

Perfil clínico-epidemiológico de crianças e adolescentes em tratamento oncológico

Clinical-epidemiological profile of children and adolescents on cancer treatment

Luísa Gabellieri Hintz¹, Cláudio Galvão de Castro Junior², Janice Luisa Lukrafka³

¹ Fisioterapeuta. Residência Multiprofissional com ênfase em Atenção ao Câncer Infantil na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA).

Mestranda em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

² Médico. Mestre em Ciências Médicas. Chefe do serviço de Oncologia e Hematologia Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA).

³ Fisioterapeuta. Doutora em Ciências Médicas. Professora adjunta do departamento de Fisioterapia da UFCSA.

RESUMO

Objetivo: Descrever o perfil clínico-epidemiológico de pacientes em internação hospitalar para tratamento de doenças oncológicas e hematológicas malignas, atendidos em um hospital de referência de Porto Alegre.

Materiais e Métodos: Estudo transversal, descritivo, com análise de prontuários de pacientes que passaram por internação hospitalar no período entre 1º de janeiro de 2015 a 31 de junho de 2017.

Resultados: Analisados prontuários de 296 pacientes, dos quais 203 (68,58%) eram diagnósticos novos. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 6,3 anos (percentil 2,81-12,63) sendo a maioria do sexo masculino (53,3%) e procedentes do estado do Rio Grande do Sul (97,30%). Os principais diagnósticos foram as leucemias (31,8%), seguidas dos tumores de sistema nervoso central (21,6%) e linfomas (14,9%). Dos 296 pacientes, 14,2% tinham indicação de realizar o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). Vinte e cinco conseguiram fazer o procedimento, sendo 60% transplantes autólogos e 40% alogênicos. Dos 65 pacientes que faleceram durante este período, 72,3% receberam cuidados paliativos.

Conclusão: A maioria dos pacientes eram meninos, brancos, procedentes do estado do Rio Grande do Sul, com diagnóstico de leucemia. Por se tratar de um centro de referência em neurocirurgia, os resultados referentes aos principais diagnósticos encontrados se assemelham aos de países desenvolvidos.

Palavras-chave: epidemiologia; oncologia; hematologia; pediatria.

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical-epidemiological profile of patients hospitalized for treatment of malignant oncological and hematological diseases, attended at a reference hospital in Porto Alegre.

Materials and Methods: A descriptive, cross-sectional study was carried out with the medical records of patients who underwent hospitalization between January 1st 2015 and June 31st 2017.

Results: A total of 296 patients were analyzed, of which 203 (68.58%) were new diagnoses. The median age at diagnosis was 6.3 years (P2.81-12.63), the majority being male (53.3%) and coming from the state of Rio Grande do Sul (97.30%). The main diagnoses were leukemia (31.8%), followed by tumors of the central nervous system (21.6%) and lymphoma (14.9%). Of the 296 patients, 14.2% had an indication for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Twenty-five were able to do the procedure, 60% were autologous transplants and 40% allogeneic. Of the 65 patients who died during this period, 72.3% received palliative care.

Conclusion: The majority of the patients were white boys from the state of Rio Grande do Sul, with a diagnosis of leukemia. Considering that it is a reference center in neurosurgery, the results of the main diagnoses found resemble those of developed countries.

Keywords: epidemiology; medical oncology; hematology; pediatrics.

Correspondência:

LUÍSA GABELLIERI HINTZ
Rua Thompson Flores, 449 – Centro
96930-000 Candelária, RS, Brasil
E-mail: luh_gabellieri@hotmail.com



INTRODUÇÃO

O câncer infantil é considerado um problema de saúde pública, sendo a primeira causa de morte por doença em crianças e adolescentes no Brasil, representando cerca de 3% de todas as neoplasias malignas^{1,2}. Para o biênio de 2016-2017 o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou cerca de 12.600 novos casos da doença para pacientes de 0 a 19 anos de idade, com as regiões sudeste, nordeste e sul sendo as de maior número de diagnósticos, seguidas pelas regiões centro-oeste e norte do país³. Por se tratar de uma doença que difere do câncer do adulto em termos histológicos e comportamentais, é importante que as neoplasias pediátricas sejam abordadas e estudadas separadamente^{1,4}. Em sua última publicação sobre incidência, morbidade e mortalidade da doença em crianças, o INCA apresenta uma nova subdivisão de pacientes de acordo com a faixa etária. Trata-se da criação de um grupo adicional que categoriza os pacientes entre 0 a 14 anos como crianças e de 15 a 29 anos como “adolescentes e adultos jovens”⁴. De acordo com o Instituto, é importante tal estratificação em função das peculiaridades apresentadas entre o público pediátrico e adolescente.

Em países desenvolvidos as Leucemias geralmente aparecem em primeiro lugar no número de novos casos de doença oncológica pediátrica, seguidas dos Tumores de Sistema Nervoso Central (TSNC) e dos Linfomas. Esta classificação difere dos países em desenvolvimento pois nestes, os Linfomas aparecem em segundo lugar e os TSNC em terceiro⁵. No estado do Rio Grande do Sul, por sua vez, observa-se a mesma disposição dos países em desenvolvimento, com a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) em primeiro lugar, seguida dos Linfomas de Hodgking (LH) e dos Tumores Intracranianos¹.

As atividades voltadas para o enfrentamento do câncer consistem basicamente em aspectos educacionais, preventivos e de apoio à formulação de uma legislação específica para o combate aos fatores de risco relacionados à doença⁶. Nesse sentido, os estudos epidemiológicos são uma ferramenta importante para avaliar a qualidade dos serviços, bem como para criar novas estratégias em programas de controle de câncer na saúde pública⁷. No Brasil existem 31 Registros de Câncer Base Populacional (RCBP) dos quais 25 contribuem com informações sobre o câncer pediátrico⁴. Em relação aos Registros Hospitalares de Câncer (RHC) existem 271 registros que auxiliam na captação e análise de dados referentes à doença⁴. No estado do Rio Grande do Sul os programas de saúde são oferecidos à população para prevenção e controle do câncer através de 23 hospitais públicos e privados, sendo seis do tipo Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), somando um total de 6.730 leitos¹.

O Hospital da Criança Santo Antônio é um hospital de alta complexidade e de referência para o tratamento de pacientes pediátricos oncológicos. No entanto, até o momento, são escassas as informações descritivas com análises referentes ao perfil dessa população, que poderiam ser úteis no sentido de promover o desenvolvimento de novas hipóteses de estudos, além de auxiliar o planejamento de metas e melhorias de serviço, o que justifica este trabalho. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi descrever as características clínicas e epidemiológicas desses pacientes, apresentando os principais diagnósticos, tempo de internação, realização de TCTH, necessidade de cuidado paliativo, entre outros.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo transversal, retrospectivo, descritivo, com análise de prontuários de pacientes pediátricos que passaram por internação hospitalar no Hospital da Criança Santo Antônio para tratamento de doenças oncológicas e hematológicas malignas, atendidos pela equipe de Oncologia e Hematologia pediátrica do referido hospital, no período compreendido entre 1º de janeiro de 2015 a 30 de junho de 2017.

Foram considerados elegíveis os pacientes com diagnóstico de câncer registrado em prontuário eletrônico, internados e em acompanhamento pela equipe de Oncologia e Hematologia do hospital, durante o período de coleta. Foram excluídos os pacientes com doenças hematológicas não malignas e aqueles atendidos pela equipe apenas em caráter de consultoria.

Para a obtenção dos registros retrospectivos referentes apenas às internações de pacientes pediátricos com doença oncológica e hematológica maligna a busca foi realizada utilizando-se os nomes dos nove médicos efetivos da equipe assistente que realizaram as internações no período proposto. A variável “idade ao diagnóstico” foi apresentada com mediana e percentil. Adicionalmente, a classificação foi realizada de acordo com a nova classificação criada pelo INCA, com crianças sendo classificadas de 0 a 14 anos e adolescentes e adultos jovens dos 15 aos 29 anos⁴.

Os diagnósticos clínicos foram apresentados de acordo com os grupos descritos na Classificação Internacional do Câncer da Infância (CICI-3)⁸. Essa classificação leva em consideração as classificações internacionais de patologia e genética das neoplasias, especialmente a classificação proposta pela *International Agency for Research Cancer* (IARC) em parceria com a Organização Mundial de Saúde (OMS)^{9,10}. Na CICI-3 são descritos três níveis hierárquicos: nível 1 com 12 grupos diagnósticos principais, nível 2 com 47 subgrupos diagnósticos. Esses dois níveis compreendem uma tabela de classificação principal. O nível 3 compreende uma classificação ampliada, opcional⁸. No presente estudo,

os resultados estão apresentados separadamente de acordo com os níveis 1 e 2 da classificação.

Foi verificado o número total de pacientes atendidos e destes o número de novos casos diagnosticados no período de análise. Além disso, o número de pacientes que necessitou de transferência para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI), bem como as principais causas de transferência. Variáveis relacionadas ao Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH), número de internações hospitalares nos diferentes setores do hospital, principais causas de óbito, realização de Fisioterapia, bem como a inclusão nos Cuidados Paliativos também foram pesquisados. A pesquisa foi realizada de acordo com os padrões exigidos pela Declaração de Helsinki e de acordo com a resolução CNS 466/2012. O mesmo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Criança Santo Antônio (CEP/HCSA) sob o parecer nº 1.892.792. Posteriormente, todos os dados foram coletados através de prontuários eletrônicos disponíveis pelo sistema TASY, e as informações colhidas utilizadas única e especificamente para os fins previstos no protocolo, sendo mantido sigilo absoluto sobre a identidade dos pacientes.

Os dados foram armazenados em um banco de dados no programa Excel 2016. As variáveis contínuas foram descritas através da média e desvio padrão ou mediana e percentil (25-75). As variáveis categóricas foram apresentadas em valores absolutos (n) e valor relativo (%). As análises foram realizadas utilizando o software *Statistical Package for the Social Science (SPSS)*, versão 22.0. Para análise da normalidade das variáveis foi utilizado o teste de *Shapiro-Wilk*.

RESULTADOS

Para o período proposto foram encontrados 366 prontuários de pacientes que passaram por internação hospitalar e foram atendidos pela equipe de Oncologia e Hematologia Pediátrica. Destes, 70 foram excluídos por

se tratarem de atendimentos realizados em caráter de consultoria ou diagnóstico de doenças hematológicas não malignas. Assim, 296 pacientes foram elegíveis e tiveram seus prontuários analisados. Os principais resultados referentes à sexo, idade, procedência, cor da pele e dados de internação e TCTH estão apresentados na **Tabela 1**.

Tabela 1. Principais resultados referentes ao perfil epidemiológico dos pacientes.

Variável	%
Sexo	53 meninos
Idade (anos)	6,3 (2,81-12,63)*
Pediátricos	87,8**
Adolescentes e adultos jovens	12,1
Procedentes do Rio Grande do Sul	97,3
Procedentes da mesorregião de Porto Alegre	71,6
Cor da pele "branca"	74,3
Diagnósticos realizados no HCSA	93,2
Internações hospitalares pelo Sistema Único de Saúde	69,9
Indicação de realização de TCTH	14,2
Realização de TCTH	8,4
Transplante autólogo	60
Transplante alogênico	40

* Valor apresentado em mediana e percentil (25-75).
** Idade de acordo com a nova classificação do INCA.

Os diagnósticos clínicos mais encontrados de acordo com o nível 1 da CICI-3 foram as leucemias, as doenças mieloproliferativas e as doenças mielodisplásicas com 94 (31,8%) pacientes, seguidas dos Tumores de Sistema Nervoso Central (TSNC) e miscelânea de neoplasias intracranianas e intraespinhais com 64 (21,6%) pacientes, e dos linfomas e neoplasias reticuloendoteliais com 44 (14,9%) pacientes, e dos linfomas e neoplasias reticuloendoteliais com 44 (14,9%) pacientes. O detalhamento dessas informações encontra-se na **Figura 1**. Os principais diagnósticos encontrados de acordo com cada subgrupo do nível 2 da CICI-3 estão descritos na **Tabela 2**.

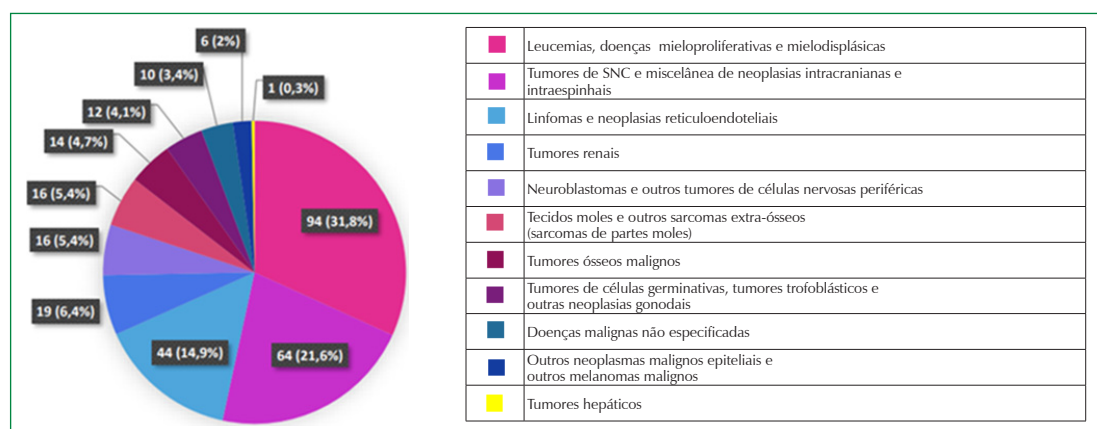
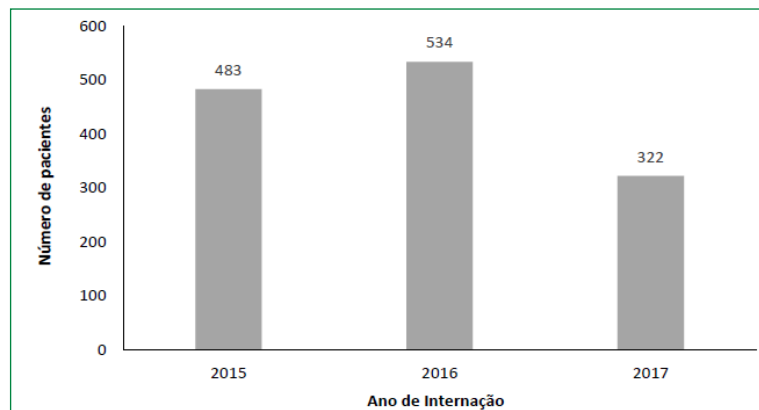
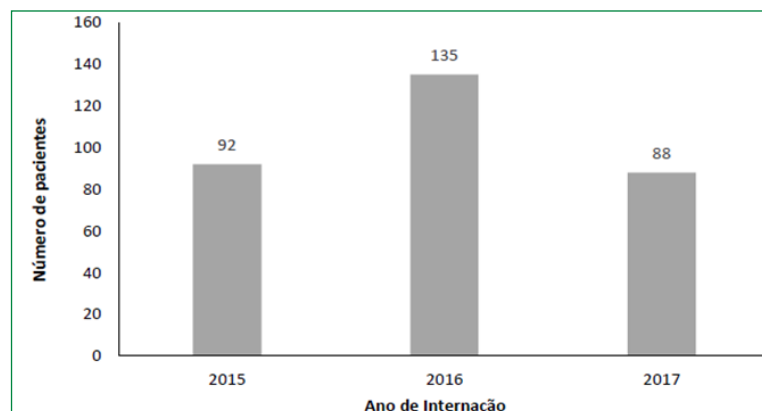


Figura 1. Diagnósticos clínicos encontrados de acordo com a classificação nível 1 da CICI-03.

Tabela 2. Principais diagnósticos encontrados de acordo com a classificação nível 2 da CICI-03.

Diagnóstico clínico	n	%
Leucemia Linfoblástica Aguda	70	23,6
Leucemia Mielóide Aguda	19	6,4
Doenças Mieloproliferativas Crônicas	1	0,3
Síndromes Mielodisplásicas e outras Doenças Mieloproliferativas	4	1,4
Outras Leucemias	1	0,3
Linfoma Hodking	23	7,8
Linfoma não-Hodking	9	3,0
Linfoma Burkitt	6	2,0
Miscelânea de Neoplasias Linforreticulares	3	1,0
Linfomas não especificados	3	1,0
Ependimomas e Tumores de Plexo Coróide	6	2,0
Astrocitomas	16	5,4
Tumores embrionários intraespinhais e intracranianos	21	7,1
Outros gliomas	19	6,4
Outras neoplasias intracranianas e intraespinhais	1	0,3
Outros	93	31,3

Para o período analisado houve 203 (68,5%) novos casos diagnosticados. Destes, 93 (45,8%) foram diagnosticados no ano de 2016, 80 (39,4%) no ano de 2015 e 30 (14,7%) até o mês de junho de 2017. De todos pacientes analisados, 120 necessitaram de transferência para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI), totalizando 141 transferências. Os principais motivos de transferência para a UTI foram devido ao pós-operatório imediato de ressecção tumoral 71 (59,1%), pós-operatório imediato de colocação de derivação ventricular peritoneal (DVP) ou derivação ventricular externa (DVE) 17 (14,1%) e insuficiência respiratória aguda em oito pacientes (6,6%). Dos 120 pacientes transferidos para a UTI, 30 (25%) necessitaram de Ventilação Mecânica (VM). Apenas 12 pacientes (11,6%) fizeram uso de Ventilação Mecânica Não Invasiva (VNI). Em relação à realização de Fisioterapia, 148 (48%) dos pacientes tinham prescrição de Fisioterapia motora e respiratória. Os dados referentes ao número de internações hospitalares na unidade de internação e na emergência estão descritos nas **Figuras 2 e 3**, respectivamente.

**Figura 2.** Número de internações hospitalares na unidade de internação.**Figura 3.** Número de internações hospitalares na emergência.

Até o final do período analisado, 114 (38,5%) pacientes estavam fora de tratamento, 110 (37,7%) em tratamento, quatro (1,3%) foram transferidos para outro serviço e em três (1%) pacientes houve perda de segmento. Foram a óbito 65 (22%) pacientes sendo as principais causas a progressão da doença em 44 (67,6%) pacientes, o choque séptico em 13 (20%) e a hemorragia do Sistema Nervoso Central (SNC) em 3 (4,6%) pacientes.

Dos 65 pacientes que faleceram, 47 (72,3%) realizaram cuidados paliativos. Os principais diagnósticos relacionados ao cuidado paliativo foram 21 (44,6%) TSNC e miscelânea de neoplasias intracranianas e intraespinhais, sete (14,8%) devido as leucemias, doenças mieloproliferativas e mielodisplásicas, seis (12,7%) por sarcomas de partes moles e 13 (27%) com outras neoplasias. Os 18 pacientes que não realizaram o cuidado paliativo antes do óbito apresentavam prognóstico favorável e faleceram de causas agudas.

DISCUSSÃO

O câncer na infância varia de acordo com a histologia, o sítio de origem, a raça, o sexo e a idade do paciente¹¹. De acordo com o programa “*The Surveillance, Epidemiology, and End Results*” (SEER) do “*National Cancer Institute*”, em países desenvolvidos as leucemias configuram a neoplasia mais comum para o público infanto-juvenil, seguidas dos TSNC e dos linfomas¹². No entanto, nos países em desenvolvimento, os linfomas aparecem em segundo lugar seguidos dos TSNC⁴. De acordo com a “*International Incidence of Childhood Cancer*” (IICC-3)¹³, com base em cinco registros de câncer brasileiros, entre os anos de 1995 e 2012 foram diagnosticados cerca de 3.858 novos casos de câncer no Brasil, em sua maioria leucemias, linfomas e tumores de sistema nervoso central¹⁴.

Outros estudos apontam que países como França, Alemanha e Reino Unido juntos diagnosticaram cerca de 79.000 novos casos da doença no período compreendido entre 1996 e 2012, em sua maioria leucemias, TSNC e linfomas, respectivamente^{15,16,17}. Assim, o presente estudo corrobora com a realidade dos países desenvolvidos uma vez que os TSCN aparecem como o segundo maior número de casos. Esse resultado pode estar relacionado ao fato de que o Hospital da Criança Santo Antônio é referência na área de neurocirurgia, incluindo as ressecções de TSNC.

Em relação ao sexo, dados mundiais da “*International Agency for Research on Cancer*” (IARC), bem como os dados do CICI-3 apontam que o sexo masculino apresenta números ligeiramente superiores em relação ao sexo feminino. Dados nacionais do Instituto Nacional do Câncer (INCA) também apontam um discreto predomínio de pacientes do sexo masculino em relação ao feminino para essa faixa etária⁴.

Portanto, novamente os resultados encontrados no presente estudo vão de encontro aos dados da literatura nacional e mundial, uma vez que apontam um maior número de pacientes do sexo masculino. Quanto à cor da pele, assim como em nosso estudo, a revisão desenvolvida pela SEER também aponta um maior número de pacientes brancos para a faixa etária pediátrica e adolescente, independentemente do tipo de neoplasia¹².

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é uma abordagem de tratamento estabelecida para muitas doenças malignas e não malignas que afetam o sistema autoimune e hematopoiético¹⁹. Nos últimos cinco anos houve um aumento significativo no número de TCTH alogênicos no Brasil, com 299 transplantes realizados no ano de 2015, 381 no ano de 2016 e 285 até o mês de setembro de 2017²⁰. Cerca de 90% desses transplantes ocorrem em instituições públicas, credenciadas ou filantrópicas, com uso de verba pública²¹.

Os resultados do presente estudo mostram que a maioria dos transplantes realizados no HCSA foram autólogos, o que pode estar relacionado ao fato de que o hospital oferece essa modalidade de transplante aos pacientes. No entanto, àqueles que necessitam do transplante alogênico são transferidos para outro hospital de referência de Porto Alegre Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). De modo geral, os TCTH autólogos apresentam um melhor prognóstico e qualidade de vida em relação aos transplantes alogênicos¹⁹.

A principal causa de morte por neoplasias em crianças e adultos jovens são as leucemias, os TSNC e os linfomas⁴. De forma específica, a sepse apresenta um risco de 1,6 vezes maior em crianças com câncer do que para outras crianças, devido à neutropenia associada e à maior suscetibilidade a infecções bacterianas graves e suas complicações^{22,23}. O presente estudo aponta que a sepse aparece como a segunda maior causa de óbitos dessas crianças, sobretudo em quadros agudos que necessitaram de transferência para a UTI. De forma geral, o primeiro lugar nas causas de óbito foi ocupado pela progressão da doença oncológica, estando bastante relacionada ao cuidado paliativo. Em nosso estudo encontramos que a maioria dos pacientes que faleceu teve acesso aos cuidados paliativos.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define *Cuidado Paliativo* como uma abordagem de cuidados abrangentes que melhoram a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias, diante dos problemas associados a doenças que ameaçam a vida, através da prevenção e do alívio do sofrimento por meio da identificação precoce, avaliação impecável e tratamento da dor e outros sintomas físicos, psicossociais e espirituais²⁴. A cada ano estima-se que cerca de 40 milhões de pessoas necessitem de cuidados paliativos, e que destas,

34% necessitam do cuidado por doença oncológica e 78% são provenientes de países de média e baixa renda. Apenas 14% das pessoas que necessitam do cuidado paliativo atualmente o recebem.

A falta de treinamento e conscientização sobre esse assunto entre os profissionais da saúde é uma das barreiras que dificultam o acesso a esse tipo de serviço²⁵. Os resultados do presente estudo demonstram que a equipe de oncologia e hematologia pediátrica do HCSA oferece o cuidado paliativo de forma adequada. O fato de contar com o apoio uma médica oncologista pediátrica especialista em cuidados paliativos talvez facilite o acesso a esse tipo de cuidado, além de promover uma maior interação e compreensão das equipes médica e multidisciplinar com o assunto.

No presente estudo, as principais doenças relacionadas ao cuidado paliativo foram os TSNC, seguidos das leucemias e os sarcomas de partes moles. Esse dado corrobora com os dados internacionais²⁶, que apontam as principais causas de óbito por câncer em crianças e adolescentes na Grã-Bretanha, no período compreendido entre 1995 e 2005 foram os TSNC e as leucemias. No entanto, no Brasil as principais causas de óbito de crianças e adolescentes até 19 anos de idade são as leucemias, TSNC e os linfomas⁴. Novamente os resultados encontrados no presente estudo tendem a estar associados à realidade dos países desenvolvidos, provavelmente em função do maior número de TSNC associados ao HCSA em função do serviço de neurocirurgia.

Pelo do uso de uma base de dados secundária, a dificuldade de acesso ou mesmo a falta de algumas informações em prontuário eletrônico foram as principais dificuldades encontradas durante o desenvolvimento da pesquisa.

O estudo conclui que a maioria dos pacientes eram meninos, brancos, procedentes do estado do Rio Grande do Sul, com diagnóstico de leucemia, sendo o pós-operatório de ressecção cirúrgica o principal motivo de transferência desses pacientes para a UTI. Por se tratar de um centro de referência em neurocirurgia, os resultados referentes aos principais diagnósticos encontrados se assemelham aos de países desenvolvidos. Mais da metade dos pacientes que faleceram foram acompanhados pelo serviço de cuidado paliativo, em sua maioria com diagnóstico de TSNC.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer (BR). Câncer na criança e no adolescente no Brasil: dados gerais dos registros de base populacional e de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA; 2008.
2. Ministério da Saúde (BR). Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) [Internet]. Brasília; 2017 [capturado em 22 jan. 2019] Disponível em: <http://svs.aids.gov.br/dantps/cgiae/sim/apresentacao/>
3. Instituto Nacional do Câncer (BR). Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2016.
4. Instituto Nacional do Câncer (BR). Incidência, mortalidade de 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: INCA; 2016.
5. Instituto Nacional do Câncer (BR). Epidemiologia dos tumores da criança e do adolescente. Rio de Janeiro: INCA; 2002.
6. Instituto Nacional do Câncer (BR). Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2014.
7. de Camargo B, de Oliveira Santos M, Rebelo MS, de Souza Reis R, Ferman S, Noronha CP, et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. *Int J Cancer*. 2010;126(3): 715-20.
8. Instituto Nacional do Câncer (BR). Classificação internacional do câncer na infância. Rio de Janeiro: INCA; 2009.
9. Kleihues P, Cavenee WK, editors. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon: IARC; 2000. (World Health Organization classification of tumours; 1).
10. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editors. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC; 2002. (World Health Organization classification of tumours; 4).
11. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al., editors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995 [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; 1999 [capturado em 23 jan. 2019]. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/archive/publications/childhood/childhood-monograph.pdf>
12. International Agency for Research on Cancer. International Incidence of Childhood Cancer 3 [Internet]. Lyon: IARC; 2019 [capturado em 23 jan. 2019]. Disponível em: <http://iicc.iarc.fr/>
13. International Agency for Research on Cancer. BRASIL, 5 registries (1995-2012) [periódico online]. Lyon: IARC, 2012 [capturado 2017]. Disponível em: http://iicc.iarc.fr/includes/results/registries/America-Latin/America-Latin_BRAZIL_5-registries.pdf
14. International Agency for Research on Cancer. FRANCE, Paediatric (2000-2012) [Internet]. 2012 [capturado em 23 jan. 2019]. Disponível em: http://iicc.iarc.fr/includes/results/registries/Europe/Europe_FRANCE_Paediatric.pdf
15. International Agency for Research on Cancer. GERMANY, Paediatric (1996-2012) [Internet]. 2012 [capturado em 23 jan. 2019]. Disponível em: http://iicc.iarc.fr/includes/results/registries/Europe/Europe_GERMANY_Paediatric.pdf
16. International Agency for Research on Cancer. UK (2000-2011) [Internet]. 2011 [capturado em 23 jan. 2019]. Disponível em: http://iicc.iarc.fr/includes/results/registries/Europe/Europe_UK.pdf
17. Little J, editor. Epidemiology of childhood cancer [Internet]. Lyon: IARC; 1999 [capturado 23 jan. 2019]. (IARC Scientific publications; n. 149). Disponível em: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Epidemiology-Of-Childhood-Cancer-1999>
18. Bollard CM, Krance RA, Heslop HE. Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric oncology. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. Chapter 46.

19. Instituto Nacional do Câncer (BR). Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2018 [capturado em 23 jan. 2019]. Disponível em: <http://redome.inca.gov.br/o-redome/dados/>
20. Instituto Nacional do Câncer (BR). Tópicos em transplante de células-tronco hematopoiéticas [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2012 [capturado em 23 jan. 2019]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/topicos_transplantes.pdf
21. Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Br J Haematol. 1997;99(3):580-8.
22. Salstrom JL, Coughlin RL, Pool K, Bojan M, Mediavilla C, Schwent W, et al. Pediatric patients who receive antibiotics for fever and neutropenia in less than 60 min have decreased intensive care needs. Pediatr Blood Cancer. 2015;62(5):807-15.
23. World Health Organization. WHO guide for effective programmes. Geneva: WHO; 2007.
24. World Health Organization. Palliative care [Internet]. Geneva; WHO; 2019 [capturado em 23 jan. 2019]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs402/en/>
25. Cancer Research UK. Childhood Cancers by Cancer Site: 1996-2005: average number of deaths per year and proportion of all childhood cancer deaths, ages 0-14, Great Britain [Internet]. 2017 [capturado em 13 jan. 2019]. Disponível em: http://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/cstream-node/child_mort_p_bysite.pdf