicas

Porto Alegre

2020

CIP - Catalogação na Publicação

Arancibia, Alejandro Mauricio
MAPEAMENTO DO TRATAMENTO DO CÂNCER INFANTOJUVENIL
NO RIO GRANDE DO SUL / Alejandro Mauricio Arancibia.
-- 2020.
109 f.
Orientador: Rafael Roesler.

Coorientador: Lauro Jose Gregianin.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Câncer Infantil. 2. Sobrevida Global Câncer Infantil. 3. Volume de Atendimento Hospitalar. 4. Sistema Único de Saúde (SUS). I. Roesler, Rafael, orient. II. Gregianin, Lauro Jose, coorient. III. Título.

Epígrafe:

*“Uma sereia andava pela praia
juntando conchinhas, achou uma
coroa e a vestiu, quando olho para
baixo viu que tinha pés”*

Sol Ambrosini Arancibia

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Rafael Roesler e À Prof^a. Caroline Brunetto de Farias, pelo incentivo, amizade e carinho de sempre. Amigos de vida.

À minha querida amiga Prof^a. Karina Ribeiro pela ajuda nas análises estatística.

À Vera Susana Ribeiro pela ajuda incondicional em todo este processo de 4 anos.

Ao Instituto do Câncer Infantil especialmente a seu Presidente Dr. Algemir Brunetto pela grande oportunidade e apoio para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Lauro José Gregianin.

À Jose Luis Turchiello - Diretor Executivo da InterProcess – Tecnologia em Saúde.

A todos os funcionários da secretaria do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas (PPGCM), os de hoje e os de ontem.

Aos funcionários do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

À Banca examinadora formada pelos Professores Dra. Maria Luiza Pereira, Dra. Manoela Domingues, Dra. Caroline Brunetto de Farias, Dra. Ida Doederlein Schwartz e Dr. Marino Muxfeldt Bianchin, que gentilmente aceitaram fazer parte dela.

À Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul, na pessoa do então secretário Dr. João Gabardo dos Reis e à Dra. Sheila Schuch Ferreira, Coordenadora do Setor de Alta Complexidade do DAHA/SES.

À Barbara Rejane da Cruz, Chefe do NIS, Núcleo de Informações em Saúde SIM/NIS/DGTI/SES/RS e equipe.

As secretarias da Saúde dos municípios de Bento Gonçalves, Cachoeira do Sul, Carazinho, Caxias do Sul, Lajeado, Nova Hamburgo, Pelotas, Santa Cruz do Sul, Santa Rosa, São Leopoldo e Porto Alegre.

À minha família que sempre está de meu lado apoiando-me em todas e cada uma das loucuras que desejo realizar.

RESUMO

Base teórica: O câncer infantil é a primeira causa de morte por doença no Brasil em todas as faixas etárias e em todas as regiões exceto pela região Norte. O câncer infantil é uma doença rara. Esta complexidade torna o câncer infantil um desafio para seu tratamento e, portanto, para sua cura. A sobrevida no câncer pediátrico está relacionada com diversos fatores, entre eles, aqueles relacionados diretamente ao paciente, como sexo e idade, assim como a localização, extensão e tipo de tumor. Mas também, aquelas questões inerentes à organização do sistema de saúde.

Objetivo: Foi realizada uma revisão retrospectiva de 1.378 pacientes com câncer de 0 a 19 anos, diagnosticados entre 1 de agosto de 2009 e 29 de dezembro de 2015 no RS em tratamento pelo Sistema Único de Saúde (SUS) com quimioterapia ou já concluída.

Resultados: A maioria das crianças e adolescentes era do sexo masculino (56,9%). Apenas 398 (28,9%) dos casos eram menores de 1 ano ou 15 anos ou mais. 1045 (75,8%) crianças eram brancas. Os cânceres mais comuns foram Leucemia Aguda (40,7%), seguidos por Linfomas (15,9%) e Tumores do Sistema Nervoso Central (8,8%). 95% dos pacientes foram tratados em centros pediátricos de oncologia. A probabilidade cumulativa de sobreviver aos 5 anos em todos os pacientes foi de 73,8% (IC95% 71,4-76,0). A probabilidade cumulativa de sobreviver aos 5 anos foi significativamente maior nos pacientes com menos de 4 anos de idade ($p = 0,012$). Pacientes atendidos em instituições com volume de assistência oncológica pediátrica inferior a 15 pacientes/ano apresentaram 41% mais risco de morte do que pacientes atendidos em instituições com volume superior a 60 pacientes ($p = 0,029$).

Conclusão: Neste trabalho encontramos uma diferença significativa na Sobrevida Global em 5 anos em pacientes atendidos em hospitais do Rio Grande do Sul, com alto volume de pacientes ano, quando comparado àqueles hospitais com atendimento menor que 60 pacientes ano.

Palavras chave: Câncer Infantil. Sobrevida Global Câncer Infantil. Volume de Atendimento Hospitalar. Sistema Único de Saúde (SUS)

ABSTRACT

Background: Childhood cancer is the leading cause of death from disease in Brazil in all age groups and in all regions except the North. Childhood cancer is a rare disease. This complexity makes childhood cancer a challenge for its care and therefore, for its cure. Pediatric cancer survival is related to several factors, including patients, such as sex and age, tumors, such as location, extent and type. But also issues inherent to the organization of the health system.

Objectives: The purpose of this study is to identify the local of treatment of children (0-19 years) with cancer, treated by Sistema Único de Saúde (SUS) in Rio Grande do Sul (RS) and knows the overall survival of these children.

Patients and Methods: We performed a retrospective review of 1,378 cancer patients aged 0 to 19 years, diagnosed between August 1, 2009 and December 29, 2015 in RS being under treatment by the SUS with chemotherapy or already completed.

Results: Most children and adolescents were male (56.9%). Only 398 (28.9%) of the cases were younger than 1 year or 15 and older. 1045 (75.8%) children were white. The most common cancers were Acute Leukemia (40.7%), followed by Lymphomas (15.9%) and Central Nervous System Tumors (8.8%).

95% of the patients were treated at pediatric oncology-enabled centers. The cumulative probability of surviving at 5 years for all patients was 73.8% (95% CI 71.4-76.0). The cumulative probability of surviving at 5 years was significantly higher for patients under 4 years of age ($p = 0.012$). Patients treated in institutions with a pediatric oncology patient assistance volume less than 15 patients had 41% more risk of death than patients treated in institutions with volume greater than 60 patients ($p=0.029$).

Conclusion: In this study, we identified a statistics significant difference in 5 years accumulated Overall Survive (OS) probabilities of patients treated in hospitals of Rio Grande do Sul, with a high volume of patients/years, when compared to patients treated in hospitals with less than 60 patients/year.

Keyword: Child Cancer Survival. Global Child Cancer Survival. Hospital Volume. Sistema Único de Saúde (SUS)

LISTA DE FIGURAS E GRAFICOS

Figura 1	Áreas de localização dos Registros de Câncer de Base Populacional	46
Figura 2	Fluxograma de atendimento de crianças e adolescentes com câncer.....	53
Figura 3	Probabilidades acumuladas de sobrevida global, após 5 anos de seguimento para todos os pacientes.....	66
Figura 4	A. Probabilidades acumuladas de SG em 5 anos entre pacientes atendidos em hospital com habilitação em Oncologia Pediátrica e sem habilitação.....	76
	B. Probabilidades acumuladas de SG em 5 anos entre pacientes com APAC assinada por oncologista pediátrico e não especialista.....	77
Figura 5	Probabilidades acumuladas de SG em 5 anos de acordo com volume de atendimento do hospital.....	78
Figura 6	A. Probabilidades acumuladas de SG em 5 anos entre pacientes com diagnóstico de LLA atendidos em hospital com habilitação em Oncologia Pediátrica e sem habilitação.	80
	B. Probabilidades acumuladas de SG em 5 anos dos pacientes com LLA de acordo com volume de atendimento do hospital.....	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Hospitais com Habilitação UNACON ou CACON no Rio Grande do Sul no período 2009-2015	62
Tabela 2	Número e porcentagem de crianças e adolescentes com neoplasias malignas segundo características sociodemográficas, tipo de tumor e status vital, Rio Grande do Sul, 2009-2015.....	64
Tabela 3	Número e porcentagem de crianças e adolescentes com neoplasias malignas segundo características dos centros de tratamento e do médico gerador da APAC, Rio Grande do Sul, 2009-2015.....	65
Tabela 4	Probabilidades acumuladas de sobrevida global após 5 anos de seguimento para crianças e adolescentes com neoplasias malignas segundo características sociodemográficas, tipo de tumor e características da instituição onde foi realizado o tratamento, Rio Grande do Sul, 2009-2015.....	67
Tabela 5	Análise multivariada de todas as crianças e adolescentes com neoplasias malignas, segundo faixa etária, raça, cor, tipo de tumor e volume de atendimento Rio Grande do Sul, 2009-2015.....	68
Tabela 6	Probabilidades acumuladas de sobrevida global após 5 anos de seguimento para crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda segundo características sociodemográficas e características da instituição onde foi realizado o tratamento, Rio Grande do Sul, 2009-2015.....	69
Tabela 7	Análise multivariada de todas as crianças e adolescentes com diagnóstico de Leucemia Linfóide Aguda segundo faixa etária e volume de atendimento Rio Grande do Sul, 2009-2015.....	70
Tabela 8	Análise multivariada de todas as crianças e adolescentes com diagnóstico de Tumor de Sistema Nervoso Central segundo faixa etária e volume de atendimento Rio Grande do Sul, 2009-2015.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS

AIH: Autorização de Internação Hospitalar

APAC: Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade em Oncologia

CACON: Centros de Alta Complexidade em Oncologia

CID: Classificação Internacional de Doenças

CNS: Cartão Nacional do SUS

DBF: Data Base File

DO: Declaração de óbito

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

INCA: Instituto Nacional do Câncer

LLA: Leucemia Linfóide Aguda

LMA: Leucemia Mieloide Aguda

OMS: Organização Mundial de Saúde

PNAISC: Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança

POA: Porto Alegre

PUC: Pontifícia Universidade Católica

RCBP: Registros de Câncer de Base populacional

RHC: Registro de Câncer Hospitalar

RS: Rio Grande do Sul

SCPOA: Santa Casa de Porto Alegre

SG: Sobrevida Global

SIM: Sistema de Informação sobre Mortalidade

SisCam: Sistema de Informação do Câncer da Mulher

SNC: Sistema Nervoso Central

SUS: Sistema Único de Saúde

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNACON: Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 Estratégias para localizar e selecionar informações	16
2.2 Contexto histórico do câncer no Brasil	16
2.3 Câncer e fatores socioeconômicos	20
2.4 Índices globais do câncer	26
2.5 Câncer infantil	28
2.6 Revisão de dados epidemiológicos e clínicos das principais enfermidades oncológicas pediátricas conforme informações da Sociedade Brasileira de oncologia pediátrica	31
2.6.1 Leucemias	32
2.6.2 Tumores malignos do Sistema Nervoso Central (encéfalo e medula espinhal)	33
2.6.3 Linfomas	34
2.6.4 Tratamento e prevenção	35
2.7 Delineamentos sobre diagnóstico precoce	38
2.8 Registros de Câncer	45
2.8.1 Registros de Câncer de Base Populacional	46
2.8.2 Registros hospitalares do câncer	48
2.9 Sistema de informações sobre mortalidade	49
2.10 Políticas públicas	50
2.11 CACON e UNACON	51
2.12 Hospitais de tratamento de Câncer infantil no Rio Grande do Sul..	53
3. MARCO CONCEITUAL	55
4. JUSTIFICATIVA	57
5. OBJETIVOS	58
5.1 Objetivo Geral	58
5.2 Objetivos Específicos	58
6. MATERIAIS E MÉTODOS	59
6.1 Considerações éticas	61

6.2 Resultados	61
6.3 Discussão	71
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	82
8 PERSPECTIVAS FUTURAS	84
REFERÊNCIAS.....	85
9 ARTIGO	95
ANEXO A - STROBE Guideline	107
ANEXO A - STROBE Guideline (Cont.)	108
ANEXO B - FINANCIAMENTO.....	109

1 INTRODUÇÃO

A cura do câncer infantil ultrapassa a faixa dos 80% dos casos em países como Estados Unidos ou nos países que fazem parte da comunidade europeia. No Brasil, a média de sobrevida está abaixo da esperada. O câncer infantil já representa a primeira causa de morte (8% do total) por doença entre crianças e adolescentes entre 1 e 19 anos de idade (INCA, 2019). Ainda não há definição das causas específicas, mas sabe-se que diferenças regionais na oferta de serviços especializados é uma delas (INCA, 2019). Em 2010 ocorreram 2.740 mortes por câncer infantil, sendo 1.567 meninos e 1.173 meninas (1,3:1). Já em 2015 foram registrados 2.704 óbitos, sendo que este número vem se mantendo nos anos seguintes.

Nos países em desenvolvimento, a incidência de câncer, especialmente os pediátricos, não é bem documentada principalmente por problemas de descontinuidade e infraestrutura. Já a mortalidade é afetada pelo sub-registro e pela qualidade da informação registrada na Declaração de Óbito. Entre o período de 2005 e 2010 as causas de morte desconhecida em crianças e adolescentes caíram do segundo para o sexto lugar, mesmo assim representam 5,8% do total dos óbitos em crianças (BRASIL, 2019).

Conhecer a sobrevida dos pacientes com câncer, numa população determinada, nos permite saber sobre a situação da oncologia em geral nessa população. Existem três formas de obter esta informação. O “padrão ouro”, que são os estudos clínicos randomizados; o registro hospitalar e os registros de base populacional. Qualquer um dos três possui suas vantagens e limitações: os estudos clínicos apresentam um viés ao selecionar os pacientes, e nos registros hospitalares e de base populacional faltam detalhes sobre estadiamento e tratamento dos mesmos (BLACK, 1998).

Em 2010, no Brasil existiam 70 centros com habilitação para o tratamento do câncer infantil, 26 CACON com serviço de oncologia pediátrica, 11 UNACON com serviço de oncologia pediátrica e serviço de hematologia, 3 UNACON com serviço de radioterapia e oncologia pediátrica, 12 UNACON com serviço de radioterapia, hematologia e oncologia pediátrica e 18 UNACON

exclusiva de oncologia pediátrica). Porém, segundo a Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE) em 2011 mais de 130 centros geraram APACs - Autorização de procedimento de Alta Complexidade - de tratamento para o Câncer Infantil.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar informações

Foi realizada uma leitura minuciosa de vários artigos classificados por relevância e selecionados após revisão nas bases de dados da Scielo, Scholar Google e PubMed em outubro de 2015.

Os termos de pesquisa utilizados foram "overall survival pediatric cancer" com 365 mil resultados, "overall survival pediatric cancer Brazil" com 30 mil resultados e "overall survival pediatric cancer Rio grande do Sul" 35 resultados. Como também "children cancer epidemiology" com cerca de 30 mil resultados, "children cancer epidemiology Brazil" com 1300 resultados, "children cancer epidemiology Rio grande do Sul" com 89 resultados.

Além dos artigos científicos que haviam sido encontrados nas bases de dados. Os centros pesquisados foram a OMS (Organização Mundial de Saúde), o INCA (Instituto Nacional do Cancer), o NCCN (National Comprehensive Cancer Network) o NCI (National Cancer Institute), portarias e diretrizes do Ministério da Saúde e DATASUS onde se concentravam a maioria das informações uteis para este projeto.

2.2 Contexto histórico do câncer no Brasil

No início do século XX, enquanto outras endemias estavam no centro das preocupações em saúde pública no Brasil, o câncer começava a se destacar entre as doenças de maior mortalidade nos países desenvolvidos, como aqueles que fazem parte da comunidade Europeia e Estados Unidos. Foi justamente o número crescente e alarmante de casos mundo afora que determinou que o governo brasileiro incluísse propostas anticâncer em sua política sanitária. Em 1920, sob o governo de Epitácio Pessoa, Carlos Chagas propôs a criação de uma rubrica específica para assinalar óbitos em decorrência de câncer, a fim de unificar os documentos circulantes em inspetorias e delegacias de saúde. Além disso, o sanitarista determinou a

notificação compulsória de casos da doença, para que pudessem ser adotadas medidas compatíveis de saúde.

O primeiro plano anticâncer no Brasil foi apresentado em 1922 pelo obstetra Fernando Magalhães, no Primeiro Congresso Nacional dos Práticos. O documento baseou-se em dados colhidos nas Casas de Misericórdia do Distrito Federal e apontou, de maneira inédita no país, a relação entre o câncer em operários e o contato com substâncias como alcatrão, resinas, parafinas e anilinas.

A partir desse evento, o câncer passou a ser denominado “mal universal”, sendo considerado um dos maiores desafios da agenda do governo brasileiro. Nesse sentido, a preocupação com a doença deixou de ser exclusiva da área médica, passando a ser considerada um problema de saúde pública. Isso implica dizer que seria preciso um profundo conhecimento do país e suas desigualdades regionais para melhor combater o câncer.

Simultaneamente aos avanços burocráticos, surgiam inovações tecnológicas para auxiliar no combate ao câncer, como a eletrocirurgia, os raios-x e radium, que impulsionariam as políticas de diagnóstico e prevenção à doença. Tais iniciativas modificariam, gradativamente, o estigma acerca do câncer, que deixou de ser considerado “incurável” para ser tratado como “recuperável”. No entanto, é preciso destacar que o primeiro centro hospitalar de combate ao câncer no Brasil, o Instituto de Radium, foi criado pela iniciativa privada, em 1922.

A partir da década de 1920, inspirados pelas políticas de combate ao câncer de países como França e Alemanha, pesquisadores brasileiros passam a considerar e a argumentar que o câncer deveria ser uma doença administrada pelo processo sanitário do Estado. Sob essa nova perspectiva, no início da década seguinte, são feitos investimentos públicos para a construção de uma estrutura hospitalar para pesquisas, diagnósticos e tratamentos do câncer. Em 1937, Getúlio Vargas autoriza a criação do Centro de Cancerologia, no Rio de Janeiro, então capital nacional. No ano seguinte, foi inaugurado o Instituto Nacional de Câncer, também com a chancela de Getúlio Vargas e o auxílio de Mario Kroeff, proeminente pesquisador da época.

Em 1941, foi criado o Serviço Nacional de Câncer (SNC), que daria caráter nacional para a luta contra o câncer. O projeto seria responsável por controlar toda a campanha contra a doença no país, coordenando as ações nos Estados e Municípios, além de incentivar a criação de iniciativas privadas que se estendessem como uma rede por todo o país.

No entanto, em 1943, o SNC foi despejado de sua sede pela Polícia Militar, em uma ação da guerra que acontecia no país. Três anos depois, enquanto estava em processo de construção de uma nova sede, o SNC instalou-se no Hospital Graffré e Guinle. É, nesse contexto conturbado, que ocorre uma mudança significativa na definição de saúde. No ano de 1946 a recém-fundada Organização Mundial da Saúde estabeleceu que saúde deveria deixar de ser considerada apenas a ausência de doenças para ser denominada como o completo bem-estar físico, social e mental dos indivíduos.

Nesse novo cenário, o SNC passou a considerar a informação como uma importante ferramenta de prevenção, diagnóstico e tratamento da doença no país. Tal abordagem ofereceu visibilidade para a pauta, de modo que a legislação passou a oferecer suporte e orçamento para a ampliação da campanha anticâncer no Brasil. Em 1957, foi inaugurado o hospital-instituto central no Rio de Janeiro: nascia o INCA (Instituto Nacional do Câncer).

Nessa mesma época, a OMS estabeleceu o conceito de controle da doença, ou seja, ações voltadas à comunidade para diminuir a mortalidade do câncer. Ainda, foi estabelecida uma terminologia internacional de neoplasmas para uso na comunidade médica e científica: era o surgimento da CID-O (Classificação Internacional de Doenças para Oncologia).

O fortalecimento do cenário do combate ao câncer no Brasil fez com que muitos pesquisadores passassem a considerar as condições ambientais e as desigualdades regionais do país para o estudo da epidemiologia da doença. Ainda, os especialistas chegaram à conclusão de que a presença de sintomas estaria relacionada à fase tardia do câncer, compreendendo-se a necessidade de criar-se um sistema de prevenção e diagnóstico da doença. Portanto, esse período foi marcado pela criação de soluções sanitárias alternativas para o

combate ao câncer, considerando-se a necessidade do equilíbrio entre investimentos em saúde e o crescimento econômico do país.

Em razão do progresso dessas iniciativas, em 1967 foi instituído o Decreto nº 61.968, que estabelecia a criação da Campanha Nacional de Combate ao Câncer. No entanto, esses avanços foram barrados logo no final da década. Os preceitos da medicina liberal voltavam à tona, passando a considerar o câncer como um problema individual e isentando as políticas públicas de ações nesse segmento da saúde. Essa nova realidade transformaria a abordagem médica sobre as neoplasias: além de extinguir a terminologia “câncer”, considera mórbida, e substitui-la por “doenças crônico-degenerativas”, a iniciativa privada passou a se valer apenas de cirurgias para tratar os casos da doença.

Tal interrupção das políticas anticâncer fortaleceu a iniciativa privada e ocasionou na extinção do SNC e na decadência do INCA. Foi somente na década de 1980 que as políticas de controle de câncer voltaram a atuar. Em uma ação conjunta dos ministérios da Saúde e da Previdência Social, foi novamente implantada a Campanha Nacional de Combate ao Câncer. Um dos programas dessa campanha era o Pro-Onco (Programa de Oncologia), que surgiu da percepção de que o sistema de saúde deveria unificar e centralizar as informações sobre o câncer no Brasil, estruturando as ações na área de educação e controle da doença.

Aprovada pela Assembleia Nacional Constituinte em 22 de setembro de 1988 promulgação em 5 de outubro de 1988, as ações em saúde passaram a ser consideradas uma obrigação do Estado, como forma de promover o bem-estar e a dignidade dos cidadãos brasileiros. A Lei Orgânica da Saúde (nº 8.080), estabeleceu que o câncer deveria estar entre as demandas do SUS (Sistema Único de Saúde), sob a direção do INCA, que passou a ter um papel central na política de controle de câncer no Brasil.

Avançando para o ano de 2012, tem-se a criação da Lei nº 12.732, que determina que os pacientes com câncer têm o direito de receber o primeiro tratamento no Sistema Único de Saúde dentro de 60 dias após a assinatura do laudo médico com o diagnóstico da doença. Segundo a legislação, entende-se

que o tratamento foi iniciado quando for realizada a terapia cirúrgica ou o primeiro ciclo de radioterapia ou quimioterapia, de acordo com as necessidades de cada caso.

Todavia, observa-se que o prazo estabelecido pela lei não é cumprido em grande parte dos casos de neoplasias malignas no país. Segundo dados do Ministério da Saúde, somente 57% dos pacientes puderam iniciar a terapia contra o câncer dentro de 60 dias. Na prática, o tempo de espera para a realização do primeiro tratamento pelo SUS é de 81 dias. (BRASIL, 2020)

Tal atraso diminui consideravelmente as chances de bons resultados contra o avanço da doença, reduzindo drasticamente as perspectivas de cura. Dessa forma, podemos compreender que existe uma negligência pelo direito à vida de milhares de pacientes pelo país, contrariando o que é proposto no artigo 196 da Constituição Federal, ou seja, que a saúde é um direito de todos os cidadãos e é dever do Estado provê-la.

Conscientes da atuação deficitária do Estado, quanto ao atendimento aos cidadãos portadores de câncer, legisladores têm elaborado soluções para diminuir o impacto negativo desse problema. Como exemplo, podemos citar o Projeto de Lei nº 998, da deputada Silvia Cristina. Segundo o texto, torna-se obrigatório o tratamento do paciente em rede privada, caso seu atendimento na rede pública de saúde não tenha se iniciado dentro do prazo legal, de acordo com a Lei nº 12.732.

2.3 Câncer e fatores socioeconômicos

A relação entre níveis socioeconômicos da população e a ocorrência da mortalidade por câncer abarca uma variedade de aspectos. Dessemelhanças em padrões culturais geram maneiras distintas de se relacionarem. Existe uma continuidade ininterrupta sobre as mudanças no tempo e espaço de estilos de vida e exposições de risco para câncer entre classes sociais.

Nos países afluentes, tabagismo e obesidade, importantes fatores de risco para câncer, apresentam atualmente prevalências mais elevadas em

populações de estratos socioeconômicos inferiores, invertendo um padrão anterior (KAWACHI *et al.*, 2006).

Wünsch Filho (2008) afirma que as diferenças socioeconômicas têm reflexos no perfil epidemiológico de câncer, no que diz respeito a incidência, mortalidade, sobrevida e qualidade de vida após o diagnóstico. No seu artigo, o autor examina as disparidades da ocorrência de câncer na população brasileira e sintetiza evidências das investigações sobre determinantes sociais em câncer.

De acordo com Smolentzov (2006, p.55) “as desigualdades produzidas pelas sociedades se exprimem no corpo, uma vez que o social se transcreve no biológico”. Em relação ao câncer, as diferenças socioeconômicas se manifestam em diversos aspectos do seu perfil epidemiológico. As evidências acumuladas vêm demonstrando que os grupos de níveis socioeconômicos mais baixos têm apresentado maior incidência de câncer em geral; maior proporção de diagnóstico tardio de neoplasias passíveis de detecção em estágios iniciais por meio de rastreamento; maior dificuldade de acesso ao diagnóstico e tratamento adequado; pior prognóstico e menor sobrevida após o diagnóstico de câncer; maior risco de óbito por câncer em geral e por tipos de câncer potencialmente curáveis (KOGEVINAS; PORTA, 1997).

A relação entre o câncer e indicadores socioeconômicos é complexa, haja vista que é relacionada a múltiplos fatores e variáveis. Sendo assim há diversos estudos que buscam estabelecer parâmetros que colaboram na associação entre câncer e situações de pobreza, tendo em conta que as camadas pobres da sociedade estão mais suscetíveis aos fatores de risco, como alcoolismo, tabagismo, alimentação pobre em nutrientes e exposições ocupacionais. Segundo a Organização Mundial da Saúde (2002), esses traços comportamentais vulnerabilizam a população menos favorecidas às doenças como diabetes e doenças cardiovasculares e pulmonares. Cabe somar a esses fatores as dificuldades encontradas no acesso aos recursos de saúde, que abarcam tanto o diagnóstico quanto o tratamento.

As desigualdades inscritas na ordem social se traduzem numa incorporação individual da desigualdade sob a forma de disparidades perante a doença e a morte, ou seja, que as relações que os indivíduos têm com os seus corpos e sintomas, com os sistemas de saúde e com as possibilidades de tratamento são condicionadas pela posição e trajetória social (ANTUNES, 2010, p.1).

Nos últimos anos, diversas pesquisas contribuíram para a compreensão do cenário mundial do câncer, inclusive destacando as diferenças de condição social como fatores importantes a serem considerados. Elementos como gênero, idade, etnia, classe social e região de moradia precisam ser ressaltados, especialmente em estudos de prevenção, diagnóstico e tratamento de indivíduos com câncer ao redor do mundo. No entanto, conforme resalta Antunes (2005), as conquistas e as novas descobertas sobre o diagnóstico precoce e as modalidades de tratamento mais modernas contra o câncer não são distribuídas de forma igualitária, de modo que algumas parcelas da população sofre com uma carga mais elevada da doença.

Segundo Murray e Lopez (1996), “carga de doença” é um conceito que define o impacto que uma doença exerce sobre a população, e que pode ser determinado de diversas formas. Em relação ao câncer, por exemplo, podemos dizer que a doença possui uma carga elevada quando:

- a) A taxa de mortalidade ou de incapacitação em decorrência dela é alta
- b) Quando existe alta incidência dos tipos evitáveis da doença ou quando há diagnósticos tardios de modalidades da doença que poderiam ser detectados em estágios iniciais
- c) Pela alta taxa de óbitos em tipos de câncer que geralmente são curáveis
- d) Quando a assistência médica oferecida é insuficiente.

A mortalidade é influenciada por processos de caráter contraditório, dentre os quais se podem destacar: as iniquidades sociais e desigualdade nas condições de vida; o processo de urbanização; mudanças na estrutura de idade da população, na composição da força de trabalho e no mercado de trabalho, no nível de educação da população e mudanças na organização dos serviços de saúde (CASTELLANOS, 2007, p.137-60).

Como exemplo dessa estreita relação entre as condições sociais e a distribuição do câncer, podemos citar os relatos de Antunes, Toporcov e Andrade (2003), que afirmam que a alta mortalidade por câncer na Europa Ocidental pode estar relacionada com as condições geopolíticas da região, que passou por guerras e outras fissões políticas ao longo das últimas décadas. Para combater e superar os altos índices de mortalidade por câncer nos países europeus foram colocadas em prática iniciativas como educação em saúde, programas de diagnóstico precoce e reorganização do sistema de tratamento da doença. Dentre essas ações, a Organização Mundial da Saúde instituiu uma aliança europeia para padronizar as operações de controle do câncer no continente. Entretanto, devemos considerar que os resultados dessas iniciativas somente serão vistos ao longo das próximas décadas, já que os fatores de risco para o câncer são cumulativos e se refletem a longo prazo na questão da mortalidade do câncer.

No Brasil, estudos recentes têm apontado para a complexa relação entre a desigualdade social e os indicadores dos quadros de câncer. Pesquisadores como Wünsch Filho e Moncau (2002) chamam atenção para requisitos comportamentais como dieta, tabagismo, viroses e outras exposições ambientais e ocupacionais que possam contribuir para o aumento da incidência da doença. Segundo esses autores, os fatores supracitados estão todos, de alguma forma, relacionados às desigualdades sociais enfrentadas nos países, o que determina as tendências regionais de mortalidade do câncer no Brasil. As contatações de Wünsch Filho e Moncau (2002) estão alinhadas aos estudos realizados globalmente, que apontam a prevalência dos fatores ambientais e comportamentais para o desenvolvimento do câncer.

É importante ressaltar que os termos “câncer” e “neoplasias malignas” estão relacionados a um amplo conjunto de enfermidades com diferentes

características clínicas e epidemiológicas. Portanto, ao realizar a associação entre a mortalidade por câncer e as desigualdades sociais, o pesquisador deve considerar os diferentes tipos da doença, que exigem distintos serviços de saúde e intervenção.

Em um país com dimensões continentais como o Brasil e com grandes discrepâncias regionais e sociais, é de se esperar que haja diferenças na evolução da mortalidade por câncer. Girianelli et al. (2014) referiram os grandes contrastes na mortalidade por câncer de colo uterino e mama no Brasil devido à oferta e ao acesso ao rastreamento, diagnóstico e tratamento que se distribuem de forma desigual (GIRIANELLI et al., 2014). Isso recria a relevância de se mapear as diferenças regionais quanto a outros tipos de câncer de alta mortalidade no Brasil.

Conforme dito, alguns fatores já são apontados como causadores do câncer: tabagismo, alcoolismo e exposição ocupacionais a agentes carcinogênicos. Mas podemos citar outros elementos reconhecidos como cancerígenos: poluição ambiental, contaminação alimentar e hábitos alimentares negativos, uso de medicamentos, exposição à radiação, infecções crônicas e suscetibilidade genética. Nota-se que a maioria desses fatores está relacionada com elementos geográficos e sociais. Portanto, assinala-se a importância das bases de dados sobre a população, o índice de mortalidade e a qualidade do sistema de saúde. Antunes (2005) afirma que as informações obtidas nessas bases de dados contribuem para a identificação de condições associadas às doenças que afetam a saúde pública no Brasil e no mundo.

Para o autor um bom planejamento em saúde contempla o reconhecimento da existência da desigualdade social em relação à carga da doença, especialmente considerando-se a distribuição dos fatores de risco e o acesso aos serviços de diagnóstico e tratamento. Segundo este, ainda há muito a ser feito em relação aos estudos sobre a epidemiologia do câncer no Brasil, mas nota-se um crescente interesse da comunidade científica sobre o assunto.

Guerra et al (2005) comenta que a distribuição epidemiológica do câncer no Brasil anuncia uma transição em curso, envolvendo um aumento entre os

tipos de câncer normalmente associados a alto status socioeconômico - câncer de mama, próstata e cólon e reto - e, simultaneamente, a presença de taxas de incidência persistentemente elevadas de tumores geralmente associados com a pobreza – câncer de colo de útero, pênis, estômago e cavidade oral . A distribuição certamente resulta de exposição a muitos diferentes fatores de risco ambientais relacionados ao processo de industrialização – agentes químicos, físicos e biológicos - e de exposição a outros fatores relacionados às disparidades sociais.

Aproximadamente 90% das crianças com câncer residem em países de baixa e média renda, onde os recursos de saúde são escassos e as decisões de alocação são difíceis. A relação custo-benefício do tratamento de câncer na infância nessas situações é desconhecida (BRAKTA et al, 2019).

O tratamento contra o câncer requer uma infraestrutura que muitos países de baixa renda não possuem. Requer um número adequado de profissionais de saúde treinados e infraestrutura, além do que está disponível na maioria dos centros de atendimento especialmente nos países de baixa renda. O monitoramento meticuloso do paciente condiz com um requisito elementar para a otimização do tratamento de câncer, estrutura que envolve exames laboratoriais, além do exame clínico. Apesar de políticas e financiamentos de disponibilidade imediata, levaria tempo para a construção e expansão de um sistema eficaz contra o câncer.

A diferença na sobrevivência de crianças diagnosticadas com câncer entre países de alta e baixa renda continua a aumentar à medida que as terapias curativas são desenvolvidas no primeiro, mas não implementadas no último (HOWARD et al, 2007).

De acordo com Ribeiro (2008) a sobrevivência do câncer infantil é ainda obscura em grande parte dos países de baixa renda, embora as iniciativas de cuidados e tratamento de câncer pediátrico tenham melhorado substancialmente nestes países. O programa *My Child Matters* foi lançado para financiar projetos destinados a controlar o câncer pediátrico em países de baixa e média renda. O objetivo da pesquisa do autor foi avaliar o status de linha de base do tratamento de câncer pediátrico em dez países que estavam

recebendo apoio (Bangladesh, Egito, Honduras, Marrocos, Filipinas, Senegal, Tanzânia, Ucrânia, Venezuela e Vietnã).

De acordo com o site do programa a cada ano, quase 250.000 crianças e adolescentes são confrontados com câncer e 100.000 deles morrem. Nos países industrializados, 80% deles podem ser curados. Esse número cai para 20% ou até 10% em um país com recursos limitados e, no entanto, 80% das crianças afetadas vivem nessas regiões geográficas. Os motivos são evidentes: falta de informação, diagnóstico tardio e acesso frequentemente difícil a cuidados e tratamento (INTERNACIONAL SOCIETY OF PAEDIATRIC ONCOLOGY, 2019).

Após análise, Ribeiro et al. (2008) interpretou que as Pesquisas detalhadas fornecem dados úteis para uma avaliação inicial do status da oncologia pediátrica, entretanto não podem substituir o registro nacional de câncer. Alianças entre agências públicas, privadas e internacionais tendem a melhorar de forma mais imediata o resultado relativo às crianças com câncer nesses países.

Conforme Galindo et al. (2015), 160.000 crianças e adolescentes que são diagnosticadas com câncer a cada ano no mundo, 80% vivem em países de baixa e média renda, onde o acesso a cuidados de qualidade é limitado e chances de cura são baixas. Além disso, a carga da doença não é totalmente conhecida por conta da falta de registros de câncer de base populacional em países com poucos recursos. As variações regionais e étnicas na incidência dos diferentes cânceres infantis sugerem interações únicas entre fatores genéticos e ambientais que poderiam fornecer oportunidades para a investigação etiológica.

2.4 Índices globais do câncer

Em setembro de 2018 o GLOBOCAN divulgou um relatório elaborado pela IARC (International Agency for Research on Cancer), que revela conjecturas sobre a incidência e a mortalidade do câncer ao redor do mundo.

No documento, são apresentados dados relativos a mais de 30 tipos de câncer em 185 países do globo.

Segundo os dados coletados pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), estima-se que, no ano de 2018, houve 18,1 milhões de novos casos da doença, cuja mortalidade chega a 9,6 milhões de pessoas no mundo. O câncer de pulmão é a modalidade de maior incidência (11,6%) e mortalidade (18,4%) entre homens e mulheres. Quanto à incidência, o câncer de pulmão é seguido pelo câncer de mama (11,6%), próstata (7,1%) e cólon (6,1%).

Prova disso são os dados divulgados pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), que ilustram um cenário um pouco divergente no Brasil. Segundo o Instituto, o câncer de pele não melanoma, modalidade mais incidente no país, deve chegar a 165 mil novos casos entre 2018 e 2019. O fato de o Brasil ser um país tropical justifica a maior incidência do câncer de pele entre a população.

Em nível global, os resultados das pesquisas desenvolvidas pelo IARC nos revelam que a incidência cumulativa do câncer ao redor do mundo é alta: 1 em cada 5 homens desenvolverá a doença, enquanto 1 em cada 6 mulheres também sofrerá com algum tipo de câncer. A taxa de mortalidade auferida nos indica que 1 em cada 8 homens morrerá em decorrência da doença, enquanto para as mulheres o número é de 1 em cada 10.

Outra questão que merece ser enfatizada é a constatação de que 30 a 40% dos casos recentes de câncer poderiam ter sido evitados se houvessem mudanças no estilo de vida dos indivíduos. Além disso, fatores ambientais de risco também poderiam ser eliminados a fim de se evitar a propagação da doença.

Por todos os dados ressaltados acima e outros presentes no GLOBOCAN 2018 e nos relatórios do INCA, pode-se afirmar que estes institutos são ferramentas essenciais para a realização de estudos que visam reduzir a incidência e a mortalidade do câncer a nível nacional e mundial. Sem dúvida, a associação desses dados com as novas descobertas sobre o risco de câncer relacionado a infecções, obesidade e radiação vão auxiliar no

desenvolvimento de pesquisas de prevenção e tratamento dessa doença de tão alta prevalência na população mundial.

2.5 Câncer infantil

A incidência de câncer em crianças e adolescentes é rara quando comparado ao câncer em adultos. Cerca de 1% a 3% (2,5%) de todos os tipos de cânceres no mundo ocorrem na faixa etária pediátrica (PARKIN, 1988) ¹. A incidência do câncer infantil (0-19 anos) no mundo varia entre 30 e 300 casos novos por milhão. No Brasil a incidência estimada é de 154 casos novos por milhão. Este número varia nas diferentes regiões do país, sendo aproximadamente 92.2 casos novos por milhão em Salvador e 230.98 casos novos por milhão em Goiânia, estas diferenças não necessariamente estão relacionadas com a incidência do câncer, mas com o registro ou sub registro dos casos (INCA, 2019)

Existe uma grande diferença entre a incidência, localização, resposta ao tratamento e principalmente o tipo de câncer que afeta crianças e adolescentes quando comparado aos adultos. Sabe-se que os tumores pediátricos têm menos período de latência, maior velocidade de crescimento e maior agressividade, porém, melhor resposta ao tratamento quimioterápico, especialmente quando diagnosticados precocemente.

Enquanto os tumores em adultos estão, em geral, relacionados à exposição de agentes externos como tabagismo, alimentação e agentes cancerígenos específicos, os tumores pediátricos em geral não têm uma causa determinante bem estabelecida (MALKIN, 1997). Por isso praticamente não existe prevenção primária do câncer infantil, enquanto a prevenção secundária torna-se essencial através do diagnóstico precoce.

Os tipos de câncer mais comuns em crianças são as leucemias, seguidas dos tumores de sistema nervoso central e linfomas. Entre adolescentes e adultos jovens, os linfomas ocupam o primeiro lugar (INCA, 2019).

No Brasil, conforme recomendação do Instituto Nacional do Câncer (INCA) utiliza-se o limite de 18 anos de idade para a definição de câncer pediátrico (INCA, 2003). Para fins de atendimento em serviços de pediatria no SUS, a PNAISC contemplará crianças e adolescentes até a idade de 15 (quinze) anos, ou seja, 192 (cento e noventa e dois) meses, sendo este limite etário passível de alteração de acordo com as normas e rotinas do estabelecimento de saúde responsável pelo atendimento (BRASIL, 2015).

Na década de 1950, a mortalidade por câncer infantil alcançava 80 por milhão, diminuindo ao longo de 40 anos para menos de 30 por milhão (SisBasepop, 2003) Porém, existem grandes diferenças entre os países e inclusive dentro de um mesmo país de dimensões tão grandes como o Brasil.

O câncer infantil é a segunda causa de morte no Brasil e na maioria dos países desenvolvidos ou em desenvolvimento, sendo superado apenas pelas causas externas.

A sobrevida no câncer pediátrico está relacionada a diversos fatores, entre eles, os relacionados ao paciente, como sexo e idade, assim como a localização, extensão e tipo de tumor. Entretanto, as questões inerentes à organização do sistema de saúde – que podem implicar maior ou menor facilidade e oportunidade de diagnóstico, referência para tratamento, qualidade do tratamento e suporte social - também contribuem para determinar chances diferenciadas de sobrevida (DATASUS, 2019).

Em nosso meio, as crianças e adolescentes são encaminhadas tardiamente aos centros de tratamento. Muitas vezes, por falta de informação dos pais ou do médico, outras por medo do diagnóstico de câncer, mas na maioria das vezes porque os sintomas do câncer infantil são comuns a muitas outras doenças não oncológicas. Os problemas de organização da rede de serviços e o acesso desigual às tecnologias diagnósticas também contribuem para esses atrasos no diagnóstico.

Um dos sucessos na história da medicina moderna são os resultados atingidos no tratamento das leucemias linfoides agudas (LLA), principal câncer na faixa pediátrica, elevando os índices de cura do câncer infantil de forma

considerável, a LLA nos últimos cinquenta anos deixou de ser uma doença fatal para alcançar, em alguns casos, a taxa de cura de 93,5% (PUI et col. , 2015).

Resultado alcançado em grande parte pelo uso de poliquimioterapia, terapia de prevenção do sistema nervoso central, informações a respeito de citogenética, imunofenotipagem, biologia molecular e aumento de velocidade de resposta ao tratamento ajudaram a classificar as leucemias em diferentes níveis de risco para recaída e criar condições de adequação do tratamento de forma a elevar os índices de cura, reduzindo deste modo, os efeitos colaterais. Porém, o êxito também se deve por esta doença ser tratada na maioria dos casos em centros especializados e dentro de protocolos de estudos sólidos e bem estabelecidos (PEREIRA, 2010)

O tratamento do câncer inicia com o diagnóstico precoce e correto, muitas vezes difícil por conta das limitações institucionais. Como mencionado anteriormente, este deve ser efetuado em centro especializado, capaz de proporcionar quimioterapia, cirurgia e radioterapia.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), saúde é definida como um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não somente ausência de afecções e enfermidades. Por este motivo o centro de tratamento precisa ter uma equipe multiprofissional, com oncologistas pediatras, enfermeiros, assistentes sociais, psicólogos, nutricionistas, farmacêuticos, fisioterapeutas, terapia ocupacional, fonoaudiologia, entre outros, na qual o paciente com câncer receba atenção integral com profissionais capacitados, inseridos no seu contexto familiar (INSTITUTO RONALD MCDONALD, 2014)

Sullivan et al. (2013) realizou um estudo que propõe novas políticas para o tratamento do câncer infantil. Segundo o autor, o câncer infantil é um grande problema de saúde global e todos os anos, quase 100.000 crianças morrem de câncer antes dos 15 anos, mais de 90% delas em países com recursos limitados. A proposta do trabalho é analisar as principais questões políticas para a prestação de melhores cuidados, pesquisa e educação a profissionais e pacientes. A lista inclui propostas com prazo limitado, focadas na mudança nos sistemas de saúde e na pesquisa e desenvolvimento. Dentre tais estão incluídas as reformas setoriais e de sistema para tornar os cuidados acessíveis

a todos, políticas para promover o crescimento da sociedade civil em torno dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio e do câncer, grandes melhorias nos serviços públicos de saúde (particularmente a introdução de planos nacionais de câncer), melhor desenvolvimento de carreira e maior remuneração de profissionais de saúde especializados e apoio do governo à infância. As propostas de pesquisa e desenvolvimento concentram-se no financiamento sustentável, no estabelecimento de mais redes de pesquisa e na pesquisa clínica especificamente direcionada às necessidades dos países de baixa e média renda.

2.6 Revisão de dados epidemiológicos e clínicos das principais enfermidades oncológicas pediátricas conforme informações da Sociedade Brasileira de oncologia pediátrica

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a cada ano são diagnosticadas no mundo mais de 150 mil casos de câncer infantil. Os tumores malignos mais frequentemente diagnosticados em crianças e jovens são as leucemias, os tumores do sistema nervoso central e os linfomas. Esses apresentam uma manifestação mais invasiva, menor tempo de latência, crescimento rápido e resposta mais efetiva ao tratamento quimioterápico em comparação ao câncer em adultos (SOBOPE, 2019).

Atualmente, com a evolução técnico-científica ficou evidente que o surgimento do câncer possui multicausalidade e alguns tipos de neoplasias possuem, de forma significativa, a presença de suscetibilidade genética. A literatura já evidencia que o acúmulo de mutações e rearranjos no material genético, tais como, defeitos de replicação e/ou correção do DNA, instabilidade cromossômica presente em doenças raras, quando não reparadas adequadamente, podem favorecer na ativação de um proto-oncogene (gene normal que se torna oncogene na presença de mutação ou ao aumento de expressão gênica) ou na inativação de dois alelos que carregam gene supressor de tumor.

No Brasil, estudos realizados entre crianças e adolescentes de 1 a 19 anos, evidenciou que a primeira causa de morte por doença é o câncer infantil.

Esse dado se tornou alarmante, em razão da presença programas de controle para doenças infectocontagiosas, garantindo o declínio desses casos evitáveis nos países em desenvolvimento. Visto sua relevância, é fundamental a promoção de medidas de diagnóstico precoce, assegurando maior taxa de cura e sobrevida e redução de possíveis complicações que podem surgir durante o tratamento para a doença.

Lamentavelmente no Brasil, em consequência da falta de uma apresentação histológica específica e da raridade de casos no público infantil, grande parcela dos pacientes direcionados aos centros de tratamento já apresentam estadiamento avançado, segundo registros de câncer infantil. Entretanto, tais problemas estimularam a produção de trabalhos para alertar e amparar profissionais de áreas básicas e médicos generalistas, demonstrando sintomatologia inespecífica e sua associação com a frequência de retorno em serviços de saúde. Assim sendo, é indispensável, que a permanência de certas manifestações clínicas e sintomas direcione a clínica ao pediatra, viabilizando a identificação precoce da doença. O diagnóstico de câncer se inicia na coleta da história clínica e um bom exame físico do paciente. Posterior a essa primeira etapa, a análise de doenças-base, histórico familiar, e evidenciação de doenças genéticas, também garantem um diagnóstico fidedigno (SOBOPE, 2019).

No nível global, a leucemia é o tipo mais comum de neoplasia infantojuvenil, seguida pelos tumores de Sistema Nervoso Central. No Brasil, o cenário não é muito distinto: sabe-se que as leucemias correspondem a 26% dos pacientes, seguido dos linfomas (14%) e tumores do Sistema Nervoso Central (13%).

2.6.1 Leucemias

Representando cerca de 30% de todos os casos de câncer pediátrico, a leucemia aguda é o tipo mais comum de neoplasia maligna infantil. O quadro clínico está sujeito a intensidade de infiltração na medula e da extensão da doença extramedular. Frequentemente o paciente apresenta quadro anêmico

associado a plaquetopenia e neutropenia. É comum o paciente manifestar dores ósseas, com foco em membros inferiores, se intensa, capaz de interferir na locomoção. O quadro pode assemelhar-se com doenças reumatológicas decorrente de infiltrações articulares, promovendo quadro artrálgico e ocasionalmente artrites. Em quadro clínico com alteração de parâmetros hematológicos no hemograma, associado à presença de dor, com presença ou ausência de blastos no sangue periférico, sugere-se a presença de tumor maligno, diferentemente de doença reumatoide. No exame físico, além de pirexia, palidez e hemorragia, não é incomum a detecção de hepatoesplenomegalia e linfonodomegalias generalizadas. A leucemia linfóide aguda (LLA) representa 80% dos casos, com maior incidência em crianças entre 2 - 4 anos de vida. A leucemia mieloide aguda (LMA) representa 15-20% dos casos de leucemias, com pico de incidência em crianças menores de 1 ano de idade e adolescentes. A leucemia mieloide crônica (LMC) corresponde a 5% dos casos de leucemia, ocorrendo frequentemente em pacientes entre 40-50 anos de idade. Quando afeta crianças, em mais de 80% dos casos a LMC é diagnosticada após 4 anos de vida e 60% depois de 6 anos.

2.6.2 Tumores do Sistema Nervoso Central

No grupo pediátrico corresponde ao segundo câncer mais frequente. Em crianças é mais comum o diagnóstico de tumores malignos sólidos. Em pacientes menores de 15 anos de vida, aproximadamente 20% dos casos tem como diagnóstico essa neoplasia. O pico de incidência está presente na primeira década de vida. Cerca de 70-80% das neoplasias é originada de células da glia. Em torno de 50% desse câncer é infratentorial (presente na fossa posterior), de tal forma que, 70% dos casos se localizam no cerebelo e no IV ventrículo, predominando em crianças com até 2 anos de idade. Os tumores infratentoriais já são diagnosticados frequentemente em crianças acima de 2 anos de vida. As manifestações clínicas são dependentes da localização do tumor e da idade da criança, promovendo diferenças não só em sintomas vagos quanto nos secundários à hipertensão intracraniana e quadro

avançado, como cefalalgia, quadros convulsivos, êmese, alterações de marcha, visuais e de comportamento.

2.6.3 Linfomas

Correspondem a terceira causa de neoplasia maligna em pediatria (Linfoma de Hodgkin e linfomas não-Hodgkin), representando cerca de 15% dos casos. Linfoma de Hodgkin (LH): Comumente observado em jovens adultos (entre 15-40 anos, com pico aos 25-30 anos) e indivíduos com mais de 55 anos de vida. No entanto, pode afetar crianças e adultos em todas as faixas etárias. Cerca de 10-15% dos casos ocorrem no grupo pediátrico e adolescentes menores de 16 anos. Raramente afeta crianças menores de 5 anos. Suspeita-se fortemente de linfoma quando o paciente apresenta aumento linfonodal persistente em mais de 2 semanas, correlacionado ou não a processos inflamatórios ou infecciosos. Em até 70% dos casos existe o comprometimento das cadeias linfonodais cervicais supraclaviculares e mediastinais. O acometimento extranodal não é observado com frequência. As manifestações de síndromes sistêmicas infrequentes, como febre, sudorese e emagrecimento sugerem presença de neoplasia de maior agressividade.

Linfoma não-Hodgkin (LNH): corresponde a uma classe de neoplasias linfoide com manifestação de doença, origem celular, história natural e resposta a terapia diversificada. Em grande parte dos casos, os LNH pediátricos possuem alto grau de malignidade e agressividade. A faixa etária com superior frequência da doença é dependente do tipo histológico do LNH, por isso, se apresenta de modo variável. O linfoma de Burkitt afeta com maior frequência em crianças menores de 10 anos de vida. A presença de massa e dor abdominal, evidências de intussuscepção, mudanças intestinais habituais, náusea e êmese podem indicar LNH Burkitt esporádico.

Em comparação, no LNH Burkitt endêmico frequentemente o paciente apresenta comprometimento mandibular ou maxilar, porém não exclui possível manifestação com massa abdominal. O linfoma linfoblástico afeta mais frequentemente crianças com mais de 10 anos de vida. Dentre esses casos,

50-70% acometem o mediastino, comumente com derrame pleural. Elas podem manifestar dispneia, tosse, dificuldade respiratória grave por compressão direta de vias aéreas, além de compressão da veia cava superior.

2.6.4 Tratamento e prevenção

Após o diagnóstico preciso e conhecimento do estadiamento da doença (extensão clínica da enfermidade) o tratamento para o câncer pode ser iniciado. A equipe multiprofissional dentro de um centro oncológico pediátrico torna-se peça fundamental para garantir um tratamento efetivo. Por meio da equipe capacitada, se conhece e aplica diferentes modalidades terapêuticas baseada em raciocínio clínico, e garante um tratamento individualizado fundamentado na avaliação histológica específica e extensão clínica da neoplasia.

De forma geral, os tratamentos de combate ao câncer são definidos por seus objetivos, que podem ser de cura ou paliativos. Enquanto a cura significa eliminar a doença de modo que ela não afete a duração normal da vida do indivíduo, os cuidados paliativos concentram-se em prolongar a expectativa de vida, controlar os sintomas e reestabelecer a qualidade de vida do paciente (ECKHARDT, 1993).

Mesmo quando as perspectivas de cura são pequenas, o objetivo primordial do tratamento oncológico é o de eliminar a doença ou os pequenos resíduos que possam existir nas células, por meio de radioterapias ou quimioterapias. Segundo explica Valle (1997), a intervenção normalmente se inicia com a quimioterapia endovenosa ou ressecção do tumor, podendo ser feita em conjunto com a radioterapia.

É inegável que o tratamento oncológico apresenta melhoras significativas nos últimos 30 anos. Na área pediátrica, tem-se que o número de sobreviventes aumentou de 28% para 70%, entre os anos de 1960 e 1990. Atualmente, com recursos em fármacos, procedimentos cirúrgicos, radiação, transplante de medula óssea e outras modalidades terapêuticas, os índices de cura chegam a 85% (ELLIS, 2000).

Desta maneira, o crescimento das taxas de sobrevida ao câncer infantil e das necessidades de cuidados psicológicos desses pacientes têm favorecido o estabelecimento da psico-oncologia pediátrica como uma área de extrema importância para o tratamento de pacientes portadores de neoplasias. Neste sentido, cresce a necessidade de se capacitar profissionais para essa especialidade médica.

No Brasil, há pouco tempo, devido à inter-relação entre tratamentos especializados em centros oncológicos pediátricos, a aplicação de protocolos baseados na cooperação, raciocínio multiprofissional e avanço nos cuidados de suporte, garantiu elevação da taxa de sobrevida e cura em pacientes oncológicos da faixa etária infantil e juvenil. Por meio dos protocolos de tratamento utilizados em grande parte dos tipos histológicos, os resultados alcançados são semelhantes àqueles encontrados em países desenvolvidos (70-80%).

Vale ressaltar que atualmente a definição de cura para uma doença não se baseia somente em restabelecimento biológico, entretanto, fundamenta também a qualidade de vida e o bem-estar do paciente e dos familiares envolvidos durante todas as etapas de tratamento. Nesse cenário, se torna explícito a relevância do pediatra em todo o acompanhamento clínico e terapêutico do seu paciente juntamente com a equipe de oncologia pediátrica multiprofissional, garantindo bom diagnóstico, escolha terapêutica e precavendo-se de possíveis complicações prévias ou tardias que podem ocorrer no decorrer do tratamento ou após a sua finalização.

A garantia da qualidade de vida tanto biológica quanto psicológica é fundamental para esse grupo de pacientes, visto que é um grupo que sofre muitas mudanças de caráter fisiológico e mental. Logo, a obtenção ou não de hábitos de vida saudáveis pode afetar diretamente no desenvolvimento ou regressão da doença. Tais hábitos podem ser adquiridos como estratégia de prevenção para manter os pacientes saudáveis em um amplo espaço de tempo, diminuindo a possibilidade do desenvolvimento de doenças crônicas na fase adulta.

O conhecimento acerca dos fatores de risco para o desenvolvimento da doença e seus eventuais efeitos na expectativa de vida média populacional deve ser ensinado desde as primeiras décadas de vida. Simultaneamente, garantir a difusão de métodos preventivos em todas as esferas sociais, pode resultar na promoção de mudanças no estilo de vida populacional.

Segundo Pereira (2010), a LLA é a neoplasia mais frequente na população infantojuvenil, correspondendo a um terço dos casos de câncer em crianças. Ainda, o autor revela que o tratamento para essa modalidade de câncer é uma grande conquista da medicina oncológica, visto que a LLA foi o primeiro tipo de tumor a tornar-se curável.

O reconhecimento da LLA como uma doença que se apresenta de formas distintas clínica e biologicamente se deve ao desenvolvimento da citogenética, da biologia celular e das modernizações das técnicas de caracterização de antígenos. A partir do desenvolvimento de protocolos de investigação que consideram os fatores de risco associados à realidade do paciente, tem-se que hoje pode-se alcançar a cura de 70 a 85% dos portadores de LLA tratados em Centros de Excelência. Apesar dos números satisfatórios, esperam-se novos avanços com a avaliação da Doença Residual Mínima (DRM) e o aprimoramento da Farmacogenômica e de outros medicamentos utilizados para o tratamento de neoplasias. Dessa forma, a melhor compreensão da biologia das células comprometidas pela LLA fará com que a fabricação e o uso de quimioterápicos sejam feitos de forma mais objetiva.

Conforme dito anteriormente, a LLA na infância e na adolescência deixou de ser considerada uma doença fatal, passando a ser considerada amplamente curável. A criação de protocolos de investigação clínica permitiu que a comunidade médica e científica da área oncológica fizesse melhor uso dos medicamentos que já estavam disponíveis no mercado desde 1960. Entretanto, ainda existe uma taxa de 20 a 30% de pacientes que não obtém a cura com o tratamento, de modo que novas descobertas ainda são necessárias.

Ainda que fatores de prognóstico contribuam para a resposta ao tratamento, é justamente a aplicação correta dos fármacos que oferece

maiores chances de cura para os pacientes portadores de LLA e outras neoplasias malignas. Portanto, conforme reforça Pereira (2010), as instituições oncológicas devem estar estruturadas adequadamente, com atendimento especializado, local para transfusão de plaquetas, laboratório para análise histológica dos casos, UTI's e profissionais capacitados para atender crianças e adolescentes com câncer. No Brasil, mesmo que algumas instituições tenham esse nível de excelência, o acesso da população a esses centros ainda é muito restrito.

2.7 Delineamentos sobre diagnóstico precoce

De acordo com o INCA (2007) nas últimas décadas ocorreu expressivo progresso e desenvolvimento no tratamento do câncer na infância. Avanço que promoveu o aumento das possibilidades de cura e sobrevivência. O instituto deduz que 80% das crianças com câncer tendem ser curadas com o diagnóstico precoce e tratamentos em centros especializados. A razão desse quadro é que embora o câncer infantojuvenil tenha curto período de latência, altos índices de proliferação e natureza invasiva, ele responde melhor ao tratamento se detectado precocemente. Além do tratamento adequado e da cura, o êxito do diagnóstico precoce ajuda restaurar a convivência familiar e reintegração à vida social que ficam abalados com os sintomas constantes (JUNIOR, 2008).

Fermo *et al* (2014) dirigiram um importante estudo que descreve a peregrinação de crianças, adolescentes e suas famílias que começa nos sinais e sintomas até a apresentação do diagnóstico de câncer. Para as autoras, é uma via sacra extremamente exaustiva e árdua e existe a necessidade de um trabalho conjunto entre serviços públicos e seus respectivos profissionais para que este processo seja menos doloroso. E reiteram:

O período que antecede a confirmação do diagnóstico de câncer infantojuvenil muitas vezes é longo e difícil. As famílias percebem que algo está errado por meio dos sinais e sintomas apresentados e também pela mudança de comportamento durante atividades rotineiras de seus filhos. Na maioria das vezes, essas alterações são percebidas de forma leve e corriqueira, agravando-se repentinamente, e em algumas situações a própria criança e/ou adolescente alerta os pais de que algo está diferente (2014, p. 34).

Fernandes (2018) realizou uma análise de prontuários e banco de dados em um hospital de referência no tratamento de câncer na Paraíba com uma população infantojuvenil de 0 a 18 anos diagnosticada com câncer. Um dos objetivos era avaliar o cumprimento da Lei nº 12.732 para os pacientes pediátricos oncológicos e outros requisitos. Com efeito, os resultados demonstraram que 98% das crianças deram início ao tratamento antes de 60 dias. Entretanto a autora acredita que as peculiaridades do câncer infantojuvenil pedem a redução do tempo máximo para início do tratamento preconizado pela Lei 12.732.

No que se refere à atuação dos profissionais no diagnóstico precoce, Azevedo *et al* (2012) conduziram uma investigação visando identificar o conhecimento de profissionais da atenção primária sobre a detecção precoce do câncer infantojuvenil. Após analisar 30 profissionais por meio de questionários, as autoras constataram que os profissionais carecem de mais conhecimento sobre os sinais e sintomas para identificação precoce e a prestação de uma assistência sistematizada. De posse desses dados as autoras concluem que é fundamental motivar a qualificação dos profissionais da atenção primária para que ocorra uma identificação precoce. Além disto, reiteram sobre a necessidade de reforçar as redes de assistência, uma vez que elas devem propiciar atendimento integral e redução no retardo do diagnóstico de câncer infantojuvenil.

Assim, uma equipe de saúde qualificada na atenção primária pode ser determinante na eficácia do processo de identificação precoce do câncer infantojuvenil, uma vez que se trata da porta de entrada do binômio acompanhante/criança ou adolescente, com a possibilidade de identificar antecipadamente o risco de neoplasia maligna e conseqüentemente o encaminhamento ao serviço especializado de tratamento (AZEVEDO *et al.*, 2012, p. 2693).

O diagnóstico de câncer infantil está a princípio vinculado à própria família que consegue por intermédio de observações e percepção acurada

identificar os sintomas, facilitando a decisão de buscar ajuda especializada. Esta percepção somada com a perspicácia do médico - que fará um encaminhamento adequado ao centro especializado de tratamento - podem reduzir o número de óbitos (INCA, 2008).

Na contrapartida Grabois (2011) estima que em torno de 10% dos atendimentos não obedecem ao ciclo esperado - identificação do sintoma, diagnóstico e tratamento. A autora discorre que o itinerário das famílias na busca por atendimento Oncológico pode ser constituído de muitas barreiras. Em última análise, é um contrassenso afirmar que basta identificar o sintoma que o acesso ao tratamento seguirá um fluxo normal e sem impeditivos.

No mesmo diapasão, Lima (2016) avalia que recorrer à Atenção Básica ou mesmo identificando os sintomas em tempo hábil, não garante aumento das chances de cura, sobretudo no que se refere ao médico que presta atendimento. Não raro, pacientes e familiares são surpreendidos por médicos despreparados para lidar com câncer infantojuvenil. Alguns não estão suficientemente respaldados por conhecimentos de base e não sabe fazer o encaminhamento adequado em função da imprecisão do diagnóstico. Por vezes ficam apoiados nos sintomas inespecíficos, como febre, dor, inapetência, machas roxas, fadiga, irritabilidade, palidez e dor óssea sem conseguir uma especificação maior.

As diversas variáveis que parecem influenciar no diagnóstico de câncer infantil fazem dele um processo complexo que começa no âmbito familiar e se estende aos centros de atenção primária. Razão que tornam de suma importância a compreensão da relação que existe entre os fatores coexistentes. Este entendimento facilita a articulação de estratégias da saúde pública que deve objetivar a detecção precoce do câncer infantil.

As principais causas relacionadas com o atraso do diagnóstico de câncer infantojuvenil podem ser reunidas em três classes: paciente e/ou pais, a doença e ao sistema de saúde. Dentro dessas categorias, os mais relacionados foram a idade da criança ao diagnóstico, nível de instrução dos pais, tipo de câncer, apresentação dos sintomas, localização do tumor, estágio

do câncer e especialidade do primeiro médico a ser consultado (DANG-TAN, 2007).

Para o Ministério da Saúde (2005) a solução para reduzir o câncer e/ou o problema do retardo do diagnóstico, está em injetar investimentos no SUS com intuito de inserir a população no controle da patologia. Pelo menos esta é a expectativa da Política Nacional de Atenção Oncológica: a integração da promoção, prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação e cuidados paliativos que devem ser reforçados em todas as unidades federadas, sem comprometer os direitos e deveres de cada gestão. Esta política pretende desenvolver a detecção dos determinantes e condicionantes das neoplasias malignas, organizar uma rede assistencial que atravesse os distintos níveis de complexidade, com instauração do fluxo de referência e contra referência, trazer maior qualificação assistencial e incentivar a educação contínua dos profissionais de saúde conforme os princípios da integralidade e humanização.

Seja como for, o diagnóstico precoce e a atenção primária são os princípios norteadores do processo de cura em todo o sistema de saúde, cabendo-lhe a resolução de boa parte dos problemas de saúde da população. A expectativa é que o que o atendimento nestes locais conte com um grau de eficácia favorável aos pacientes e colabore para a diminuição do número de crianças e adolescentes que se dirigem tardiamente ao serviço especializado em câncer.

O Ministério da saúde (2017) salienta a importância da capacitação dos profissionais de todos os pontos da Rede de Atenção à Saúde, a fim de estarem habilitados à contextualizar os achados clínicos com a idade, sexo, associação de sintomas, tempo de evolução e outros dados, para que se possa fazer uma suspeita correta e conduzir o caso de maneira rápida e eficaz.

O câncer em crianças e adolescentes apresenta características que o torna diferente do câncer em adultos. Possui origem, predominantemente, de células embrionárias, curto período de latência e, em geral, crescimento rápido, sendo muito importante, para a obtenção de melhores resultados, a pronta suspeita diagnóstica e o ágil encaminhamento para início de tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017, p. 4).

Na visão de Howard (2015) o tratamento realizado em fases iniciais é menos agressivo, haja vista que a doença está menos desenvolvida, o que acelera as probabilidades de cura, além de implicar no surgimento de menos sequelas advindas da doença ou de efeitos colaterais do tratamento. Para obter taxas elevadas de cura são estão inclusos a perícia no cuidado médico, diagnóstico preciso e sem erros, encaminhamentos ao centro de tratamento e aplicação eficaz da terapia prescrita. Por consequência, é fácil deduzir que o retardo do diagnóstico, seguido do atraso na instituição do tratamento pertinente, pende resultar em uma variedade de consequências desfavoráveis para as crianças e adolescentes portadores de câncer, com ênfase especial no desenvolvimento delas e na sua qualidade de vida posterior ao tratamento.

Reforçando tais argumentos, Duarte *et al* (2009, p. 4) destacam que “a capacitação dos profissionais da saúde para o diagnóstico precoce é importante para diminuir o tempo dos sintomas até o diagnóstico definitivo.” Esse tipo de câncer é agressivo, com rapidez no seu desenvolvimento. Entretanto, torna-se mais responsivo ao tratamento. As autoras deram importante contribuição ao analisar a importância do diagnóstico precoce do câncer infantojuvenil e relatar a epidemiologia e exaltando a capacitação dos profissionais da atenção primária para esse diagnóstico, já que essa atenção é a porta de entrada para futuros tratamentos.

Duarte *et al* (2009) julgam indubitável que o diagnóstico precoce amplie expressivamente as chances de cura e reitera acerca da imprescindibilidade dos cuidados da atenção primária. Os autores sugerem que o ideal é também incorporar políticas de rastreamento que abrandem o impacto desse câncer no Brasil.

Paixão *et al* (2018) estudaram produções científicas que problematizam a participação do enfermeiro que atua na Atenção Primária, no diagnóstico precoce e na condução dos casos de câncer na infância. Segundo as autoras, existem fatores que limitam o modo de lidar com o câncer. Dentre tais elas elencam a falha na comunicação entre os profissionais generalistas e especialistas; a fragmentação do cuidado; a falta de preparo e treinamento de

profissionais generalistas e a ausência de procura por diretrizes, resumos de tratamento e planos de cuidados por parte dos profissionais.

O enfermeiro tem participação importante nos diagnósticos das oncologias pediátricas, por meio da detecção de alterações fisiológicas, estabelecendo relação de ajuda com paciente e família, por meio da comunicação efetiva, medidas para alívio do sofrimento e apoio aos familiares. Tais práticas, porém, não têm sido foco de estudos científicos tornando-se necessário maior produção de conhecimento na área que permitirá uma prática mais embasada, concreta e segura. (Paixão et al, 2018, p.52.)

Seguindo a mesma vertente dos outros autores citados, Rodrigues e Camargo (2003), asseveram que múltiplos fatores intervêm no diagnóstico do câncer infantil, contudo a diminuição da mortalidade e comorbidades interdependem do rastreamento precoce dos sintomas e do início imediato do tratamento.

O pediatra geral é o profissional que é solicitado primeiramente, para apresentar um diagnóstico que justifique as queixas das crianças que, invariavelmente, ainda não possuem uma especificidade que contribua com o diagnóstico de câncer imediato. Neste momento, a qualidade da anamnese e um exame físico meticuloso são primordiais para a detecção precoce. (RODRIGUES; CAMARGO, 2003).

O problema do diagnóstico precoce é que gera o retardo no encaminhamento para os cuidados paliativos, o que torna a terapia mais complexa e dificultosa. Quando médicos e pais conseguem reconhecer antecipadamente que não existem chances de cura, o cuidado é integrado com maior facilidade, fato que produz alguma satisfação nos familiares no que tange a qualidade dos cuidados derradeiros. Isso permite uma boa margem de diminuição do sofrimento deles e da criança (MONTAZERI et al., 2009).

Infelizmente no Brasil, fundamentado nos dados dos registros de câncer atualmente consolidados, sabemos que muitos pacientes ainda são encaminhados aos centros de tratamento com a doença em estadiamento

avançado (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017). A SBP ainda reitera que as peculiaridades do câncer infantojuvenil têm motivado estudos em diversas áreas:

A raridade da ocorrência do câncer pediátrico, bem como a inexistência de sinais específicos dos diversos tipos histológicos, motivou a realização de estudos associando sintomas inespecíficos com a frequência de retornos ao serviço de saúde, permitindo assim, auxiliar o médico generalista e da área básica a observar os sinais de alerta. Deste modo, é fundamental, que alto nível de suspeição da doença esteja presente no raciocínio do pediatra, permitindo atenção especial à persistência de determinados sinais e sintomas, promovendo assim, um reconhecimento mais rápido da doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

Os sintomas persistentes são àqueles mais dignos de atenção, sobretudo os que prevalecem mesmo após as medidas médicas primárias. Quando a criança não se sente saudável é importante que o pediatra assuma a postura de acompanhá-la em toda sua jornada até que uma resolução efetiva tenha sido encontrada. O câncer infantojuvenil é uma doença potencialmente curável, mas é necessário que o diagnóstico seja rápido, bem como o início do tratamento (INCA, 2016).

Visando compreender melhor e combater o câncer infantil, a IARC aliou-se à recém-formada Iniciativa Global da Organização Mundial da Saúde para o Câncer Infantil. A Iniciativa objetiva a diminuição das desigualdades no que diz respeito ao acesso ao diagnóstico e na qualidade do tratamento. A ideia central é maximizar os resultados do tratamento para todas as crianças, especialmente aquelas que vivem em países com recursos limitados. O combate ao câncer infantil depende sobremaneira de Dados de alta qualidade relacionados à incidência e a sobrevida do câncer na infância (INCA, 2019).

A Iniciativa Global tem a meta de atingir uma taxa de sobrevivência de pelo menos 60% para crianças com câncer – globalmente - até 2030. Essa meta representa uma duplicação aproximada da taxa de sobrevivência atual e se alcançada, economizará um milhão de vidas na próxima década.

Segundo Steliarova-Foucher (2017), geralmente a coleta de informações sobre câncer infantil é negligenciada por representar uma

pequena proporção de todos os cânceres. Talvez sejam necessários uso de fontes de dados adicionais e as respectivas estatísticas resultantes para mensurar os dados reais e com base neles tomar medidas de prevenção e diagnóstico. A atenção básica deve ser submetida a um meticuloso controle de qualidade, porque ela é mais sensível à imprecisão ou à falta de informações.

2.8 Registros de Câncer

Segundo a Organização Mundial da Saúde, as políticas atuais de atenção oncológica devem incluir os registros de câncer entre a população, constituindo-se como uma importante fonte de informação epidemiológica sobre as neoplasias, além de definir as ações de combate, controle e tratamento dessas doenças.

Apesar de ser uma importante base para a compreensão do câncer, a mortalidade não deve ser a única variável a ser considerada para se traçar o panorama da doença, uma vez que existem grandes diferenças entre os diversos tipos de tumores, que apresentam taxas distintas de frequência e letalidade. Se em alguns tipos de câncer, mais agressivos, os números de óbitos se aproximam aos números de incidência, em outros casos, os números de morte não constituem fonte de informações suficiente (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Sendo assim, podemos afirmar que existem dois tipos de registros de ocorrências de câncer, padronizados no Brasil. Os Registros Hospitalares de Câncer têm por objetivo auxiliar na melhora da assistência ao paciente e avaliar os resultados dos tratamentos realizados, através da coleta de casos de câncer atendidos e acompanhados em hospitais particulares. Já os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) reúnem informações que auxiliam na descrição e monitoramento da incidência do câncer na população.

2.8.1 Registros de Câncer de base populacional

As informações sobre a incidência dos tumores pediátricos no Brasil são realizadas pelos Registros de Câncer de Base populacional (RCBP). Estes, são centros sistematizados de coleta, armazenamento e análise de ocorrência e das características de todos os casos novos de câncer em uma população. Tem por objetivo conhecer o número de casos novos (incidência) de câncer, sua distribuição e tendência temporal na população pertencente à área geográfica de sua cobertura.

A área de cobertura de um RCBP compreende a delimitação geográfica de onde os técnicos obterão os dados de câncer. Atualmente existem 33 RCBP, sendo que três deles possuem abrangência estadual: Alagoas, Roraima e Espírito Santo. Sete RCBP encontram-se em municípios não capitais e o restante, nas capitais e no Distrito Federal. Quatro RCBP estão em fase de implementação (Acre, Amapá, Maranhão e Rondônia). Para a maioria dos RCBP, a área de cobertura é o próprio município (INCA, 2019).

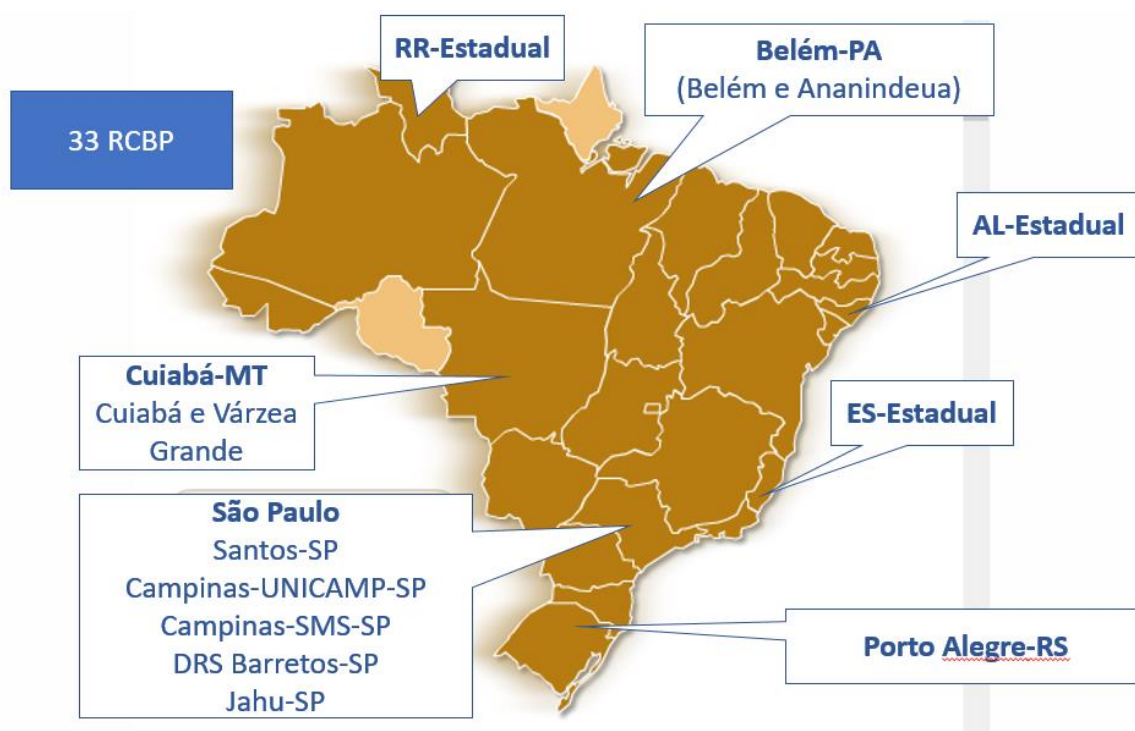


Figura 1: Áreas de localização dos Registros de Câncer de Base Populacional

As principais fontes notificadoras dos RCBP são qualquer estabelecimento onde é feito diagnóstico ou tratamento de câncer (Hospitais, Clínicas e laboratórios). Além disso, são utilizadas as informações do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade em Oncologia (APAC), Autorização de Internação Hospitalar (AIH) e Sistema de Informação do Câncer da Mulher (SisCam).

Conforme visto, o Ministério da Saúde, que coordena as atividades do Instituto Nacional de Câncer (INCA), incentiva a elaboração dos registros nacionais sobre o câncer, principalmente a partir do final da década de 1990, quando foi desenvolvido o Programa de Avaliação e Vigilância do Câncer (PAV). Com a criação desse projeto, foram articuladas ações de infraestrutura e conhecimento, fomentando a produção de informações sobre as neoplasias no Brasil.

Os RCBP contam com um sistema informatizado que padroniza o processamento dos dados coletados de acordo com o exigido pelo Ministério da Saúde. O SisBasepop, como é denominado tal sistema, tem como referência as recomendações da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), o departamento responsável pela doença na OMS. O programa, que importa dados de outros sistemas do SUS, emite relatórios sobre as taxas de incidência do câncer (bruta e ajustada por idade, sexo e topografia do tumor inicial).

A partir da publicação da Portaria nº 2.607, em dezembro de 2005, os RCBP passaram a receber repasses de recursos mensais da Secretaria de Vigilância em Saúde. Dessa maneira, tem-se uma melhor estrutura física e profissional para o desempenho das atividades de registro de câncer no Brasil, além de maior regularidade, atualidade e qualidade da divulgação desses dados (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

No entanto, ainda existe um longo caminho a ser percorrido, pois são notados muitos atrasos nas publicações, causados principalmente pela grande quantidade de informações que precisa ser processada. À título de exemplo, o RCBP de Natal publicou a atualização dos anos de 1999 até 2005 e a inclusão dos anos de 2006 a 2008 apenas no dia 4 de setembro de 2019 (INCA, 2019).

Nesse sentido, ainda existem muitos desafios a serem superados para que os RCBP se consolidem como a maior fonte de informação sobre o câncer no Brasil.

2.8.2 Registros hospitalares do câncer (RHC)

Os Registros Hospitalares de Câncer (RHC) também contribuem para a formação de um banco de dados sobre a doença no Brasil, permitindo a avaliação da qualidade dos serviços de saúde prestados em hospitais e clínicas do país. Por meio do RHC, são coletadas informações de pacientes adultos e pediátricos, tais como: dados demográficos, os recursos de diagnóstico e tratamento que foram utilizados, as características do tumor e a evolução da neoplasia com o decorrer do atendimento. Tais dados permitem que pesquisadores realizem estimativas de mortalidade e sobrevida em decorrência do câncer.

Em 1993, os RHC foram citados pela primeira vez na legislação brasileira, na Portaria 171 do Ministério da Saúde, que classifica os hospitais oncológicos do Sistema Único de Saúde no Sipac (Sistema de Informação de Procedimentos de Alta Complexidade). Posteriormente, com a implantação dos CACON (Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia), os RHC tornaram-se obrigatórios em todo o território nacional, sendo definidos os critérios de funcionamento dessas unidades de saúde e de coleta de dados sobre neoplasias.

Atualmente, os RHC são bem difundidos pelo país, atingindo mais de 80% dos hospitais especializados em alta complexidade oncológica do SUS. Em 2000, o INCA divulgou um manual de procedimentos a serem obedecidos pelos profissionais da área, facilitando a capacitação da equipe médica do país. Nessa mesma perspectiva, em 2002 foi elaborado o SisRHC, um aplicativo que padroniza o processamento dos dados obtidos e está em constante aprimoramento e divulgação pela Secretaria de Saúde.

2.9 Sistema de informações sobre mortalidade

O Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) é uma criação do DATASUS que tem como propósito fornecer regularmente dados sobre mortalidade no país. A partir da elaboração e implementação do SIM tornou-se possível captar dados sobre mortalidade de maneira mais abrangente “para subsidiar as diversas esferas de gestão na saúde pública.

O SIM foi desenvolvido pelo Ministério da Saúde em 1975, a iniciativa fazia parte da vigilância epidemiológica no país. Inicialmente, os dados eram coletados em alguns estados e capitais que já possuíam sistemas similares.

Os primeiros números sobre mortalidades no Brasil foram publicados em 1944 e contemplavam óbitos ocorridos nas capitais do país desde o ano de 1929. No entanto, não havia um padrão nacional para a elaboração dos atestados de óbito – até a década de 1970, existiam mais de quarenta modelos oficiais desse mesmo documento. Dessa forma, a partir da implantação do SIM, foi estipulado um único padrão para a declaração de óbito (DO) e a declaração de óbito fetal. Ademais, foram definidos outros processos relacionados ao tema: foi estabelecida a periodicidade de publicação desses dados; o departamento de Epidemiologia da USP passou a ser responsável pelo treinamento de codificação de *causa mortis* e o Centro de Processamento de Dados da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul criou o software que daria suporte para a difusão do SIM por todo o país (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE).

Em 1976, foi criado o Centro Brasileiro de Classificação de Doenças (CBCD), que trabalha em conjunto com o Ministério da Saúde e secretarias estaduais e municipais de saúde para oferecer treinamento de recursos humanos a profissionais relacionados à área de Classificação Internacional de Doenças e Estatísticas de Mortalidade (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE).

Posteriormente, em 1992, foi implantado um sistema computacional substituto para as chamadas Planilhas de Codificação da Declaração de Óbito, que passou a ser responsabilidade das secretarias estaduais de saúde. Com o intuito de tornar o processo ainda mais ágil, em 1994 foi implantado uma nova

funcionalidade ao software, que tornou automática a codificação das causas básicas de morte a partir dos registros médicos lançados nas DO.

Em 1998 foi elaborada uma nova versão da Declaração de Óbito, com vistas a facilitar o processo de automatização das informações de mortalidade no país, uma vez que o SIM estava apresentando constantes falhas e lentidões. Nessa mesma perspectiva, em 1999, um novo aplicativo entrou em vigor, acompanhado de manuais explicativos para sua utilização (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE).

2.10 Políticas públicas

Em 2003, o câncer entrou para o rol dos problemas de saúde pública. Segundo o INCA (Instituto Nacional do Câncer), essa modificação passou atuar diretamente na compreensão dos serviços de saúde que deve englobar todos os níveis de complexidade, crescimento da visibilidade, atuação das instituições cívicas e na inserção desse assunto como tema de discursos de autoridades e entre os meios de difusão de informações.

Já em 2005, o Ministério da Saúde apresentou a ideia de Centro de Assistência de Alta Complexidade (CACON) e Unidades de Assistência de Alta Complexidade (UNACON) juntamente com a Política Nacional de Atenção Oncológica. Foi explicitado também por meio das Portarias GM/MS de nº 2438¹⁷ e SAS/MS nº741 as informações precisas para um desempenho considerável no que tange à rede de assistência e as suas funções na rede de saúde.

Em contrapartida, houve a deliberação do período para credenciamento dos serviços nos três níveis de atenção. Isso se deu com foco no suprimento das necessidades de atenção oncológica por intermédio de indicadores que revelavam tanto a quantidade anual de novos casos quanto a área de operação em cada território.

Seis anos depois, foi estabelecida a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer (PNPCC) na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no espaço que circunda o SUS, por meio da publicação da Portaria de nº 874.

Em 2014, houve a anulação das Portarias GM/MS de nº2439²⁰ e SAS/MS nº 741 pelo Ministério da Saúde e o estabelecimento de normas das linhas de atenção do Sistema Único de Saúde. Tudo isso através da promulgação do ato administrativo do SAS/MS nº 140 que organiza as diretrizes e fundamentos que englobam o controle, a administração, o monitoramento, a elaboração e a qualificação dos locais de atendimento especializados em Oncologia.

Concomitantemente, o documento em questão, também estabelece as regras de funcionamento, as normas estruturais e se encarrega da vigilância sobre as exigências necessárias para o cumprimento das regras de recursos humanos e estruturais para o funcionamento do local, segundo as diretrizes do SUS. Em sequência, a Portaria GM/MS de número 483 explicita sobre a Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas na esfera do Sistema Único de Saúde.

2.11 CACON e UNACON

No Brasil, dentre as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), o câncer tem consolidadas as políticas públicas de enfrentamento e prevenção, de modo que possui a oferta dos Cuidados Paliativos (CP) como obrigatória desde a atenção básica de saúde. Além disso, existem hospitais especializados e habilitados para tratar neoplasias malignas pelo país: as UNACON (Unidades de Assistência em Alta Complexidade em Oncologia) e os CACON (Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia). De modo geral, o que diferencia essas duas modalidades de atendimento é o fato de que as UNACON possuem recursos estruturais e humanos para o diagnóstico e tratamento dos cânceres mais frequentes no país, enquanto os CACON atendem pacientes portadores de qualquer tipo de câncer.

Os Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia foram instituídos em 1998, por meio da Portaria GM/MS nº 3.535, que define a responsabilidade desses centros pelo atendimento integral aos pacientes com câncer, além de estabelecer a hierarquia dos processos de atendimento a

esses indivíduos, com foco na prevenção, detecção precoce, diagnóstico, tratamento, reabilitação e Cuidados Paliativos. Em relação aos CP, o referido documento obriga a inclusão destes em nível ambulatorial, hospitalar e domiciliar para que os pacientes possam ser assistidos em momentos de dor e outros sintomas das neoplasias.

O Ministério da Saúde definiu um plano de ação por estados do país, que contempla o atendimento em diversas áreas, tendo a oncologia pediátrica como um dos focos. Para isso, considerando o perfil epidemiológico dos cânceres em crianças no Brasil, parâmetros populacionais foram estabelecidos por região. O padrão mínimo determinado foi de 100 casos novos de câncer infantil por ano para cada estabelecimento de saúde, na seguinte proporção:

Região Norte, 1 estabelecimento de saúde habilitado para cada 3.500.000 (três milhões e quinhentos mil) habitantes; Região Nordeste, 1 estabelecimento de saúde para cada 2.700.000 (dois milhões e setecentos mil) habitantes; Região Centro-Oeste, 1 estabelecimento de saúde para cada 1.700.000 (um milhão e setecentos mil) habitantes; e nas Regiões Sudeste e Sul, 1 estabelecimento de saúde para cada 1.300.000 (um milhão e trezentos mil) habitantes.

Os hospitais habilitados como UNACON ou CACON podem prestar atendimento, entre outras especialidades, em Oncologia Pediátrica. A partir da avaliação das demandas locais, o respectivo gestor do SUS poderá pedir a habilitação do hospital como Unidade ou Centro de Assistência de Alta Complexidade com Serviço de Pediatria ou como Unidade de Assistência de Alta Complexidade Exclusiva de Oncologia Pediátrica.

Nesses casos, as Unidades ou Centros que realizam esse tipo de atendimento, devem reunir, respeitando os critérios estabelecidos pelo governo, as seguintes condições: possuir recursos humanos específicos e estrutura física condizente, para realizar as consultas e exames necessários para o diagnóstico diferencial e definitivo de câncer na faixa etária infanto-juvenil.

Além disso, oferecer o tratamento cirúrgico, próprio para os casos de oncologia pediátrica, assim como o acompanhamento adequado e os cuidados paliativos possíveis.

A figura abaixo contribua para uma visão mais panorâmica do funcionamento dos hospitais:

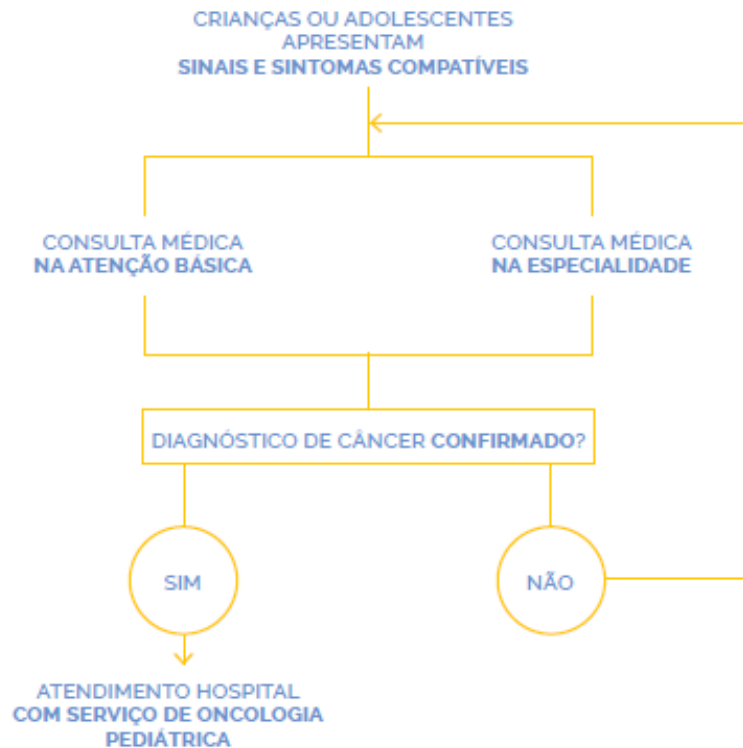


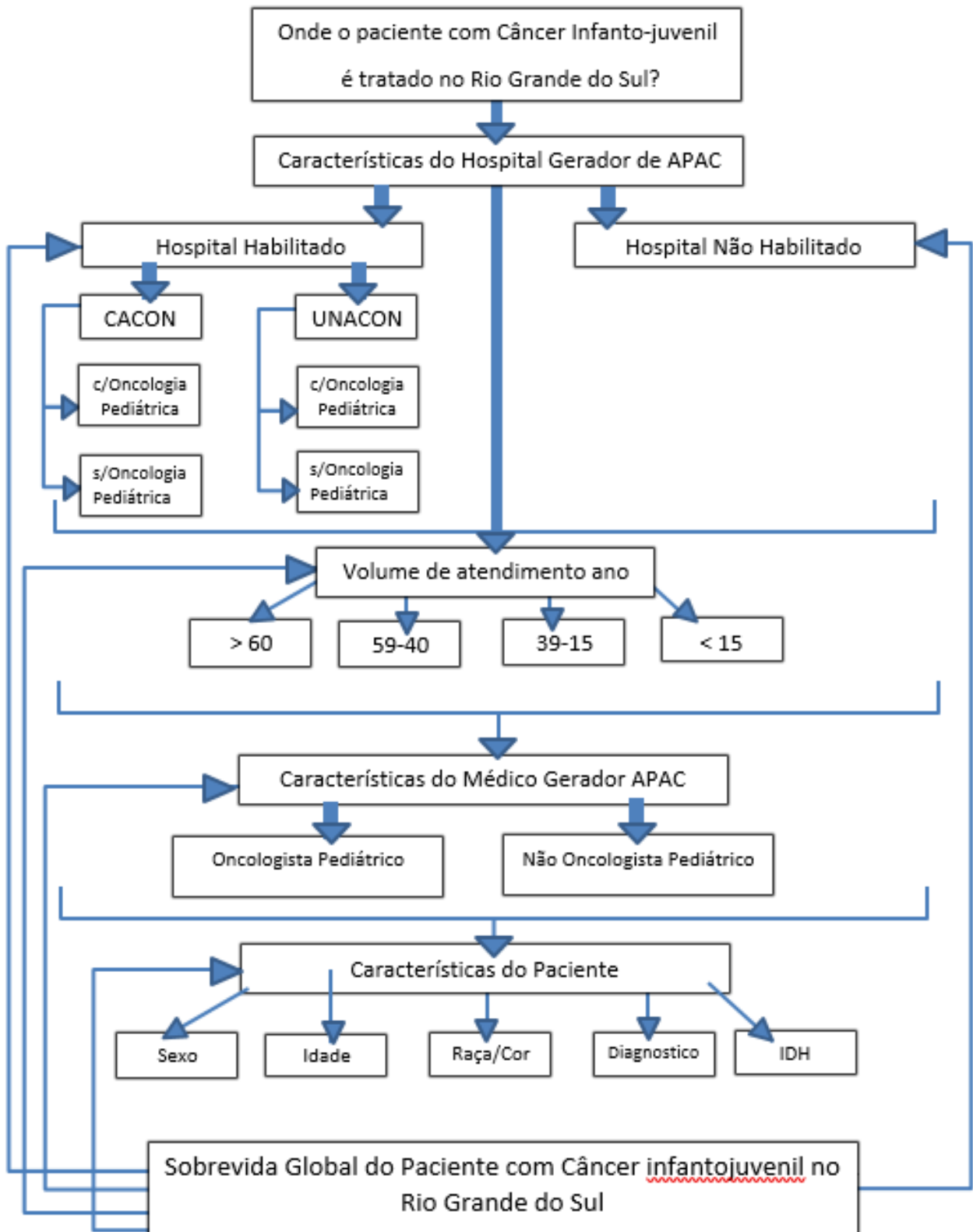
Figura 2: Fluxograma de atendimento de crianças e adolescentes com câncer - Adaptado de Instituto Ronald McDonalds (2019)

2.12 Hospitais de tratamento de Câncer infantil no Rio Grande do Sul

No Rio Grande do Sul existem 7 centros de tratamento de Câncer infantil. Quatro deles localizados em Porto Alegre (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Santa Casa de Porto Alegre, Hospital São Lucas da PUC), um na cidade de Passo Fundo (Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo), um em Santa Maria (Hospital Universitário de Santa Maria) e o último em Caxias do Sul (Hospital Geral de Caxias).

Existe uma rede de referência oncológica determinada pela resolução N° 108/13 – CIB/RS da secretaria da saúde do Rio Grande do Sul para a referência e contra referência dos pacientes com câncer (DATASUS, 2017).

3 MARCO CONCEITUAL



É fundamental saber onde o paciente com Câncer infantojuvenil é tratado. Se ele foi assistido num hospital que possui habilitação para o tratamento completo e adequado à esta patologia ou não. Caso o hospital seja habilitado, necessitamos saber se este é um CACON ou um UNACON e se tem ou não habilitação para Oncologia Pediátrica. Conhecer o volume de atendimento destes hospitais é necessário para avaliar o cumprimento ao Art. 29 da Portaria SAS/MS 140. 27 de fevereiro de 2014.

A especialidade do médico é importante, porque nos diz o grau de conhecimento técnico para tratar um paciente tão complexo.

Por último, mas não menos importante, vêm os pacientes com todas as características inerentes a eles.

A probabilidade de sobrevida global em 5 anos destes pacientes, é o que queremos saber, tomando por base, todas as variáveis apresentadas acima.

4 JUSTIFICATIVA

No Brasil não existem dados epidemiológicos reais com respeito ao número de pacientes com câncer infanto-juvenil (0-19 anos) com abrangência estadual e/ou nacional. Como também não é conhecida a sobrevida global destes pacientes.

Existem dados dos RCH ou RCBP e estimativas baseadas em cálculos epidemiológicos.

É importante conhecer onde esses pacientes são tratados e o resultado deste tratamento para poder propor políticas de saúde orientadas às necessidades destes pacientes.

Leis e portarias (Portaria Nº 140 de 27 de fevereiro de 2014 e Portaria Nº 1.130 de 5 de agosto de 2015) regulamentam o atendimento de crianças e adolescentes com câncer pelo Sistema Único de Saúde. Isto permite que os pacientes com câncer tenham um atendimento adequado à complexidade que a doença exige.

Diferentes autores (KNOPS et al., 2013; GRUEN et al., 2009; PEREIRA, 2010) mostraram que o atendimento dos pacientes com câncer num centro de referência e dentro de protocolos bem estabelecidos, influencia diretamente na sobrevida dos pacientes.

Numa primeira análise, observamos que 26 centros do Rio Grande do Sul geraram APACs para Câncer Infantil no período de 2010 a 2015, quando no mesmo período somente 7 centros tinham habilitação para Oncologia Pediátrica.

Conhecer onde estes pacientes são tratados é fundamental para reforçar a importância do cumprimento das leis já estabelecidas, além de permitir melhores resultados na sobrevida de todos os pacientes.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo Geral

Caracterização do tratamento das crianças e adolescentes (0-19 anos) com câncer tratados pelo SUS no Rio Grande do Sul.

5.2 Objetivos Específicos

- a) Identificar a habilitação do local que trata as crianças, adolescentes e adultos jovens (0-19 anos) com câncer tratados pelo SUS no Rio Grande do Sul.
- b) Identificar a especialidade do profissional que trata as crianças, adolescentes e adultos jovens (0-19 anos) com câncer tratados pelo SUS no Rio Grande do Sul.
- c) Conhecer a sobrevida global das crianças, adolescentes e adultos jovens (0-19 anos) com câncer tratados pelo SUS no Rio Grande do Sul
- d) Correlacionar sobrevida com parâmetros sociodemográficos.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram incluídos todos os pacientes diagnosticados de câncer no Rio Grande do Sul, entre 1 de agosto de 2009 e 31 de dezembro de 2015 (6,4 anos) com os seguintes critérios de inclusão no estudo: possuir diagnóstico de câncer, idade inferior a 19 anos, estar em fase de tratamento pelo SUS com quimioterapia ou já tê-lo concluído.

Os pacientes falecidos no período ou aqueles que abandonaram o tratamento também foram incluídos.

Foram excluídos todos os pacientes com diagnóstico de câncer que não realizaram quimioterapia pelo Sistema Único de Saúde.

As informações necessárias para a realização do trabalho foram obtidas por meio da análise retrospectiva das Autorizações de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade/Custo (APACs) com os seguintes códigos:

- a) 0304070017 - Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência - 1ª LINHA.
- b) 0304070025 - Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência - 2ª LINHA.
- c) 0304070041 - Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência - 3ª LINHA.
- d) 0304070033 - Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência - 4ª LINHA.
- e) 0304070050 - Quimioterapia de Alta Dose de Osteossarcoma na Infância e Adolescência.

Posteriormente, foram excluídos os pacientes com códigos de 2ª, 3ª e 4ª linha, sendo que somente as APACs daqueles pacientes recém diagnosticados com câncer infanto-juvenil no período, ficaram sujeitas à análise.

Os dados coletados das APACs foram preferencialmente coletados no formato DBF, exceto aqueles apontados nas APACs dos municípios de São Leopoldo e Cachoeira do Sul, que foram entregues em formato PDF, tendo sido transferidos manualmente para o banco de dados.

Todas as APACs do período em questão (2009 – 2015) dos municípios regulados pela Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul e do município de Porto Alegre foram recebidas. O restante dos municípios não enviou todas as APACs pertencentes ao período.

As informações das APACs foram transformadas em um banco de dados (arquivo Excel) através de um software criado especificamente com este fim, pela empresa InterProcess – Tecnologia em Saúde.

Posteriormente, este arquivo Excel foi transferido para análise no STATA versão 16.

As informações coletadas dos pacientes foram: nome dos pacientes, CNS, data de nascimento, nome da mãe, data do diagnóstico, Classificação Estatística Internacional de Doenças (CID), data de início do tratamento, data do fim do tratamento, data da recaída e data do óbito. Além de diagnóstico e local de tratamento.

As informações das APACs foram cruzadas entre si, a fim de evitar duplicidade de indivíduos. A idade dos pacientes foi calculada com base na data de nascimento e data do diagnóstico. Caso não constasse a data do diagnóstico utilizava-se data de início de tratamento ou data de primeira APAC nessa ordem.

A Classificação Internacional de Doenças (CID) selecionada para cada paciente foi a mais representativa na definição da doença. Por exemplo, em casos com pacientes com CID 10 – C83 Linfoma não-Hodgkin difuso numa APAC e CID 10 – C83.7 Tumor de Burkitt em outra, foi mantido o C 83.7, que é mais específico para a doença.

As informações da APAC foram também cruzadas com as declarações de óbitos obtidas no Sistema de Informações de Mortalidade (SIM).

A Probabilidade de sobrevida global em 5 anos foi calculada com base na data de óbito e a data do recebimento da pesquisa no SIM/NIS/DGTI/SES/RS (05-07-2019).

No que se refere aos aspectos éticos, é importante saber que o processo de pesquisa foi conduzido conforme a Resolução Nº. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, seguindo-se, os preceitos bioéticos, que

determinam a omissão do nome do paciente e de quaisquer outras informações que possam identificá-los e que pudessem de alguma maneira, comprometer sua integridade física, psíquica e (ou) social.

Foi usado o programa STATA versão 16 para análise estatística. O método de Kaplan–Meier foi usado para estimar curvas de sobrevida global. O modelo de regressão de Cox foi aplicado para a estimativa da taxa de risco (hazard ratio); e para a análise multivariada.

6.1 Considerações éticas

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Escola de Saúde Pública/Secretária de Saúde ESP/SES/RS e Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre/SMSPA de acordo com a resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL 1996).

O projeto foi inserido na Plataforma Brasil (CAAE: 55958516.0.0000.5327).

Uma vez que o projeto está associado ao uso de base de dados, não foi necessária a obtenção de Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), de acordo com a resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL 1996).

6.2 Resultados

Através de uma pesquisa inicial e investigativa realizada no TabWin, que é uma plataforma de domínio público, obtivemos o número de 16275 APACs de quimioterapia de primeira linha de câncer na infância e adolescência e altas doses de quimioterapia para osteossarcoma no Rio Grande do Sul, que foram geradas do dia 1 de janeiro de 2010 até 31 de julho de 2015 (Tabela 1).

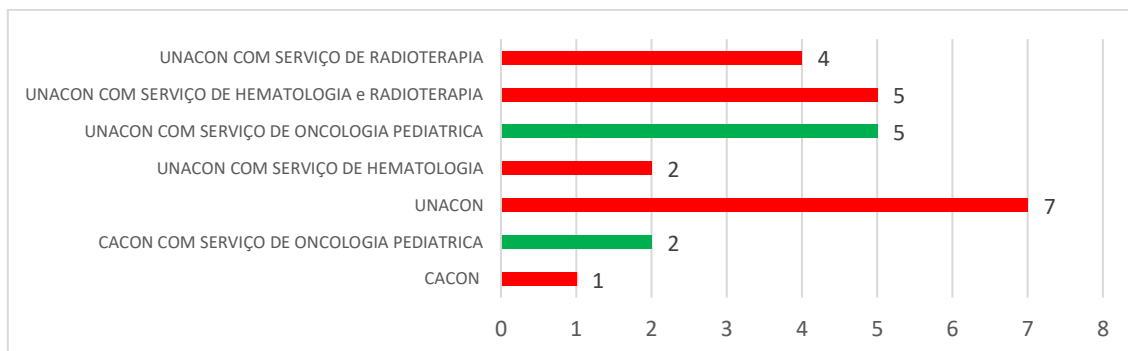
Deste total de APACs, 93% (15.234) foram geradas em algum dos sete centros de referência para Oncologia Pediátrica. Os restantes 7% aconteceram em um centro não habilitados para oncologia pediátrica (Gráfico 1).

Tabela 1: Hospitais com Habilitação UNACON ou CACON no Rio Grande do Sul no período 2009-2015.

ESTABELECIMENTO	UF	MUNICÍPIO	CNES	HABILITAÇÃO
SANTA CASA DE CARIDADE DE BAGE	RS	BAGE	2261987	UNACON
HOSPITAL GERAL	RS	CAXIAS DO SUL	2223538	UNACON COM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA e SERVIÇO DE HEMATOLOGIA
HOSPITAL DE CARIDADE DE IJUI	RS	IJUI	2261057	CACON
HOSPITAL BRUNO BORN	RS	LAJEADO	2252287	UNACON COM SERVIÇO DE RADIOTERAPIA e HEMATOLOGIA
HOSPITAL DA CIDADE PASSO FUNDO	RS	PASSO FUNDO	2246929	UNACON
HOSPITAL SAO VICENTE DE PAULO	RS	PASSO FUNDO	2246988	UNACON COM SERVIÇO DE RADIOTERAPIA, HEMATOLOGIA e ONCOLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL ESCOLA	RS	PELOTAS	2252694	UNACON COM SERVIÇO DE RADIOTERAPIA e HEMATOLOGIA
IRMANDADE SANTA CASA DE MISERICORDIA DE PORTO ALEGRE	RS	PORTO ALEGRE	2237253	CACON COM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL DE CLÍNICAS	RS	PORTO ALEGRE	2237601	CACON COM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO AS	RS	PORTO ALEGRE	2237571	UNACON COM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA e SERVIÇO DE HEMATOLOGIA
HOSPITAL SAO LUCAS DA PUCRS	RS	PORTO ALEGRE	2262568	UNACON COM SERVIÇO DE RADIOTERAPIA, HEMATOLOGIA e ONCOLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL FEMINA AS	RS	PORTO ALEGRE	2265052	UNACON COM SERVIÇO DE RADIOTERAPIA, HEMATOLOGIA e ONCOLOGIA PEDIATRICA
SANTA CASA DO RIO GRANDE	RS	RIO GRANDE	2232995	UNACON COM SERVIÇO DE RADIOTERAPIA e HEMATOLOGIA
HOSPITAL ANA NERY	RS	SANTA CRUZ DO SUL	2255936	UNACON COM SERVIÇO DE RADIOTERAPIA
HUSM HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTA MARIA	RS	SANTA MARIA	2244306	UNACON COM SERVIÇO DE RADIOTERAPIA, HEMATOLOGIA e ONCOLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL VIDA SAUDE	RS	SANTA ROSA	2254611	UNACON COM SERVIÇO DE RADIOTERAPIA e HEMATOLOGIA

Abreviaturas: UNACON: Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia; CACON: Centros de Alta Complexidade em Oncologia.

Gráfico 1 – Hospitais com CACON/UNACON que geraram APAC de câncer infantojuvenil (DATASUS)



Posteriormente, a partir das APACs oriundas das Secretarias da Saúde, chegamos ao total de 1378 pacientes diagnosticados de câncer infanto juvenil, menores de 19 anos entre 1 de agosto de 2009 e 29 de dezembro de 2015 (6,34 anos), assistidos pelo SUS no Rio Grande do Sul (RS).

A maioria das crianças e adolescentes era do sexo masculino (56,9%). Apenas 81 (5,9%) dos casos apresentava idade inferior a 1 ano e 317 (23%), idade maior ou igual a 15, sendo sua distribuição, equilibrada com as outras faixas etárias (1-4, 5-9, 10-14; Tabela 2).

O domicílio declarado na APAC mostrou que 67% dos pacientes residia num município com índice de desenvolvimento humano (IDH) entre 0,701-0,800.

1.045 (75,8%) crianças eram brancas sendo que em 16,6% do total, a cor não foi especificada.

Os cânceres mais comumente encontrados foram as Leucemias Agudas (40,7%), seguidas dos Linfomas (15,9%) e por último, os Tumores do Sistema Nervoso Central (8,8%) (Tabela 1).

De acordo com as APACs avaliadas, 72% dos pacientes encontravam-se vivos na data de corte (05/07/2019).

Tabela 2: Número e porcentagem de crianças e adolescentes com neoplasias malignas segundo características sociodemográficas, tipo de tumor e status vital, Rio Grande do Sul, 2009-2015.

Variável	Categoria	n (%)
Sexo	Feminino	594 (43,1)
	Masculino	784 (56,9)
Faixa Etária (anos)	< 1	81 (5,9)
	1-4	352 (25,5)
	5-9	318 (23,1)
	10-14	310 (22,5)
	15-19	317 (23,0)
Raça/cor	Branca	1.045 (75,8)
	Preta	98 (7,1)
	Amarela	7 (0,5)
	Ignorada	228 (16,6)
Tipo de tumor/localização	Fígado	12 (0,9)
	Ossos	97 (7,0)
	Partes Moles	63 (4,6)
	Ovário	19 (1,4)
	Testículo	35 (2,5)
	Rim	50 (3,6)
	Olho	23 (1,7)
	Sistema Nervoso Central	122 (8,8)
	Adrenal	55 (4,0)
	Linfoma Hodgkin	105 (7,6)
	Linfoma Não Hodgkin	114 (8,3)
	Leucemia linfoide aguda	443 (32,1)
	Leucemia mieloide aguda	119 (8,6)
	Outras neoplasias hematológicas	27 (2,0)
Outros tumores sólidos	94 (6,8)	
IDH do município de residência do paciente	<0,600	2 (0,1)
	0,600-0,700	205 (14,9)
	0,701-0,800	925 (67,1)
	>0,800	246 (17,9)
Status do paciente	Vivo	992 (72,0)
	Morto	386 (28,0)
Abreviaturas: IDH: Índice de desenvolvimento humano.		

Um total de 1.310 pacientes (95%) foram tratados em centros com habilitação para oncologia pediátrica: CACON + ONCOPED (703; 51,0%) e UNCACON + ONCOPED (607; 44,1%). 65,7% das APACs foi gerada por médicos sem especialização em Oncologia Pediátrica. Entre as especialidades dos médicos que assinaram APACs, encontramos: Clínica Médica 1 (0,1%), Ginecologia e Obstetrícia 1 (0,1%), Hematologia Pediátrica 10 (0,7%), Hematologia e Hemoterapia (32,2%), Oncologia Clínica 272 (19,7%) e Radioterapia 144 (10,5%).

A maioria dos pacientes (703; 51%), foram atendidos em instituições com volume de atendimentos de pacientes oncológicos pediátricos maior que 60 por ano, porém 369 (26,8%) dos pacientes foram atendidos em instituições com atendimento de 40 – 59 pacientes por ano, 148 (10,7%) pacientes em instituições com atendimento de 15 - 39 pacientes ano e 158 (11,5%) pacientes em instituições com atendimento de menos de 15 pacientes ano (Tabela 3).

Tabela 3: Número e porcentagem de crianças e adolescentes com neoplasias malignas segundo características dos centros de tratamento e do médico gerador da APAC, Rio Grande do Sul, 2009-2015.		
Variável	Categoria	n (%)
Hospital com habilitação em Oncologia Pediátrica	Não	68 (4,9)
	Sim	1310 (95,1)
Tipo de Habilitação	CACON	19 (1,4)
	CACON+ONCOPED	703 (51,0)
	UNACON	20 (1,4)
	UNACON+HEMATO	17 (1,2)
	UNACON+ONCOPED	607 (44,1)
	S/HAB	12 (0,9)
Especialidade do médico gerador da APAC	Clínica Médica	1 (0,1)
	Ginecologia e Obstetrícia	1 (0,1)
	Hematologia Pediátrica	10 (0,7)
	Hematologia e Hemoterapia	444 (32,2)
	Oncologia Clínica	272 (19,7)
	Oncologia Pediátrica	473 (34,3)
	Radioterapia	144 (10,5)
	Sem especialidade	33 (2,4)
Médico gerador da APAC com especialização em Oncologia Pediátrica	Não	905 (65,7)
	Sim	473 (34,3)
Volume de atendimento da instituição (número de pacientes/ano)	>60	703 (51,0)
	40-59	369 (26,8)
	15-39	148 (10,7)
	<15	158 (11,5)
Abreviaturas: UNACON: Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia; CACON: Centros de Alta Complexidade em Oncologia.		

As Probabilidades acumuladas de sobrevida global, após 5 anos de seguimento para todos os pacientes, foi de 73,8% (IC 95% 71,4-76,0) (Fig 3), 74,5% para pacientes de sexo feminino e 73,2% para pacientes de sexo masculino, porém significativamente maior para pacientes com idades inferiores a 4 anos [< 1 ano 77,8% (IC 95% 67,1- 85,4), 1 – 4 anos 78,6% (IC 95% 73,9 - 82,5)], quando comparado com as outras idades, [5-9 anos 75,1% (IC 95% 70,0-79,5), 10-14 69,9% (IC 95% 64,5-74,7) e 15-19 69,9 IC 95% (64,5-74,6)], $p=0,012$.

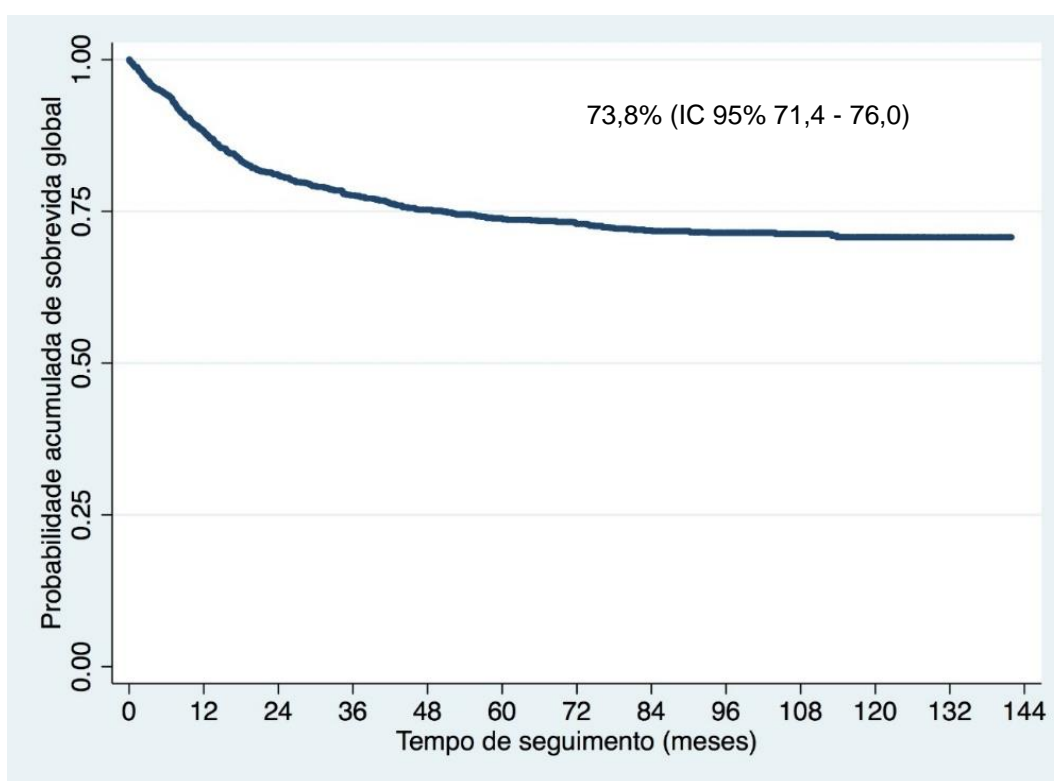


Figura 3: Probabilidades acumuladas de sobrevida global, após 5 anos de seguimento para todos os pacientes [73,8% (IC 95% 71,4-76,0)]

Tabela 4: Probabilidades acumuladas de sobrevida global após 5 anos de seguimento para crianças e adolescentes com neoplasias malignas segundo características sociodemográficas, tipo de tumor e características da instituição onde foi realizado o tratamento, Rio Grande do Sul, 2009-2015.

Variável	Categoria	n	SG 5 anos (%)	IC 95%	p
Sexo	Feminino	594	74,5	70,8-77,8	0,800
	Masculino	784	73,2	70,0-76,2	
Faixa Etária (anos)	< 1	81	77,8	67,1-85,4	0,012
	1-4	352	78,6	73,9-82,5	
	5-9	318	75,1	70,0-79,5	
	10-14	310	69,9	64,5-74,7	
	15-19	317	69,9	64,5-74,6	
Raça/cor	Branca	1045	74,5	71,7-77,1	0,023
	Preta/Parda	98	67,9	57,5-76,2	
	Amarela	7	42,9	9,8-73,4	
Tipo de tumor	Fígado	12	58,3	27,0-80,1	<0,001
	Ossos	97	48,2	37,9-57,7	
	Partes Moles	63	61,4	48,1-72,3	
	Ovário	19	94,7	68,1-99,2	
	Testículo	35	91,3	75,3-97,1	
	Rim	50	94,0	82,5-98,0	
	Olho	23	82,6	60,1-93,1	
	SNC	122	57,4	48,1-65,6	
	Adrenal	55	68,8	54,6-79,3	
	Linfoma de Hodgkin	105	96,2	90,1-98,5	
	LNH	114	72,7	63,5-79,9	
	LLA	443	77,99	73,8-81,6	
	LMA	119	71,4	62,4-78,7	
	Outros NH	27	74,07	53,2-86,7	
Outros TS	94	70,21	59,9-78,4		
IDH – residência	<0,700	207	73,2	66,6-78,7	0,988
	0,701-0,800	925	73,6	70,7-76,4	
	>0,800	246	74,7	68,8-79,7	
Hospital com habilitação em Oncologia Pediátrica	Não	68	70,6	58,2-79,9	0,697
	Sim	1310	73,9	71,5-76,2	
Médico gerador da APAC com especialidade em Oncologia Pediátrica	Não	905	73,5	70,5-76,3	0,891
	Sim	473	74,3	70,1-78,0	
Volume de atendimento do hospital (número de pacientes/ano)	>60	703	75,2	71,8-78,2	0,032
	40-59	369	74,4	69,6-78,5	
	15-39	148	77,0	69,4-83,0	
	<15	158	63,2	3,8-55,1	

Abreviaturas: SG: Sobrevida global; IC: Intervalo de confiança; IDH: Índice de desenvolvimento humano; APAC: Autorização para procedimento de alta complexidade; LNH: Linfoma não-hodgkin; LLA: Leucemia linfóide aguda; LMA: Leucemia mieloide aguda; NH: Não-hematológico; TS: Tumores sólidos.

Na análise multivariada, as crianças e adolescentes com idade entre 10-14 e 15-19 anos apresentaram 59% e 48% maiores chances de óbito, quando comparadas com as crianças entre 1-4 anos de idade, porém sem significância estatística (Tabela 5). Na mesma análise multivariada, pacientes da raça amarela tiveram 3 vezes mais chances de vir a óbito, do que pacientes da raça branca, porém não é possível chegar-se a inferências de qualquer tipo, devido ao baixo número de pacientes.

Pacientes atendidos em instituições com volume anual menor de 15 pacientes ao ano apresentaram risco de morte, 41% maior que os pacientes atendidos em instituições com volume anual de pacientes maior que 60 pacientes [1,41 (1,03-1,92); $p=0,029$; Tabela 5]

Tabela 5: Análise multivariada de todas as crianças e adolescentes com neoplasias malignas, segundo faixa etária, raça, cor, tipo de tumor e volume de atendimento, Rio Grande do Sul, 2009-2015.			
Variáveis	HR (IC 95%)	HR ajustada (IC 95%)	p
Faixa etária (anos)			
< 1	1,04 (0,62-1,74)	0,62 (0,33-1,16)	0,135
1-4	Ref.	Ref.	
5-9	1,21 (0,89-1,65)	1,21 (0,87-1,68)	0,266
10-14	1,59 (1,19-2,14)	1,33 (0,96-1,84)	0,086
15-19	1,48 (1,10-1,99)	1,16 (0,83-1,62)	0,378
Raça/cor			
Branca	Ref.	Ref.	
Preta/Parda	1,33 (0,93-1,91)	1,44 (1,00-2,01)	0,052
Amarela	3,02 (1,13-8,12)	4,08 (1,37-12,17)	0,012
Tipo de tumor			
Hematológicos	Ref.	Ref.	
SNC	2,25 (1,66-3,04)	2,35 (1,69-3,27)	<0,001
Outros tumores sólidos	1,39 (1,12-1,73)	1,45 (1,13-1,86)	0,003
Volume de atendimento			
>60	Ref.	Ref.	
40-59	0,98 (0,77-1,25)	1,11 (0,83-1,47)	0,493
15-39	0,99 (0,70-1,39)	0,60 (0,33-1,12)	0,109
<15	1,50 (1,12-2,00)	1,41 (1,03-1,92)	0,029
Abreviaturas: HR: <i>Hazard ratio</i> ; IC: Intervalo de confiança; SNC: Sistema nervoso central.			

Os Tumores de Sistema Nervoso Central apresentaram risco de morte 135% maior quando comparados aos tumores hematológicos [2,35 (1,69-3,27); $p < 0,01$].

Na subanálise de LLA, a maioria das crianças e adolescentes com neoplasias malignas era do sexo masculino (75,4%). Apenas 8 pacientes apresentavam idade inferior a 1 ano, sendo que 2/3 dos pacientes encontrava-se na faixa etária entre 1 – 9 anos de idade (Tabela 5). As faixas etárias de menos de 1 ano, 10-14 e de 15-19 anos, apresentaram risco significativamente maior de morte quando comparados à faixa etária de 1-4 anos (Tabela 6).

Tabela 6: Probabilidades acumuladas de sobrevida global após 5 anos de seguimento para crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda segundo características sociodemográficas e características da instituição onde foi realizado o tratamento, Rio Grande do Sul, 2009-2015.

Variável	Categoria	n	SG 5 anos (%)	IC 95%	p
Sexo	Feminino	181	81,7	75,3-86,7	0,306
	Masculino	262	75,4	69,7-80,2	
Faixa Etária (anos)	< 1	8	25,0	3,7-55,8	<0,001
	1-4	162	85,0	78,5-89,7	
	5-9	134	83,5	76,1-88,8	
	10-14	89	68,3	57,5-76,9	
	15-19	50	66,0	51,1-77,3	
Raça/cor	Branca	327	78,2	73,2-82,3	0,426
	Negra	31	71,0	51,6-83,7	
IDH – residência	<0,700	64	76,4	63,9-85,0	0,708
	0,701-0,800	290	78,5	73,3-82,8	
	>0,800	89	77,4		
Hospital com habilitação em Oncologia Pediátrica	Não	15	60,0	31,8-79,6	0,104
	Sim	428	78,6	74,4-82,2	

Continua na próxima página

Tabela 6: Continuação

Variável	Categoria	n	SG 5 anos (%)	IC 95%	p
Médico gerador da APAC com especialidade em Oncologia Pediátrica	Não	305	79,3	74,3-83,4	0,310
	Sim	138	75,1	67,0-81,5	
Volume de atendimento do hospital (número de pacientes/ano)	>60	241	79,6	74,0-84,2	0,109
	40-59	135	77,0	68,9-83,2	
	15-39	42	83,3	68,2-91,7	
	<15	25	60,0	38,4-76,1	

Abreviaturas: SG: Sobrevida global; IC: Intervalo de confiança; IDH: Índice de desenvolvimento humano; APAC: Autorização para procedimento de alta complexidade; LNH: Linfoma não-hodgkin; LLA: Leucemia linfóide aguda; LMA: Leucemia mieloide aguda; NH: Não-hematológico; TS: Tumores sólidos.

Há uma pequena diferença, nas Probabilidades acumuladas de sobrevida global, após 5 anos entre pacientes com diagnóstico de LLA, que foram atendidos em hospitais habilitados em oncologia pediátrica, quando comparado aqueles pacientes atendidos em hospitais sem habilitação (78,6% vs 60%; p 0,104).

Da mesma maneira, notamos que a Sobrevida Global de pacientes com diagnóstico de LLA, após 5 anos, atendidos em hospitais que atendem a menos de 15 pacientes ano (60%), é menor quando comparado às probabilidades acumuladas de SG de pacientes atendidos em hospitais com volume maior que 60 (79,6%) (p 0,109).

Tabela 7: Análise multivariada de todas as crianças e adolescentes com diagnóstico de Leucemia Linfóide Aguda segundo faixa etária e volume de atendimento, Rio Grande do Sul, 2009-2015.

Variáveis	HR Bruta (IC 95%)	HR ajustada (IC 95%)	p
Faixa etária (anos)			
< 1	10,71 (4,39-26,14)	10,51 (4,25-26,00)	<0,001
1-4	Ref.	Ref.	
5-9	1,26 (0,74-2,16)	1,23 (0,72-2,12)	0,449
10-14	2,52 (1,50-4,25)	2,54 (1,49-4,33)	0,001
15-19	2,69 (1,49-4,86)	2,48 (1,36-4,62)	0,004
Volume de atendimento			
>60	Ref.	Ref.	
40-59	1,05 (0,69-1,61)	1,01 (0,65-1,55)	0,971
15-39	0,83 (0,39-1,74)	1,15 (0,54-2,47)	0,713
<15	2,10 (1,10-4,01)	1,78 (0,91-3,48)	0,091
Abreviaturas: HR: <i>Hazard ratio</i> ; IC: Intervalo de confiança.			

Na subanálise multivariada dos pacientes com diagnóstico de Tumores de Sistema Nervoso Central, encontramos pacientes maiores de 15 anos, que tiveram um risco de óbito de 67% menor que os pacientes com idade entre 1-4 anos (Tabela 8).

Tabela 8: Análise multivariada de todas as crianças e adolescentes com diagnóstico de Tumor de Sistema Nervoso Central segundo faixa etária e volume de atendimento, Rio Grande do Sul, 2009-2015.

Variáveis	HR (IC 95%)	HR ajustada (IC 95%)	p
Faixa etária (anos)			
< 1	0,97 (0,30-3,09)	1,06 (0,29-3,79)	0,928
1-4	Ref.	Ref.	
5-9	1,14 (0,54-2,42)	1,11 (0,51-2,41)	0,797
10-14	0,68 (0,30-1,56)	0,69 (0,29-1,59)	0,379
15-19	0,32 (0,12-0,89)	0,33 (0,12-0,92)	0,035
Volume de atendimento			
>60	Ref.	Ref.	
40-59	1,67 (0,74-3,78)	1,23 (0,53-2,86)	0,623
15-39	0,74 (0,26-2,09)	0,66 (0,22-2,03)	0,475
<15	1,43 (0,69-2,99)	1,33 (0,62-2,87)	0,467
Abreviaturas: HR: <i>Hazard ratio</i> ; IC: Intervalo de confiança.			

6.3 Discussão

De acordo com os dados do censo 2010, a população do Brasil foi estimada em 196,8 milhões de habitantes. Destas, 62.923.165 correspondem a crianças e adolescentes entre 0 e 19 anos de idade. Já a população estimada de Rio Grande do Sul para o mesmo período foi de 10.248.453 habitantes. Deste total, aproximadamente 30% são crianças e adolescentes entre 0 e 19 anos de idade, totalizando 3.074.536 (IBGE, 2010).

A estimativa do câncer infanto-juvenil no Brasil é de 154 casos por milhão de habitantes. Sendo assim, são esperados aproximadamente 12.600 novos cânceres em crianças e adolescentes entre 0 e 19 anos em 2015 para o Brasil e 476 casos novos de câncer no Rio Grande do Sul no mesmo período. Aproximadamente 27% (128) destes pacientes correspondem a convênios/particulares.

Segundo cálculos do INCA, podemos considerar então, que aproximadamente 348 pacientes com diagnóstico de câncer infanto-juvenil são

atendidos pelo SUS a cada ano no Rio Grande do Sul. Neste trabalho, identificamos APACs com qualidade de dados suficientemente confiável, para 1378 pacientes, num período de 6,34 anos, o que equivale a aproximadamente 217 pacientes ano, uma amostra de aproximadamente 62% do total de casos.

Na amostra apresentada neste trabalho, a distribuição de pacientes de acordo com idade e sexo segue o padrão apresentado na maioria das publicações sobre câncer infanto-juvenil no país (FOSP 2008, INCA 2018) sendo mais comum, no sexo masculino e na faixa etária 0 – 4 anos.

Ao longo de cinco anos, não se observaram diferenças significativas do ponto de vista estatístico com respeito às probabilidades acumuladas de SG, entre pacientes de sexos diferentes, porém, seguindo os dados da literatura, aqueles pacientes maiores de 10 anos de idade apresentaram em cinco anos, probabilidades acumuladas de SG estatisticamente menor que aqueles pacientes menores de 10 anos de idade, especialmente na faixa etária mais comum 1 – 4 anos (SG 5 anos > 10, 69,9% vs SG 5 anos 1-4 anos, 78,6%, p 0,012).

A criticidade do paciente adolescente e adultos jovem com câncer (AYA) levou o *National Cancer Institute* (NCI) em conjunto com a Fundação *Lance Armstrong*, a financiar o *Adolescent and Young Adult Oncology Progress Review Group* (PRG) com o fim de criar padrões de atendimento para pacientes com câncer com idade entre 15 e 30 anos. Os elementos definidos como essenciais para o êxito no tratamento destes pacientes foram: detecção precoce, diagnóstico eficiente, início rápido do tratamento e aderência; profissionais da saúde capacitados e pesquisa específica que possa culminar em *guide-lines* adequados para atender estes pacientes com o máximo de êxito (ZEBRACK et al, 2010).

Totalizaram apenas sete as crianças de origem asiática (0,5%), sendo que ao longo de cinco anos, elas tiveram uma SG significativamente menor que as crianças brancas (p 0,023). Entretanto, o número é pouco expressivo para que se possibilite chegar a qualquer conclusão. Da mesma forma, não há dados na literatura que apoiem esta hipótese no caso de câncer infantil.

Os tumores mais frequentemente observados correspondem, em primeiro lugar, às Leucemia, os Linfomas vêm em seguida e, por último, os Tumores de Sistema Nervoso Central. Nota-se aqui, um padrão observado no Brasil, o que não corresponde ao padrão mundial, onde os Tumores de Sistema Nervoso Central, ocupam o segundo lugar (INCA 2018).

Pode-se destacar, que encontramos uma proporção alta de Leucemias (562; 40,7%) no total dos tumores, porém a frequência entre as Leucemias Linfóide Agudas e as Leucemias Mieloide Agudas, mantêm-se nos índices esperados (80%-20%).

Na publicação sobre Incidência de tumores pediátricos no Brasil, de Souza Reis et al. (2006), encontrou-se uma incidência de leucemias em Porto Alegre de 22,38% em 1996-1997. Porém, o número de pacientes com diagnóstico de leucemia (32) é baixo, quando comparado aos 562 deste trabalho. A publicação de Souza Reis foi realizada com base em RCBP, sendo que levou em consideração, somente o município e não o estado. Na mesma publicação encontrou-se diferenças na incidência de leucemia, que variavam entre 15,08% em Belo Horizonte e 50,00% em Palmas.

Um dado de sobrevida global que não acompanha os dados da literatura é referente às probabilidades acumuladas de SG em 5 anos das Leucemias Mieloides Agudas (71%). Este fato pode ser interpretado como erro na Classificação Internacional de Doença (CID), sendo que é possível que a maioria destas leucemias, corresponda efetivamente a casos de LLA. Lima et al. publicaram dados de SG em 5 anos, de 57% para pacientes com LMA no Hospital Joana de Gusman em Florianópolis, Santa Catarina.

Nos outros tipos de tumores, não encontramos diferenças significativas nas probabilidades acumuladas de SG, quando comparados às publicações existentes, tanto internacionais quanto brasileiras.

Os pacientes com tumores ósseos foram os que apresentaram menores probabilidades acumuladas de SG em 5 anos (48%). Os pacientes com Tumores Ósseos têm sido um desafio para o Oncologista pediátrico ao longo dos anos. O tratamento destes pacientes é complexo e requer uma estrutura hospitalar completa que inclui cirurgia ortopédica oncológica. Jaffe et al. (2009),

publica dados de SG em 5 anos de 68% para pacientes com diagnóstico de osteossarcoma e destaca SG em número consideravelmente menor para pacientes adolescentes. Já o grupo Brasileiro para Estudo de Osteossarcoma publicou dados de SG em 5 anos de 50%, sendo que pacientes metastáticos alcançaram uma SG em 5 anos de 12% (PETRILLI, 2009). Os dados sobre Sarcoma de Ewing não são diferentes, o Grupo Latino-americano de Oncologia Pediátrica (GALOP) apresentou recentemente, dados de SG em 5 anos de 31,7% para pacientes tratados em diferentes instituições do Brasil e América do Sul (VILLARROEL et al., 2019).

Por outro lado, as probabilidades acumuladas de SG em 5 anos para os casos de Linfomas Hodgkin, foi a mais alta encontrada neste trabalho (96%). Mauz-Körholz et. al, destaca que a cura do Linfoma Hodgkin atualmente alcança sobrevida global superior a 90%, como é o caso do grupo alemão (GPOH-HD) que apresentou SG de 96% e 97%, para os protocolos 95 e 2002 respectivamente. Por outro lado, o Grupo Latino-americano AHOPCA publicou dados de Sobrevida Livre de Eventos (SLE) do protocolo LH 1999 de 71% e 68% em 5 e 10 anos respectivamente (CASTELLANOS et al., 2014). Mauz-Körholz (grupo alemão), Metzger (grupo americano) e Castellanos (grupo latino-americano) destacam a importância do trabalho colaborativo global para o sucesso do tratamento do paciente com Linfoma Hodgkin. Esta premissa pode ser aplicada a todos os tumores pediátricos, visto que a incidência destes tumores é baixa (1 a 3%) e a colaboração em protocolos internacionais ou multinacionais é indispensável para atingir um número de pacientes suficiente e adequado, para responder as questões que até agora, continuam sem solução.

No que diz respeito ao município de residência do paciente, o índice de desenvolvimento humano identificado, foi predominantemente alto ou muito alto (> 0,700). Neste trabalho, foi considerado o domicílio que consta na APAC. Sabemos que, especialmente neste período (2009-2015), houve muitos pacientes que vieram de domicílios com IDH mais baixo para serem tratados em grandes centros de Porto Alegre (HCPA-SCPOA), que é um município com IDH muito alto (0,805) (ATLAS BRASIL, 2010).

De qualquer forma as probabilidades de sobrevida global em 5 anos segundo o IDH de residência do paciente, não mostraram diferença significativa entre aqueles pacientes domiciliados em municípios com IDH <0,700, 0,701-0,800 e >0,800, 73,2%, 73,6% e 74,7% respectivamente (p 0,988).

À diferença do encontrado na plataforma TabWin, 95% dos pacientes das APACs analisadas, foram tratados num serviço com habilitação para Oncologia Pediátrica, 703 num CACON e 607 num UNACON. Porém 65,7% das APACs foi assinada por médico que não possui especialização em Oncologia Pediátrica. 43,4% do total destas APACs, foram assinadas por hematologistas pediátricos (0,7%), hematologista e hemoterapeuta (32,2%) e ainda radioterapeuta (10,5%), todos profissionais habilitados para o tratamento de pacientes pediátricos com câncer segundo a Portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014.

Também temos 19,7% de oncologistas clínicos assinando APACs de crianças e adolescentes com Câncer pediátrico.

Muito se vem trabalhando no sentido de encontrar uma resposta adequada à pergunta sobre quem deveria tratar pacientes adolescentes e adultos jovens: Oncologistas Pediátricos ou Oncologistas Clínicos? Existem vários trabalhos nesta linha, principalmente em pacientes com diagnóstico de Linfoma Hodgkin e Leucemia Linfóide Aguda (JEHA, 2003; BOISSEL et al., 2003; STOCK et al., 2008; IBRAHIM et al., 2014). Todos concluem que os pacientes AYA apresentam um ganho de sobrevida global maior, quando tratados por pediatras e dentro de protocolos pediátricos, mesmo quando as toxicidades destes protocolos são maiores.

Não houve diferenças significativas do ponto de vista estatístico nas probabilidades acumuladas de SG em 5 anos entre aqueles pacientes atendidos em hospitais habilitados para Oncologia Pediátrica ou não habilitados (figura 4 A).

Este dado pode ser explicado pelo fato de que os pacientes mais complexos são encaminhados para os centros de referência, enquanto os pacientes menos complexos terminam sendo tratados em hospitais não

habilitados. Sabemos que a sobrevida global dos pacientes mais graves se vê prejudicada quando comparada com os pacientes menos graves. Isto pode justificar a probabilidade de sobrevida global em 5 anos similar para hospitais habilitados e não habilitados para oncologia pediátrica.

A mesma realidade se apresenta também, naquelas instituições onde a APAC foi assinada por um médico com e sem especialidade em Oncologia Pediátrica. (figura 4 B).

Vale destacar que é impossível assegurar que a pessoa que assinou a APAC é de fato, o mesmo médico que tratou o paciente, visto que o rodízio no momento da assinatura da APAC foi prática comum entre os médicos dos hospitais naqueles anos.

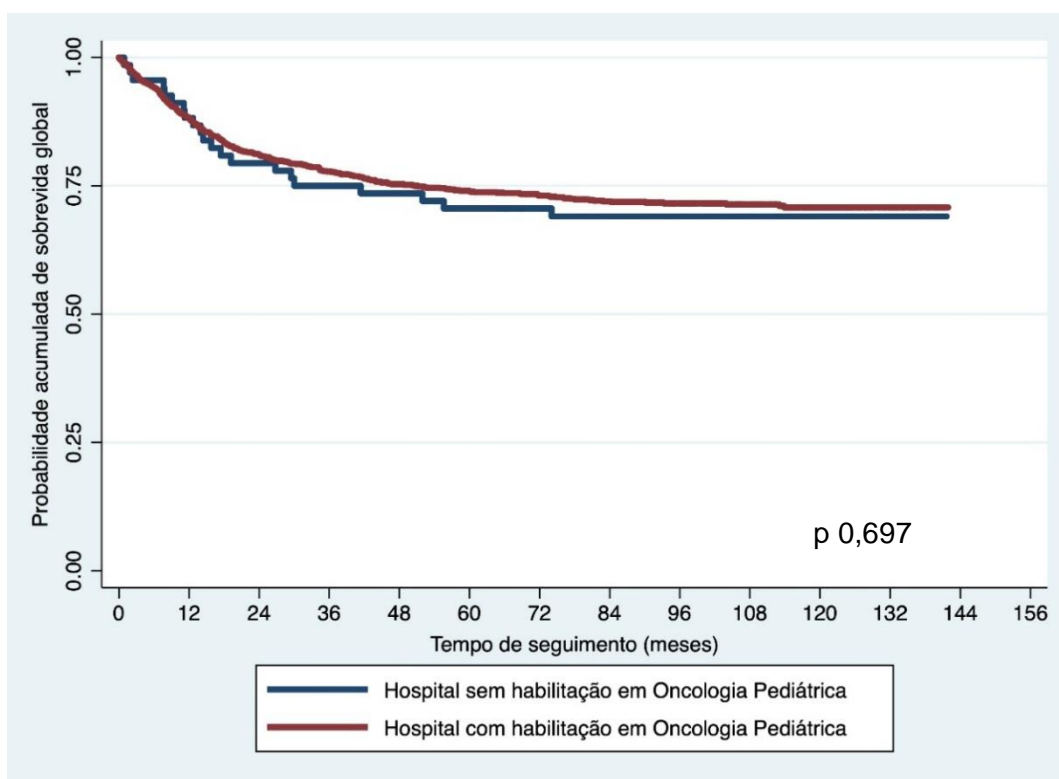


Figura 4 A. Probabilidades Acumuladas de SG em 5 anos entre pacientes atendidos em hospital com habilitação em Oncologia Pediátrica e sem habilitação.

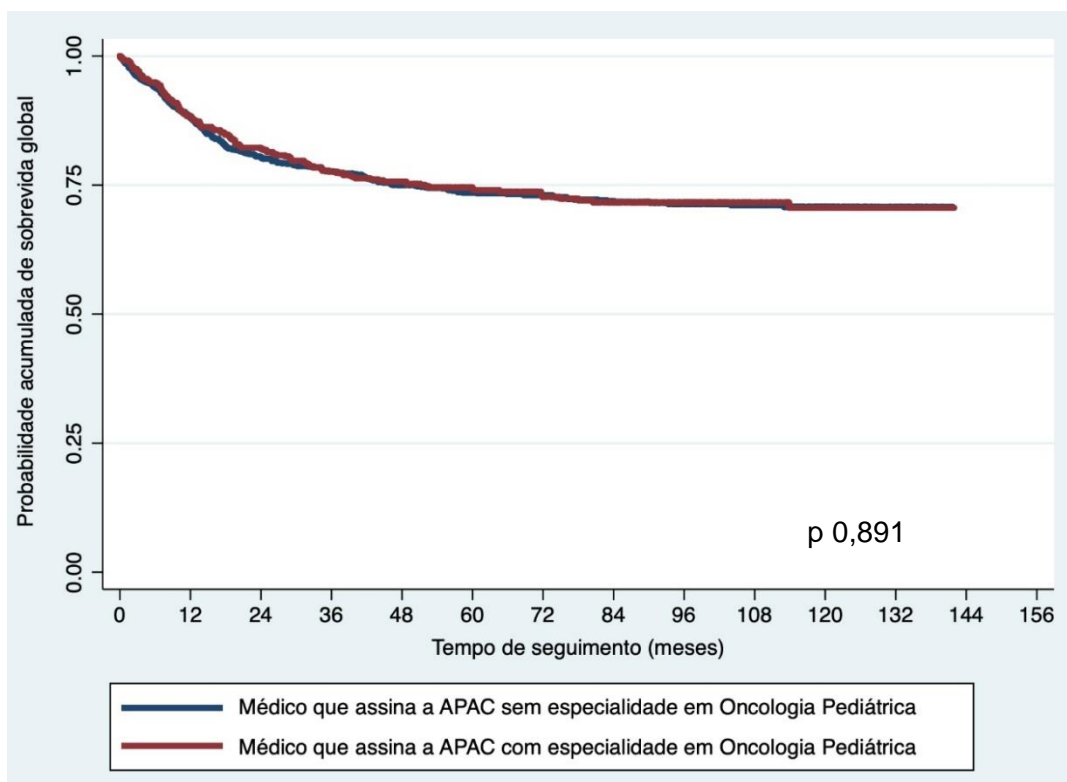


Figura 4 B. Probabilidades Acumuladas de SG em 5 anos entre pacientes com APAC assinada por oncologista pediátrico e não especialista em Oncologia Pediátrica.

Os hospitais foram classificados em 4 grupos de acordo com o volume de pacientes atendidos por ano (>60, 40-59, 15-39 e <15), lembrando que, segundo a Portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014 art. 29, um volume superior a 100 casos por ano, é adequado para garantir a qualidade do atendimento. No Rio Grande do Sul, no período da pesquisa, 11% (158) dos pacientes foram atendidos em hospitais que atendem menos de 15 pacientes ao ano. Estes pacientes apresentaram probabilidades acumuladas de SG em 5 anos de 63,2%, um valor significativamente menor (p 0,032), que os pacientes atendidos em hospitais que atendem mais de 60 pacientes ano (Figura 5 na próxima página).

Há evidências para pacientes adultos com câncer, que o tratamento em centros de referência com alto volume de pacientes leva a um melhor desfecho final dos pacientes. Este fato pode ser explicado tanto pela experiência com prática clínica (*practice makes perfect*), quanto pelo fenômeno de referência (*selective referral*). Pacientes complexos são invariavelmente encaminhados

para aqueles centros onde os médicos têm maior experiência. Estas duas premissas foram também aplicáveis para a população pediátrica como é demonstrado no *Metanálises de Knops (2013)*.

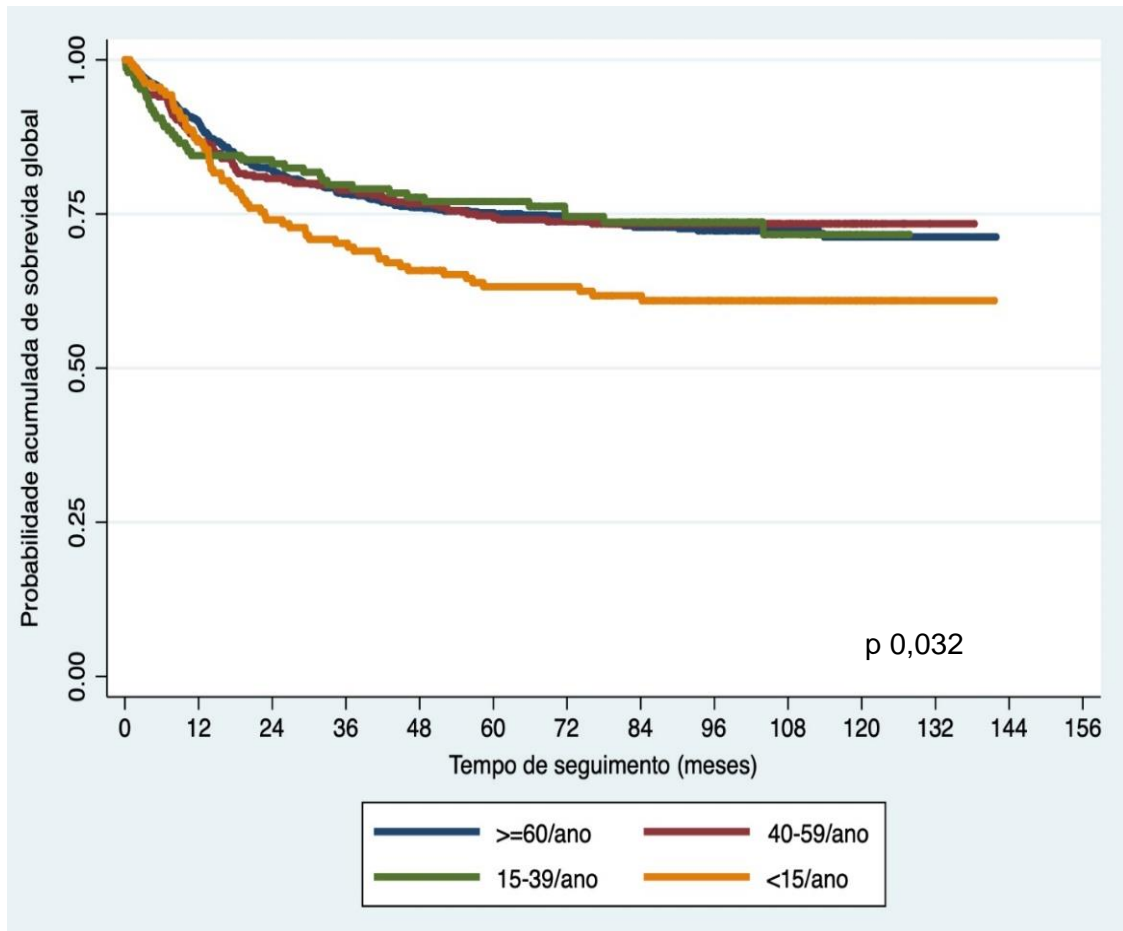


Figura 5. Probabilidades acumuladas de SG em 5 anos de acordo com volume de atendimento do hospital.

Na subanálise de Leucemia Linfóide Aguda, a distribuição dos pacientes com respeito a sexo, idade e cor segue os padrões das publicações internacionais.

Da mesma maneira que na população geral existe diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) na SG em 5 anos entre as diferentes faixas etárias, no caso dos pacientes com LLA, os extremos da vida são os mais críticos. Pacientes com menos de 1 ano de idade e aqueles com mais de 10, especialmente aqueles maiores de 15 anos, são os pacientes com menores

probabilidades acumuladas de SG em 5 anos, 25%, 68,3% e 66% respectivamente.

No caso de pacientes menores de 1 ano, a própria idade já constitui importante complexidade. Soma-se ao fato, alterações genéticas como rearranjos MLL o co-expressão de marcadores mieloides que tornam o tratamento difícil por conta da falta de resposta à quimioterapia, além dos efeitos adversos indesejáveis.

A Sobrevida Global de 651 pacientes menores de um ano de idade incluídos no protocolo Interfant 2006 foi de 58,2%. Porém, houve diferenças significativas no desfecho final entre os pacientes tratados no grupo Americano/Europeu e os pacientes tratados nos outros grupos. As probabilidades de SG em 6 anos foram de 62,1% (2,4) versus 49,7% (3,7), respectivamente (P 0,001). Esta diferença é explicada pelas diferenças na morte por indução (2,2% v 6,9%), resistência ao tratamento inductório (2,9% v 4,4%) e morte em remissão (5,4% v 10,8%) nos diferentes grupos de pacientes. Pacientes de alto risco tiveram uma SG em 6 anos de 23,8% e 14%, para o grupo Americano/Europeu e outros grupos respectivamente (PIETERS, 2019).

No outro extremo, temos os pacientes adolescentes que apresentam menor tolerância à quimioterapia. Igualmente aos pacientes menores de um ano de idade, os pacientes adolescentes apresentam altos índices de mortes relacionadas ao tratamento. Vários trabalhos já mostraram a necessidade de pacientes adolescentes com Leucemia Linfoide Aguda serem tratados dentro de protocolos pediátricos e por oncologistas pediátricos. Tanto o estudo francês liderado por Boissel, quanto o estudo Americano de Stock, encontraram diferenças significativas na SG, para um grupo de pacientes adolescentes tratados com protocolos pediátricos versus protocolos adultos.

A maioria dos pacientes foi atendida em hospitais com habilitação em oncologia pediátrica e em hospitais com volume de atendimento maior que 60 pacientes ao ano. Existe diferença na SG em 5 anos entre os pacientes atendidos em hospitais com baixo atendimento (< 15 pacientes/ano) e alto atendimento (>60 pacientes /ano), que nos chama a atenção pela diferença em

porcentagem (60% vs. 80%), porém não possuem significância estatística (p 0,109).

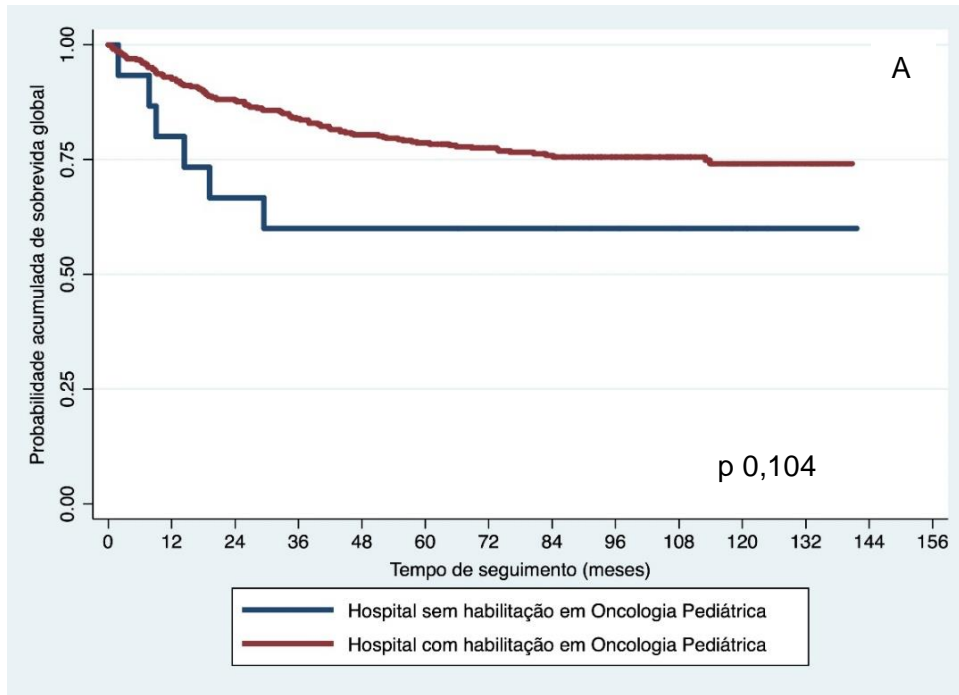


Figura 6: A. Probabilidades Acumuladas de SG em 5 anos entre pacientes com diagnóstico de LLA atendidos em hospital com habilitação em Oncologia Pediátrica e sem habilitação.

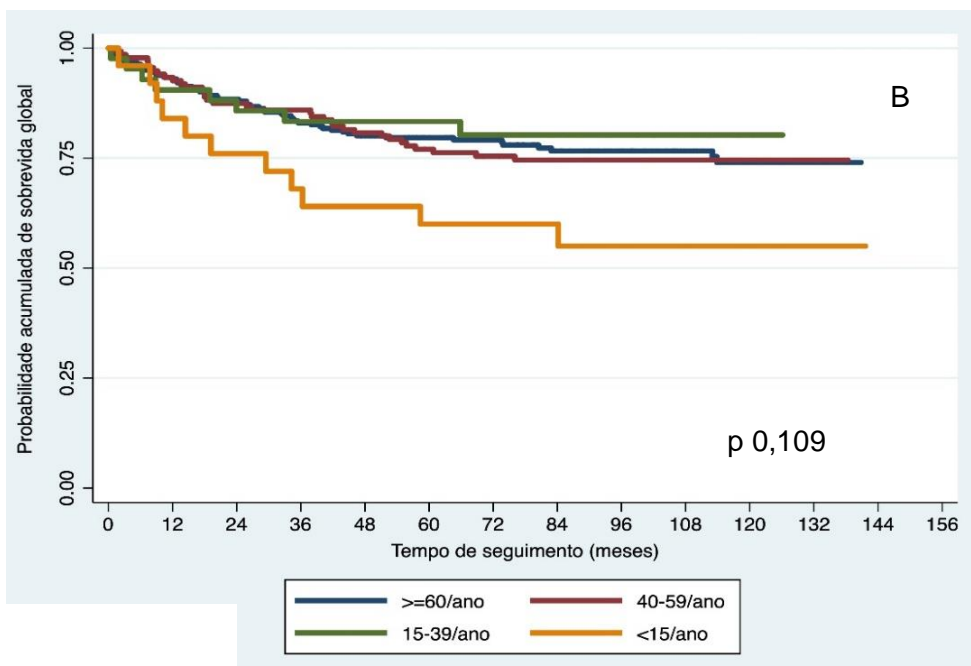


Figura 6: B. Probabilidades acumuladas de SG em 5 anos dos pacientes com LLA de acordo com volume de atendimento do hospital.

Na subanálise multivariada dos pacientes com diagnóstico de Tumores de Sistema Nervoso Central, o risco de óbito de 67% menor nos pacientes com idade maior de 15 anos, justifica-se pelo fato dos tumores de SNC em crianças, serem mais agressivos e de difícil acesso, quando comparados aos tumores de SNC em adolescentes.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer infantil é a primeira causa de morte por doença no Brasil em todas as faixas etárias e em todas as regiões exceto no Norte (MS/SVS/DASIS/CGIAE, 2018)

De 1 a 3% de todos os cânceres são diagnosticados em crianças e todos os tipos de cânceres pediátricos são reconhecidos como doenças órfãs, sendo o câncer infantil, uma doença rara (INCA, 2019).

Esta complexidade torna o câncer infantil um desafio para seu atendimento e, portanto, para sua cura.

Ainda que a SG em 5 anos, tem aumentado consideravelmente em países desenvolvidos, na América Latina, que concentra 80% de todas as crianças diagnosticadas de câncer a SG em 5 anos, não alcança 50% (GALINDO 2015).

A sobrevida no câncer pediátrico está relacionada com diversos fatores, entre aqueles relacionados ao paciente, como sexo e idade, assim como a localização, extensão e tipo de tumor. Entretanto, as questões inerentes à organização do sistema de saúde – que podem implicar em maior ou menor facilidade e oportunidade de diagnóstico, referência para tratamento, qualidade do tratamento e suporte social - também contribuem para determinar chances diferenciadas de sobrevida.

Uma revisão sistematizada demonstrou que crianças com Tumores Cerebrais, Leucemia Linfoblástica Aguda, Osteossarcoma, Sarcoma de Ewing, Transplante Alogênico de Medula Óssea, Neuroblastoma, Tumor de Wilms, Leucemia Mieloide, Meduloblastoma, Tumor Neuroectoderma Primitivo ou Glioma de Alto Grau e Rabdomyosarcoma, apresentam uma melhor sobrevida quando o tratamento é realizado em hospitais especializados. Para os demais tumores, não foram encontradas diferenças (KNOPS, 2013).

Da mesma maneira, neste trabalho encontramos uma diferença significativa na SG em 5 anos dos pacientes atendidos em hospitais do RS com alto volume de pacientes ao ano, quando comparado aqueles hospitais com atendimento menor que 60 pacientes ano.

Fica claro que os resultados são melhores quando o atendimento de pacientes com câncer infantil é realizado em centros de referência para oncologia pediátrica.

8 PERSPECTIVAS FUTURAS

Este projeto de pesquisa tem uma projeção nacional no âmbito do SUS, ele poderá ser reproduzido no nível Federal e determinar o cumprimento ou não, das leis que apoiam o melhor atendimento dos pacientes com diagnóstico de câncer infanto juvenil.

No âmbito estadual, ele abre espaço para uma rede de trabalho entre hospitais habilitados para o tratamento do câncer infantil.

REFERÊNCIAS

ADJADJ, E. et al. The risk of multiple primary breast and thyroid carcinomas: role of the radiation dose. *Cancer*, New York, v. 98, n. 6, p. 1309-1317, 2003.

ALAVANJA, M. C. R. et al. Cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Scandinavian Journal of Work, Environ and Health*, Helsinki, v. 31, p. 9-45, 2005. Supplement 1.

AMERICAN CANCER SOCIETY. *Cancer facts & figures 2015*. Atlanta, 2015. Disponível em: http://oralcancerfoundation.org/wpcontent/uploads/2016/03/Us_Cancer_Facts.pdf. Acesso em 29 nov. 2019

AMERICAN CANCER SOCIETY. *Cancer facts & figures 2017*. Atlanta, 2017a. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-rg/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>. Acesso em 29 nov. 2019

AMERICAN CANCER SOCIETY. *Non-Hodgkin Lymphoma Risk Factors*. Atlanta, 2017b. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/cancer/en/cancer/nonhodgkinlymphoma/causes-risks-prevention/risk-factors/>. Acesso em 25 nov. 2019

ANTUNES, R. *Classes sociais e a desigualdade na saúde*. CIES e-Working Papers (ISSN 1647-0893). CIES e-WORKING PAPER N.º 85/2010. Disponível em: <http://www.cies.iscte.pt/destaques/documents/CIES-WP85Antunes.pdf> Acesso em: 11. nov.2019.

ARROSSI, S. Cancer registration and information systems in Latin America. *Lancet Oncol* 2015 October;16(14):1400-1.

BALLESTEROS, O. F. M.; HEROS, F. A. Epidemiologia del cáncer de laringe en la provincia de Guadalajara. *ORL-DIPS*, Barcelona, v. 29, n. 4, p. 172-179, 2002.

BHAKTA, N. et al. The cost effectiveness of treating pediatric cancer in low-income and middle-income countries: a case-study approach using acute lymphocytic leukemia in Brazil and Burkitt lymphoma in Malawi. Disponível em: <https://adc.bmj.com/content/98/2/155.short> Acesso em 9 dez. 2019.

BLACK, R. J.; SANKARANARATANAN, R. & PARKIN, D. M.,1998. Interpretation of population-based cancer survival data. In: *Cancer Survival in Developing Countries*, IARC Scientific Publications 145. Lyon: International Agency for Research on Cancer.

BOISSEL N Should Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia be Treated as Old Children or Young Adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 Trials JCO, Vol 21, No 5 (March 1), 2003: pp 774-780

BOUVARD, V. et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. The Lancet Oncology, London, v. 16, n. 16, p. 1599-1600, 2015.

BRASIL, Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa201_22111.pdf Acesso em 11/12/2019

CANADIAN CANCER SOCIETY. Canadian cancer statistics 2015. Toronto, 2015.

CAPOCACCIA, R. et al. Childhood cancer survival trends in Europe: a EURO CARE Working Group study. J Clin Oncol .2005 Jun 1;23(16):3742-51.

CASTELLANOS, P. L. Perfis de mortalidade, nível de desenvolvimento e iniquidades sociais na região da Américas. In: Barata RB, organizadora. Equidade e saúde: contribuições da epidemiologia. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz/ABRASCO; 1997. p.137-60.

CASTELLANOS ME et. al Chemotherapy Only Therapeutic Approach to Pediatric Hodgkin Lymphoma: AHOPCA LH 1999. Pediatr Blood Cancer 2014; 61:997–1002

CAVICCHIOLI, A. C.; MENOSSI, M. J; LIMA, R. A. G. Câncer infantil: o itinerário diagnóstico. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0104-11692007000500022&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 10 nov. 2019

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (Estados Unidos da América). Lymphoma. Atlanta, 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/cancer/lymphoma/index.htm>. Acesso em 21 nov. 2019

CHAIEB, J. A, CASTELLAARIN, C. Associação tabagismo alcoolismo: introdução às grandes dependências humanas. Rev Saúde Pública 1998; 32:246-54.

CHAN, J. M.; STAMPFER, M. J.; GIOVANNUCCI, E. L. What causes prostate cancer? A brief summary of the epidemiology. Seminars in cancer biology, London, v. 8, n. 4, p. 263-273, 1998.

CHANG, W. K. et al. Association between Helicobacter pylori infection and the risk of gastric cancer in the Korean population: prospective case-controlled study. Journal of gastroenterology, Tokyo, v. 36, n. 12, p. 816-822, 2001.

CLAPP, R. W. Mortality among US employees of a large computer manufacturing company: 1969-2001. Environmental Health, London, 2006;5:30.

DAHER, G. S. A.; PEREIRA, G. A.; OLIVEIRA, A. C. D. Características epidemiológicas de casos de câncer de boca registrados em hospital de Uberaba no período 1999-2003: um alerta para a necessidade de diagnóstico precoce. Revista Brasileira de Epidemiologia, São Paulo, v. 11, n. 4, p. 584-596, 2008.

DANG-TAN T., Franco EL. Diagnosis delays in childhood cancer. Wiley InterScience. Cancer. 2007;10(4):703-13.

DANG-TAN T., Franco EL. Diagnosis Delays in Childhood Cancer: a review. Cancer. 2007;110(4):703-13.

DATASUS. SIM Sistema de Informações de Mortalidade. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/eventos-v/sim-sistema-de-informacoes-de-mortalidade> Acesso em: 10 dez 2019.

de SOUZA REIS R, de OLIVEIRA SANTOS M e SANTOS THULER LC. Incidência de tumores pediátricos no Brasil. Revista Brasileira de Cancerologia 2007; 53(1): 5-15

DIACONU, S. et al. Helicobacter pylori infection: old and new. Journal of Medicine and Life, Bucharest, v. 10, n. 2, p. 112-117, 2017.

DOMPER; ARNAL, M. J. D.; FERRÁNDEZ ARENAS, A.; LANAS ARBELOA, A. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. World Journal of Gastroenterology, Beijing, v. 21, n. 26, p. 7933-7943, 2015.

FEDIRKO, V. et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. Annals of Oncology, Dordrecht, v. 22, n. 9, p. 1958- 1972, 2011.

FELDT-RASMUSSEN, U. Iodine and cancer. Thyroid, New York, v. 11, n. 5, p. 483-486, 2001.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International Journal of Cancer, Genève, v. 136, n. 5, p. 359-386, 2015.

FERMO, V. C. et al. O diagnóstico precoce do câncer infantojuvenil: o caminho percorrido pelas famílias. Escola Anna Nery Revista de Enfermagem 18(1) Jan-Mar 2014

FIGUERO-RUIZ, E. et al. Effects of the consumption of alcohol in the oral cavity: relationship with oral cancer. Medicina oral, Madrid, v. 9, n. 1, p.14-23, 2004.

FREIRE, M. N. D.; RIBEIRO, A. V. G.; TORRES, L. A.; PINHEIRO, A. I. N.; BACALHAU, A. F. B. M. A importância do diagnóstico precoce no câncer infantojuvenil Id on Line Rev. Mult. Psic. V.13, N. 46 p. 44-45, 2019

GIRIANELLI, V. R.; GAMARRA, C. J.; AZEVEDO E SILVA, G. Disparities in cervical and breast cancer mortality in Brazil. Rev Saude Publica, v. 48, n. 3, p. 459-67, 2014.

GOMES, B.; ALCANTARA, L. Dos Sintomas ao Tratamento: considerações sobre o Itinerário terapêutico no câncer infantojuvenil. Revista de serviço social. Unigranrio Vol. 1, N.2 (2018).

GRABOIS, M.F. O acesso a assistência oncológica infantil no Brasil. Ensp. Fiocruz. 2011. Disponível em: <https://bvssp.icict.fiocruz.br/lildbi/docsonline/get.php?id=2617>. Acesso em: 3 dez. 2019.

GRUEN RL, PITT V, GREEN S, PARKHILL A, CAMPBELL D, JOLLEY D. The effect of provider case volume on cancer mortality: systematic review and meta-analysis. CA Cancer J Clin. 2009 May-Jun;59(3):192-211.

GUERRA, M. R. G.; GALLO, C. V. M.; MENDONÇA, G. A. S. M. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. Revista Brasileira de Cancerologia 2005; 51(3): 227-234 227

HARRISS, D. J. et al. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (2): a systematic review and meta-analysis of associations with leisure-time physical activity. Colorectal disease, Oxford, v. 11, n. 7, p. 689-701, 2009.

HOLLOWELL, J. G. et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Springfield, v. 87, n. 2, p. 489-499, 2002.

HOWARD, S. C. et al. Improving outcomes for children with cancer in low-income countries in Latin America: A report on the recent meetings of the Monza International School of Pediatric Hematology/Oncology (MISPHO)-Part I. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pbc.21003>. Acesso em 07 dez. 2019

HOWLADER, N. et al. (Ed.). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014. Bethesda: National Cancer Institute, 2017. Disponível em: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/. Acesso em 03 dez. 2019

IBRAHIM A, ALI A and MOHAMMED MM. Treated by Pediatrics versus Adults Protocols Advances in Hematology Volume 2014, Article ID 697675

INCA. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Particularidades do câncer infantil. Rio de Janeiro; 2007 [citado 2010 dez. 05]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=343 Acesso em 17/11/2019

INCA. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Câncer da criança e

adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro. INCA, 2008. Disponível em: http://www.inca.gov.br/tumores_infantis/pdf/livro_tumores_infantis_0904.pdf. Acesso em: 3 dez. 2019.

INCA. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva [Homepage da internet]. Rio de Janeiro (Brasil). Fechado o cerco contra o câncer infantil. 2012. Disponível em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/352634004eb692d7879c97f11fae00ee/edUCAÇÃO.pdf?MOD=AJPERES> Acesso em: 16 nov de 2019.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Monitoramento das ações de controle do câncer de pele. Informativo Detecção Precoce, ano 7, n. 3, 2016c. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/informativo_deteccao_precoce_03_2016.pdf. Acesso em 03 dez. 2019

INCA. Ministério da Saúde alerta responsáveis e profissionais de saúde para o câncer em crianças. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/noticias/ministerio-da-saude-alerta-responsaveis-e-profissionais-de-saude-para-o-cancer-em-criancas> Acesso em 12 de dez 2019.

INCA. Sobrevida de pacientes infantojuvenis com câncer é de 64% no Brasil. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/en/node/297> Dados de 2016. Acesso em 12 dez 2019.

_____. Diretrizes para a vigilância do câncer relacionado ao trabalho. Rio de Janeiro, 2012.

INCA. Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade. Rio de Janeiro, 2017a. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/wcm/incidencia/2017> Acesso em 03 dez. 2019

INCA. Tipos de câncer. Rio de Janeiro, 2017b. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home>. Acesso em 03 dez. 2019

INSTITUTO RONALD MCDONALD, O Diagnóstico Precoce do Câncer Infantojuvenil e a Atenção Básica Estratégias e Desafios para aumentar as chances de cura, terceira edição, 2019

JEHA S Who should be treating adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukaemia? European Journal of Cancer 39 (2003) 2579–2583

JENSEN OM et al. Organizadores. Registro de câncer: princípios e métodos. IARC - Publicação Científica no 95. Rio de Janeiro.

JUNIOR PTM. Diagnóstico das leucemias agudas na infância: "Sempre alerta!" [editorial]. *Pediatria (São Paulo)*. 2008;30(2):86-7.

PIETERS et al Outcome of Infants Younger Than 1 Year With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With the Interfant-06 Protocol: Results From an International Phase III Randomized Study. *J Clin Oncol*. 2019 Sep 1;37(25):2246-2256

KAWACHI, I.; KROENKE, C. Socioeconomic disparities in cancer incidence and mortality. New York: Oxford University Press, p. 174-188, 2006.

KNOPS, E. C. et al. The volume effect in pediatric oncology: a systematic review. *Annals of Oncology*24: 1749–1753, 2013

KOGEVINAS, M.; PORTA, M. Socioeconomic differences in cancer survival: a review of the evidence. In: KOGEVINAS, M. et al. *Social inequalities and cancer*. Lyon: IARC Scientific Publications, 1997. p. 177-184.

LA VECCHIA C. et al. Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncol* 1997; 33:302-12.

LEE, W. J. et al. Agricultural pesticide use and risk of glioma in Nebraska, United States. *Occupational and Environmental Medicine*, London, v. 62, n. 11, p. 786-792, 2005.

LIMA, B.C. O itinerário terapêutico da família da criança com câncer: Contribuições da Enfermagem. Niterói, 72f. 2016. Disponível em: <http://www.repositorio.uff.br/jspui/bitstream/1/2381/1/Bruna%20da%20Concei%c3%a7%c3%a3o%20de%20Lima.pdf>. Acesso em: 3 dez. 2019.

LIMA, K. Y. N. et al. Atuação das equipes da atenção primária na identificação precoce do câncer infantojuvenil. *R. pesq.: cuid. fundam. online* 2012. jul./set. 4(3):2692-01

LIMA, M. C., *Pediatr. (Rio J.)* vol.92 no.3 Porto Alegre May./June 2016

LYNGE, E. et al. Desigualdades sociales y cáncer. In: _____. *Prevención del cáncer: estratégias basadas en la evidencia*. Ginebra: UICC, Unión Internacional Contra el Cáncer. 2006. p. 29-47.

MACK, W. J. et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. *Cancer Causes and Control*, Oxford, v. 14, n. 8, p. 773-785, 2003.

MALKIN D. Cancer of childhood. In: DEVITA VT Jr; HELLMAN S; ROSENBERG SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 5th ed. New York: Lippincott-Raven; 1997:2083-2091.

MAUZ-KÖRHOLZ C, METZGER ML, KELLY KM, SCHWARTZ CL, CASTELLANOS ME, DIECKMANN K, KLUGE R, and KÖRHOLZ D. Pediatric Hodgkin Lymphoma J Clin Oncol 33:2975-2985

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde Integração de informações dos registros de câncer brasileiros. Rev Saúde Pública 2007;41(5):865-68. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v41n5/cancer.pdf>. Acesso em 03 dez. 2019

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria n. 2.439/GM de 8 de dezembro de 2005. Institui a Política Nacional de Atenção Oncológica. 2005.

MUTTI CF, Padoin SMM, Paula CC, Souza IEO, Terra MG, Quintana AM. Cuidado de enfermagem à criança que tem doença oncológica avançada: ser-com no cotidiano assistencial. Ciênc Cuid Saúde. 2012.

MUTTI, C. F; PAULA, C. C; SOUTO, M. D. Assistência à saúde da criança com câncer na produção científica brasileira. Rev Bras Cancerol. 2010; 56(1):71-83

NAKANDI, H. et al. Knowledge, attitudes and practices of Ugandan men regarding prostate cancer. African Journal of Urology, Cairo, v. 19, n. 4, p. 165-170, 2013.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (Estados Unidos da América). Lymphoma: patient version. Bethesda, [20--b]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/>. Acesso em 07 dez. 2019

NICHOLS, L.; SORAHAN, T. Cancer incidence and cancer mortality in a cohort of UK semiconductor workers, 1970-2002. Occupational Medicine, London, v. 55, n. 8, p. 625- 630, 2005.

OHGAKI, H. Epidemiology of brain tumors. In: VERMA, M. (Ed.). Cancer epidemiology: modifiable factors. New York: Humana Press, 2009. v. 472. p. 323-342.

OLIVEIRA, L. R.; RIBEIRO-SILVA, A.; ZUCOLOTO, S. Perfil da incidência e da sobrevida de pacientes com carcinoma epidermóide oral em uma população brasileira. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, Rio de Janeiro, v. 42, n. 5, p. 385-392, 2006.

OTTAVIANI G, JAFFE N. The Epidemiology of Osteosarcoma. Cancer Treat Res. 2009; 152:3-13.

PAIVA, M. P. F. Estudo do tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento de crianças com câncer em um centro de referência da Paraíba. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/15034> Acesso em 15 de Nov. de 2019

PAIXÃO, T. M. FARIAS, S. N. P. de F., ROSAS, A. M. M. T. F. R., COROPES, V. B. A. S. Detecção precoce e abordagem do câncer infantil na atenção primária. Rev enferm UFPE on line., Recife, 12(5):1437-43, maio., 2018

PARKIN DM, STILLER CA, DRAPER GJ, BIEBER CA. The international incidence of childhood cancer. Int J Cancer. 1988 Oct 15;42(4):511-20.

PETRILLI S et al. Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: Prognostic Factors and Impact on Survival. JCO Vol 24 Number 7 March 1 2006

PUI et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. JCO volume 33 number 27 September 20, 2015

REZENDE, C. P. et al. Mudança do paradigma da saúde bucal em pacientes com câncer de boca e orofaringe. Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, São Paulo, v. 36, n. 1, p. 19-22, 2007.

RIBEIRO, A. A.; NARDOCCI, A. C. Desigualdades socioeconômicas na incidência e mortalidade por câncer: revisão de estudos ecológicos, 1998-2008. Saúde Soc. São Paulo, v.22, n.3, p.878-891, 2013.

ROCHA, J. M. Serviços Públicos de Cuidados Paliativos no Brasil: a realidade das UNACON e CACON. Universidade do Porto. Faculdade de Medicina. Porto, Portugal, 2018

RODRIGUES, K. E.; CAMARGO, B. Diagnóstico precoce do câncer infantil: responsabilidade de todos. Revista Associação Médica Brasileira, v. 49, n. 1, p. 29- 34, 2003.

RODRIGUEZ-GALINDO, C. et al. Toward the Cure of All Children with Cancer Through Collaborative Efforts: Pediatric Oncology as a Global Challenge. J Clin Oncol 2015 September 20;33(27):3065-73.

RON, E.; SCHNEIDER, A. B. Thyroid cancer. In: SCHOTTENFELD, D.; FRAUMERI, J. F. (Ed.). Cancer epidemiology and prevention. 3. ed. New York: Oxford University Press, 2006. p. 975-94.

SHIELS, M. S. et al. The Epidemic of Non-Hodgkin Lymphoma in the United States: Disentangling the Effect of HIV, 1992-2009. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, Philadelphia, v. 22, n. 6, p. 1069-1078, 2013.

SIOP – INTERNACIONAL SOCIETY OF PAEDIATRIC ONCOLOGY (2019). My child matters. Disponível em: <https://siop-online.org/project/mychildmatters/>

SisBasepop: Sistema de Registro de Câncer de Base Populacional [programa de computador] versão 5.3. Rio de Janeiro: INCA; 2003.

SMOLENTZOV, V. M. N. Topografia da desigualdade social e da saúde. Econ. Pesquisa. Araçatuba, v.8, n.8, p.54-73, ago.2006.

STELIAROVA-FOUCHER, E.; et al. Incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204517301869> Acesso em: 9 dez 2019.

STEWART, B. W.; WILD, C. P. (Ed.). World Cancer Report: 2014. Lyon: IARC, 2014.

STRASSER-WEIPPL, K. et al. Progress and remaining challenges for cancer control in Latin America and the Caribbean. Lancet Oncol 2015 October;16(14):1405-38.

STOCK W What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies Blood, 1 September 2008 Volume 112, Number 5

SULLIVAN , R. et al. New policies to address the global burden of childhood cancers Volume 14, Issue 3, March 2013, The Lancet Oncology Volume 14, Issue 3, March 2013

SZWARCWALD, C. L.; LEAL, M. C.; GOUVEIA, G. C.; SOUZA, W. V. Desigualdades socioeconômicas em saúde no Brasil: resultados da Pesquisa Mundial de Saúde, 2003. Rev. Bras. Saúde Matern. Infant., Recife, 5 (Supl 1): S11-S22, dez., 2005

VILLARROEL et. al. Multicentric Study of Interval-Compressed Multiagent and Metronomic Chemotherapy for Patients with Ewing Sarcoma: Results of the Latin American Pediatric Oncology Group Trial for Metronomic Chemotherapy. Pediatr Blood Cancer. 2019 Dec;66 Suppl 4: e27989

WALTER, V. Smoking and survival of colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. Annals of Oncology, Dordrecht, v. 25, n. 8, p. 1517-1525, 2014.

WORLD CANCER RESEARCH FOUNDATION; AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. Pancreatic Cancer 2012 report: food, nutrition, physical activity, and the prevention of colorectal cancer. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 2012. (Continuous Update Project CUP). Disponível em: <http://www.wcrf.org/sites/default/files/Pancreatic-Cancer-2012-Report.pdf>. Acesso em 07 dez. 2019

ZEBRACK B, MATHEWS-BRADSHAW B, SIEGEL S; LIVESTRONG Young Adult Alliance. Quality cancer care for adolescents and young adults: a position statement. J Clin Oncol. 2010 Nov 10;28(32):4862-7.

ZIMMERMANN, M. B.; KÄHRLE, J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. Thyroid, New York, v. 12, n. 10, p. 867-878, 2002.

9 ARTIGO

THE EFFECT OF HOSPITAL VOLUME ON OVERALL SURVIVAL OF CHILDREN WITH CANCER IN SOUTHERN BRAZIL

ARANCIBIA AM¹; RIBEIRO KCB²; de FARIAS CB^{1,3,4}; BRUNETTO AL³; ROESLER R^{1,4}; GREGIANIN LJ^{1,3,5}

- 1- Cancer and Neurobiology Laboratory, Experimental Research Center, Clinical Hospital (CPE-HCPA), Federal University of Rio Grande Do Sul, Porto Alegre, Brazil;
- 2- Departament of Social Medicine – Santa Casa de São Paulo Medical School (FCMSCSP), Sao Paulo, Brazil
- 3- Children’s Cancer Institute, Porto Alegre, Brazil
- 4- Department of Pharmacology, Institute for Basic Health Sciences, Federal University of Rio Grande Do Sul, Porto Alegre, Brazil;
- 5- Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Porto Alegre, RS, Brazil

Alejandro Mauricio Arancibia MD
Rua Palacete das Águias, 682
São Paulo, SP
04635023
Brasil
+55(11)99899-8998

Abbreviation list

ALL	acute lymphoblastic leukemia
APACs	High Complexity / Cost Ambulatory Procedures Authorizations
AYA	Adolescents and Young Adults
AYAO	Adolescent and Young Adult Oncology Progress Review Group
CACON	High Complexity Oncology Care Centers
EFS	Events Free Survival
GALOP	Latin American Group of Pediatric Oncology
GPOH-HD	German group
HDI	Human development index
HIC	High-income countries
ICD	International Classification of Diseases
INCA	Instituto Nacional do Câncer (Cancer National Institute)
LMIC	Low-and-middle-income countries
MICs	Middle-income countries
AML	acute myeloid leukemia
NHL	Non-Hodgkin lymphoma
OS	Overall Survival
SIM	Mortality Information System
SUS	Sistema Único de Saúde (Public Health Insurance System of Brazil)
UNACON	High Complexity Care Units

Keywords: Child Cancer Survival. Global Child Cancer Survival. Hospital Care Volume. Sistema Único de Saúde (SUS)

ABSTRACT

Purpose:

The purpose of this study is to identify factors related to Overall Survival (OS) in patients treated in Rio Grande do Sul (RS), Brazil.

Patients and Methods:

We performed a retrospective review of 1,378 cancer patients aged 0 to 19 years, diagnosed between August 1, 2009 and December 31, 2015 in RS treated by the *Sistema Único de Saúde* (SUS).

Results:

Most children and adolescents were male (56.9%). Only 398 (28.9%) of the cases were younger than 1 year or 15 and older. 1,045 (75.8%) children were white. The most common cancers were acute leukemias (40.7%), followed by lymphomas (15.9%) and central nervous system tumors (8.8%).

Ninety-five (95) % of the patients were treated at a paediatric oncology-enabled centers. The cumulative probability of surviving at 5 years for all patients was 73.8 % (95% CI 71.4-76.0). The cumulative probability of surviving at 5 years was significantly higher for patients under 4 years of age ($p = 0.012$). Patients treated in institutions with a paediatric oncology volume less than 15 patients a year had 41 % more risk of death than patients treated in institutions with volume greater than 60 patients a year ($p=0.029$).

Conclusion:

Childhood cancer is rare and the leading cause of death from disease in Brazil in all age groups. This complexity makes childhood cancer a challenge for its care and therefore, for its cure. In this study, we reinforce the statement that these complex patients need to be treated in high volume hospitals.

INTRODUCTION

Childhood cancer (0-19 years) is rare when compared to cancer in adults. About 1% to 3% of all cancers worldwide occur in the paediatric age group¹. The incidence ranges from 30 to 300 new cases per million. In Brazil the estimated incidence rate is 154/million².

The overall survival rate for all childhood cancers has improved significantly over the past 30 years. The cure of childhood cancer now exceeds 80 % of cases in countries such as the United States³. These rates are lower in low-and-middle-income countries (LMIC)⁴. In Brazil, the estimated survival rate for childhood cancer is 64%. The rates are higher in the South (75%) and Southeast (70%) than in the Midwest (65%), Northeast (60%) and North (50%)⁵.

There is a noticeable difference in the treatment of patients between *Sistema Único de Saúde (SUS)* which is the public universal Brazilian health care system and private health insurance providers in Brazil. Unfortunately, in low middle-income countries (LMIC), new drugs and technologies are limited to private centers, restricting its access to many patients.

Hospitals do submit a High Complexity / Cost Ambulatory Procedures Authorizations (APACs) to SUS in order to receive payment for the services they provide. These APACs contain all patients' disease, treatment, physicians and hospital information. The APACs must be renewed every 3 months. Each patient generates around 8.4 APACs per treatment.

The treatment of paediatric patients with cancer in a referral center and within well-established protocols directly influences patient survival^{6,7}.

PURPOSE

Knowing where these patients are treated is critical to reinforcing the importance of compliance with established laws and allowing better survival outcomes for all patients treated in reference institutions.

Thus, the main goal of this study was to characterize the place of treatment of children (0 - 19 years) with cancer treated by SUS in Rio Grande do Sul. Also, whether they were treated in a hospital with habilitation in paediatric oncology or not.

MATERIALS AND METHODS

All patients younger than 20 years of age, with diagnosis of cancer, living in Rio Grande do Sul – Brazil, treated or that had already completed their treatment by SUS between August 1st, 2009 and December 31st, 2015, were eligible for the study.

All patients diagnosed with cancer who did not undergo chemotherapy by SUS were excluded.

The data was collected from APACs with the following codes 0304070017 - Child and Adolescent Cancer Chemotherapy - 1st line and 0304070050 - High Dose Chemotherapy for Osteosarcoma in Childhood and Adolescence. The information gathered was: patient names, Security Number (CNS), date of birth, mother's name, diagnosis, date of diagnosis,

International Classification of Diseases (ICD), date of treatment initiation, date of treatment end, date of relapse, and date of death.

The information was transferred to a database through a software created specifically for this purpose.

Information from APACs was cross-linked to avoid duplication of individuals. Patients' ages were calculated based on date of birth and date of diagnosis. If the date of diagnosis was not indicated, the date of start of treatment or date of first APAC was used in that order.

The International Classification of Diseases (ICD) selected for each patient was the most representative in defining the disease.

APAC information was also cross-referenced with death dates obtained from the Mortality Information System (SIM).

The 5-year overall survival probability was calculated based on the date of death and the date last report from SIM (07-05-2019).

Hospitals were classified into 4 groups, according to the volume of patients treated per year (>60, 40-59, 15-39 and <15).

The study was conducted according to Resolution Nº. 466/12 of the National Health Council, following the bioethical precepts, which determine the omission of the patient's name and any other information that may identify them and that could in any way compromise their physical, mental and (or) social.

The software Stata version 16.0 was used for statistical analysis. The Kaplan – Meier method was used to estimate overall survival. The Cox regression model was applied to estimate the hazard ratio, and for multivariate analysis.

This Study was submitted and approved by the Ethics Committee of the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* and Health Secretary of Rio Grande do Sul and Porto Alegre according to resolution 196/1996 of the National Health Council (BRASIL 1996).

RESULTS

A total of 1378 patients diagnosed with childhood cancer under the age of 19, between August 1st, 2009 and December 31st, 2015 (6.34 years), in Rio Grande do Sul (RS) were analyzed.

The patient characteristics are described in Table 1. Most children and adolescents were male (56.9%). Only 81 (5.9%) of the cases were younger than one year of age and 317 (23%) older than or equal to 15.

One thousand forty-five (75.8%) children were white. The color was not specified in 16.6% of the total. 1171 patients (80%) lived in a county with a human development index (HDI) higher than 0.700.

The most common cancers were acute leukemias (40.7%), followed by lymphomas (15.9%) and central nervous system tumors (8.8%).

All 1,310 patients (95%) were treated at paediatric oncology-enabled centers, High Complexity Oncology Care Centers (CACON) with paediatric oncology habilitation (703; 51.0%) and High Complexity Care Units (UNACON) with paediatric oncology habilitation (607; 44.1%). 905 APACs (65.7%) were signed by physicians with no paediatric oncology certification. Physicians signing APACs were generalist 1 (0.1%), obstetrics and gynecologist 1 (0.1%), paediatric hematologist 10 (0.7%), hematologist and hemotherapist (32.2%), clinical oncologist 272 (19.7%) and radiotherapist 144 (10.5 %). Amount 992 patients (71%) were alive at the cut-off date (07/05/2019).

A total of 675 patients (49%) were treated at institutions with a paediatric oncology patient volume lower than 60 patients a year (Table 1).

The cumulative probability of surviving at 5 years for all patients was 73.8% (95% CI 71.4-76.0) (Fig 1), 74.5% (95% CI 70,8-77,8) for female patients and 73.2% (95% CI 70,0-76,2) for male patients. However, the cumulative probability of surviving at 5 years was significantly higher for patients under four years of age [<1 year 77.8% (95% CI 67.1-85.4), 1 - 4 years 78.6% (95% CI 73.9 - 82 , 5)], compared to other ages [5-9 years 75.1% (95% CI 70.0-79.5), 10-14 69.9% (95% CI 64.5-74.7) and 15-19 69, 9 95% CI (64.5-74.6)] ($p = 0.012$).

In the multivariate analysis, children and adolescents aged 10-14 and 15-19 presented 59% and 48% higher chance of death when compared with children between 1-4 years of age (Table 2). In the same multivariate analysis, Asians were 3 times more likely to die than white patients. However, it is a very low number of patients.

Patients treated in institutions with a paediatric oncology patient volume less than 15 patients have 41% higher risk of death than patients treated in institutions with paediatric oncology patient assistance volume greater than 60 patients [1.41 (1.03-1.92); $p=0.029$] (Table 2).

Central nervous system tumors presented 135% higher risk of death when compared to hematological tumors [2.35 (1.69-3.27); $p<0.01$] (Table 2).

In the sub analysis of acute lymphoblastic leukemia (ALL), most children and adolescents were male (75.4%). Only 8 patients were under one year of age, and 2/3 of the patients were aged between 1 – 9 years of age (Table 3). Patients < 1 year old, 10-14 years old and 15-19 years old, presented a significantly higher risk of death when compared to the age group of 1-4 years old (Table 3).

There is a difference of percentage in the accumulated probability of overall survival, after 5 years among patients diagnosed with ALL, who were treated in hospitals enabled in paediatric oncology (78.6%) when compared to those patients treated in hospitals without habilitation for paediatric oncology (60%) ($p 0.104$).

In the multivariate analysis of patients diagnosed with central nervous system tumors, we found patients older than 15 years, had a death risk of 67% lower than patients aged 1-4 years.

DISCUSSION

According to the 2010 census, Brazil's population in 2015 was estimated in 196.8 million. Of these, 59.04 million correspond to children and adolescents between 0 and 19 years of age. The estimated population of Rio Grande do Sul in the same period was 10,248,453. Approximately 30% of this total are children and adolescents between 0 and 19 years of age, totalizing 3,074,536⁸.

The estimated number of childhood cancer cases in Brazil is 154 per million. This means that approximately 12,600 new cancer cases were expected in children and adolescents between 0 and 19 years of age in 2015 for Brazil and 519 new cases of cancer in Rio Grande do Sul in the same period. Approximately 27% (140) of these patients correspond to Private Health Insurance care⁹.

According to INCA, we can consider that approximately 379 children diagnosed of cancer, are treated by SUS each year in Rio Grande do Sul. In this study, we identified APACs with sufficiently reliable data quality for 1378 patients over a period of 6.34 years, which is equivalent to approximately 217 patients/year, 60% of all cases.

The distribution of patients according to age and gender, follows the pattern presented in most publications on childhood cancer, being more common, in males and aged 0 - 4 years.

There was no statistically significant accumulated probability of overall survival, after 5 years among patients according to sex, but following other publications, patients over 10 years of age had an OS statistically lower than those patients under 10 years of age (p 0.012).

Adolescents and young adult patients (AYA) are complex and need special treatment. The Adolescent and Young Adult Oncology Progress Review Group (AYAO) created standards of care for cancer patients aged between 15 and 30 years. The elements defined as essential for successful treatment of these patients were: early detection, efficient diagnosis, rapid initiation of treatment and adherence; trained health professionals and specific research that might lead to achieve appropriate guidelines to assist these patients with maximum success¹⁰.

The most frequently observed tumors correspond to leukemias, lymphomas and central nervous system tumors. This the Brazilian pattern, while it does not necessarily correspond to the world standard, where central nervous system tumors occupy the second place.

We found a high proportion of leukemias (562; 40.7%), however the frequency between acute lymphoid leukemias and acute myeloid leukemias, remain at the expected indices (80%-20%).

Souza Reis published an incidence of leukemias in Porto Alegre of 22.38% in 1996-1997. However, the number of patients diagnosed with leukemia (32) is low, when compared to 562 of this study. This work was carried out based on Population-based cancer registries and

considered only the county and not the state. In the same publication, there were differences in the incidence of leukemias, which varied between 15.08% in Belo Horizonte and 50.00% in Palmas¹¹.

The 5-year accumulated OS probabilities of acute myeloid leukemia is 71%, which is surprisingly high and does not follow the literature. This can be interpreted as an error in the International Classification of Disease (ICD), and it is possible that most of these leukemias correspond to cases of ALL. In Brazil, Lima, M et Col. Published a 5-year OS data of 57% for AML patients at Joana de Gusmão Hospital in SC¹².

In other types of tumors, we did not find significant differences in the accumulated probabilities of OS, when compared to existing international and Brazilian publications.

Patients with bone tumors had the lowest accumulated probabilities of OS in 5 years (48%), while these specific patients have been a challenge for paediatric Oncologist over the years. The treatment of the bone tumor patients is complex and requires a complete hospital structure that includes oncological orthopedic surgery. The Brazilian Osteosarcoma Study Group published OS data in 5 years of 50%, and metastatic patients achieved an OS in 5 years of 12%¹². Data on Ewing Sarcoma are not different. The Latin American Group of Pediatric Oncology (GALOP) recently presented data which report OS rates in 5 years of 31.7% for patients that have been treated in different institutions in South America¹³.

On the other hand, the accumulated OS probabilities in 5 years for cases of Hodgkin lymphomas were the highest found (96%). The German group (GPOH-HD) published OS rates of 96% and 97%, for protocols 95 and 2002 respectively¹⁴. Nevertheless, the Latin American Group AHOPCA, published data on Events Free Survival (EFS) from protocol 1999 of 71% and 68% in 5 and 10 years respectively¹⁵. Mauz-Körholz (German group), Metzger (American group) and Castellanos (Latin American group) highlight the importance of global collaborative work for the success of treatment of patients with Hodgkin lymphoma. This premise can be applied to all paediatric tumors, since the incidence of these tumors is rather low (1-3%). The collaboration in international or multinational protocols is crucial to reach enough and appropriate number of patients, and therefore, provide answers to the questions that so far, remain unsolved.

65.7% of APACs were signed by a physician with no specialization in Paediatric Oncology. 43.4% out of 65.7% were signed by paediatric hematologists (0.7%), hematologist and hemotherapists (32.2%) and radiotherapists (10.5%). All these professionals are qualified for the treatment of paediatric patients with cancer, according to Brazilian Ministerial Ordinance Nº 140, of February 27, 2014. We found 19.7% of clinical oncologists signing APACs of children and adolescents with Paediatric Cancer.

Much has been discussed to reach an agreement on the issue about who should treat adolescent and young adults' patients: Paediatric Oncologists or Clinical Oncologists? There are several studies in this line, especially in patients diagnosed with Hodgkin's lymphoma and acute lymphoid leukemia ^{16, 17, 18}. Everyone came to the conclusion that AYA patients have a

greater overall survival gain when treated by paediatricians and within paediatric protocols, even in those cases where toxicities are higher.

The Brazilian Ministerial Ordinance Nº 140, from February 27, 2014 art. 29, established a volume of more than 100 cases per year, as a suitable number to ensure the quality of care for paediatric patients with cancer. In Rio Grande do Sul 11% (158) of the patients were treated in hospitals that treat fewer than 15 patients per year. These patients had an accumulated OS probability in 5 years of 63.2%, which is significantly lower than patients treated in hospitals that attend more than 60 patient's year (p 0.032) (Figure 2).

Still, there is enough evidence for adult cancer patients, that treatment in reference centers leads to better outcomes. This can be explained both by experience with *practice makes perfect* and by the *selective referral*. Complex patients are invariably referred to those treatment centers where physicians have higher levels of experience. These two premises were also applicable to the paediatric population as shown in the Knops' Metanalyses¹⁹.

The acute lymphoid leukemia distribution of patients by gender, age and color, follows the international publications.

There is a significant difference (p <0.001) in accumulated OS probabilities in 5 years between different age groups in ALL patients. The extremes of life are the more critical. Patients under one year of age, are rather complex, they have MLL rearrangements and co-expression of myeloid markers that make treatment more difficult due to the lack of response to chemotherapy, in addition to undesirable adverse effects.

The OS of 651 patients under one year of age included in the Interfant 2006 protocol was 58.2%. However, there were significant differences in the outcome between patients treated in the American/European group and patients treated in the other groups. The OS in 6 years were 62.1% versus 49.7%, respectively (P, 0.001). This difference is due to death during induction (2.2% v 6.9%), resistance to induction (2.9% v 4.4%) and death in remission (5.4% v 10.8%). High-risk patients had an OS in 6 years of 23.8% and 14%, for the American/European group and other groups respectively²⁰.

Confirming the statement that several studies have already showed the importance for adolescent patients with acute lymphoid leukemia, to be treated within paediatric protocols and paediatric oncologists, both the French study led by Boissel and the American study led by Stock found significant differences in OS for a group of adolescent patients treated with paediatric protocols versus adult protocols^{20, 21}.

CONCLUSION

Childhood cancer is rare and the leading cause of death from disease in Brazil in all age groups. This complexity makes childhood cancer a challenge for its care and therefore, for its cure. In this study, we reinforce the statement that these complex patients need to be treated in high volume hospitals.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest

The author(s) indicated no potential conflicts of interest.

REFERENCES

1. Parkin DM, Kramárová E, Draper GJ, Masuyer E, editors. **International Incidence of Childhood Cancer**. No.114. Lyon: IARC Scientific Publication; 1998.
2. De Camargo B, De Oliveira Santos M, Rebelo MS, De Souza Reis R, Ferman S, Noronha CP, Pombo-de-Oliveira MS. **Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries**. International Journal of Cancer. 2010;126(3):715-720.
3. Miller K, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, Stein KD, Alteri R, Jemal A, **Cancer treatment and survivorship statistics, 2016**. CA CANCER J CLIN 2016; 66:271–289
4. Howard SC, Metzger ML, Wilimas JA, Quintana Y, Pui C-H, et al. (2008) **Childhood cancer epidemiology in low-income countries**. Cancer 112: 461–472
5. Siegel R, Naishadham D, Jemal A (2013) **Cancer statistics, 2013**. CA: Cancer J Clin 63: 11–30
6. Sullivan R. et al. **New policies to address the global burden of childhood cancers**. Volume 14, Issue 3, March 2013, Pages e125-e135
7. Knops, E. C. et al. **The volume effect in pediatric oncology: a systematic review**. Annals of Oncology 24: 1749–1753, 2013 Published online 1 February 2013
8. <https://censo2010.ibge.gov.br>
9. <https://www.inca.gov.br/en/node/297>
10. Zebrack B1, Mathews-Bradshaw B, Siegel S; LIVESTRONG Young Adult Alliance. **Quality cancer care for adolescents and young adults: a position statement**. J Clin Oncol. 2010 Nov 10;28(32):4862-7
11. de Souza Reis R, de Oliveira Santos M e Santos Thuler LC. **Incidência de tumores pediátricos no Brasil**. Revista Brasileira de Cancerologia 2007; 53(1): 5-15
12. Lima, M. C., *Pediatr. (Rio J.)* vol.92 no.3 Porto Alegre May/June 2016
13. Ottaviani G, Jaffe N. **The Epidemiology of Osteosarcoma**. Cancer Treat Res. 2009; 152:3-13
14. Mauz-Körholz C, Metzger ML, Kelly KM, Schwartz CL, Castellanos ME, Dieckmann K, Kluge R, and Körholz D. **Pediatric Hodgkin Lymphoma** J Clin Oncol 33:2975-2985
15. Villarroel et. al. Multicentric Study of Interval-Compressed Multiagent and Metronomic Chemotherapy for Patients with Ewing Sarcoma: Results of the Latin American Pediatric Oncology Group Trial for Metronomic Chemotherapy. *Pediatric Blood Cancer*. 2019 Dec;66 Suppl 4: e27989
16. Ibrahim A, Ali A and Mohammed MM. **Treated by Pediatrics versus Adults Protocols** Advances in Hematology Volume 2014
17. Jeha S Who should be treating adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukaemia? *European Journal of Cancer* 39 (2003) 2579–2583

















¹⁸. Stock W What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies *Blood*, 1 September 2008 Volume 112, Number 5

¹⁹. Knops, E. C. et al. **The volume effect in pediatric oncology**: a systematic review. *Annals of Oncology* 24: 1749–1753, 2013
















²⁰. Pieters et al Outcome of Infants Younger Than 1 Year with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with the Interfant-06 Protocol: Results from an International Phase III Randomized Study. *J Clin Oncol*. 2019 Sep 1;37(25):2246-2256

²¹. Boissel N Should Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia Be Treated as Old Children or Young Adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 Trials *JCO*, Vol 21, No 5 (March 1), 2003: pp 774-780

ANEXO A – STROBE Guideline

	Item No	Recommendation	
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses	    

ANEXO A – STROBE Guideline (cont.)

Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed  (b) Give reasons for non-participation at each stage  (c) Consider use of a flow diagram 
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders  (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest  (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures 
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included  (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized  (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period 
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses 
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives 
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias 
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence 
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results 
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based 

ANEXO B – FINANCIAMENTO

Para o presente estudo, contou-se com o apoio financeiro, durante os 2 primeiros anos, do Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul