

Artigo Original

Tendência de mortalidade por linfomas não Hodgkin no Brasil, 1980 a 2012

Non-Hodgkin lymphoma Time Trends in Brazil, 1980 - 2012

Patricia de Moraes Mello Boccolini¹,
Cristiano Siqueira Boccolini², Armando Meyer³

Resumo

Objetivo: Analisar a tendência de mortalidade por linfoma não Hodgkin (LNH) em adultos no Brasil. **Metodologia:** Estudo de série temporal, que utilizou informações sobre os óbitos por LNH obtidas do Sistema de Informação sobre Mortalidade entre 1980 e 2012. As taxas de mortalidade padronizadas pelo método direto foram agrupadas por Estados, regiões brasileiras e Brasil. Utilizou-se regressão Poisson (*Joinpoint*), obtendo-se a variação percentual anual (APC) das taxas de mortalidade por LNH. **Resultados:** No Brasil e na região Sudeste, a taxa de mortalidade por LNH apresentou tendência crescente somente no período de 1989 a 1998 (APC=3,4% e $p<0,05$; APC=3,0%; $p<0,05$, respectivamente), enquanto nas regiões Centro-Oeste (APC=2,3%; $p<0,05$), Norte (APC=1,5%; $p<0,05$) e Nordeste (APC=3,1%; $p<0,05$) houve tendência estatisticamente significativa de aumento em todo o período. A região Sul não apresentou tendência estatisticamente significativa no período. **Conclusão:** As tendências das taxas de mortalidade por LNH não foram homogêneas no Brasil e regiões, o que pode sugerir diferentes fatores de risco, qualidade dos sistemas de informação e até mesmo mudanças no diagnóstico e no tratamento do LNH em cada Estado e regiões brasileiras.

Palavras-chave: Linfoma não Hodgkin; estudo de séries temporais; mortalidade; epidemiologia.

Abstract

Objective: This paper aims to analyze the Non Hodgkin Lymphoma (NHL) mortality time trend in Brazil. **Methodology:** It is an epidemiological temporal trend study with information on NHL deaths from 1980 to 2012 (obtained from the Mortality National System), standardized by age using the direct method. A Poisson (joinpoint) model was employed to estimate the Annual Percent Change (APC) of NHL mortality. **Results:** In Brazil and the southeastern region, there was a statistically significant increasing trend in the mortality ratio by NHL only from 1989 to 1998 (APC=3.4%; $p<0.05$ and APC=3.0%; $p<0.05$, respectively), while in the middle west (APC=2.3%; $p<0.05$), north (APC=1.5%; $p<0.05$) and northeast regions (APC=3.1%; $p<0.05$), the increasing trend was constant throughout the whole study period. In the south region, there was no statistically significant trend in NHL mortality during the study period. **Conclusions:** The increasing trends in NHL mortality observed were not homogeneous; therefore, future studies should be conducted to understand its risk factors.

Keywords: Non Hodgkin Lymphoma; time series studies; mortality; epidemiology.

¹ Dotoranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Pesquisador Associado do Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde na Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Professor Adjunto do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Trabalho realizado no Instituto de Estudos em Saúde Coletiva na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Endereço para correspondência: Patricia de Moraes Mello Boccolini - Av. Pedro Calmon, 550, Prédio da Reitoria, 2º andar - Cidade Universitária - CEP: 21941-901 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil - Email: patriciaboccolini@yahoo.com.br

Fonte de financiamento: nenhuma.

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

Os linfomas não Hodgkin (LNH) fazem parte de um grupo heterogêneo de tumores malignos das células B e T que surge nos linfonodos (nodal) ou em outros locais, como placas de Peyer, baço, tonsilas, entre outros, onde é chamado de extranodal¹⁻³. O LNH geralmente é mais incidente em países desenvolvidos que em países em desenvolvimento⁴, sendo que entre as décadas de 1970 e 1980 foi observado um aumento das taxas de incidência por LNH de 3 a 4% ao ano, principalmente nos Estados Unidos, nos países da Europa e na Austrália⁵⁻⁸, o que sugere a existência de distintos padrões de distribuição de incidência dessa doença pelo mundo.

A incidência e a taxa de mortalidade por LNH nas populações podem sofrer influências de diversos fatores, como pela melhoria na captação dos casos pelos registros de câncer, pela melhoria das técnicas de diagnóstico e na classificação histopatológica^{3,4}, pelo aumento de casos de AIDS ocorridos a partir do início da década de 1980^{3,10} e até mesmo pelo desenvolvimento de novas drogas para seu tratamento, resultando em melhora na sobrevida de pacientes com LNH⁹⁻¹¹.

Em relação ao Brasil, o Instituto Nacional do Câncer estimou 5.190 novos casos de LNH em homens e 4.450 em mulheres em 2012 (taxa bruta de 7,66 e 6,85 por 100 mil habitantes, respectivamente)¹², o que indica diferentes incidências entre os sexos. Considerando as tendências de taxas de mortalidade por LNH no Brasil, um estudo analisou a tendência de mortalidade por LNH apenas nas capitais da região Sudeste entre 1980 e 2007, observando uma tendência de aumento das taxas de mortalidade por LNH em Belo Horizonte/BH e São Paulo/SP¹³. Com base em levantamento realizado nos dados disponíveis pelo Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), foi observado que o LNH foi a segunda causa de morte por neoplasia hematológica para o sexo masculino e feminino¹⁴.

Diante da magnitude da incidência e das taxas de mortalidade por LNH no cenário nacional, das possíveis variações regionais na incidência, da limitação dos estudos publicados e das potenciais diferenças de taxas de mortalidade entre os sexos, torna-se fundamental a elaboração de estudos epidemiológicos que demonstrem como a mortalidade por LNH se comporta ao longo do tempo na população brasileira. Assim, o objetivo do presente estudo foi analisar a tendência de mortalidade por LNH por Estados da Federação, região e sexo, entre 1980 e 2012.

METODOLOGIA

Desenho de estudo

Trata-se de um estudo de série temporal de mortalidade por LNH que utilizou dados secundários obtidos por meio do SIM, da base de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). No estudo foram incluídos todos os óbitos por residência de indivíduos de ambos os sexos, com

20 anos ou mais, residentes nos Estados brasileiros e no Distrito Federal, entre os anos de 1980 a 2012.

Os dados sobre a mortalidade por LNH obtidos do SIM são referentes ao período de 1980 a 2012, no qual, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID), o LNH recebe os códigos 200 e 202¹⁵ segundo a CID-9 (até 1995) e C82-C85¹⁶ segundo a CID-10 (a partir de 1996). As taxas específicas foram calculadas a partir de 20 anos de idade para as faixas etárias, utilizando-se intervalos de 10 anos (20 a 39, 40 a 59 e 60 anos ou mais). As taxas padronizadas de mortalidade por LNH foram calculadas pelo método direto, que utiliza a população mundial de 1966¹⁷. As informações sobre idade e sexo foram obtidas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)¹⁴, sendo agrupadas por Estado, para as cinco regiões brasileiras e para o Brasil.

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva, observando-se a mortalidade por LNH por faixa etária e comparando-se as taxas quadrienais de mortalidade do início e do final do período (1980 a 1983 e 2009 a 2012, respectivamente) para obtenção do percentual de variação entre os quadriênios, por meio da fórmula: [(taxa do quadriênio final - taxa do quadriênio inicial)/taxa do quadriênio inicial] x 100¹³.

Foram calculadas, então, a variação percentual anual (*Annual Percentage Change* - APC) da taxa de mortalidade por LNH no período e a variação percentual anual média (*Average Annual Percentage Change* - AAPC) dos últimos 10 anos por meio de regressão Poisson, utilizando-se o programa *Joinpoint* (<http://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>), que permite o ajuste de dados de uma série a partir do menor número possível de pontos de inflexão: os valores podem ir de menos a mais infinito (números negativos representando tendência decrescente, e positivos, tendência crescente), sendo que o valor zero representaria a ausência de tendência¹⁸.

Os testes de significância utilizados basearam-se no método de permutação de Monte Carlo e no cálculo da APC da taxa, utilizando-se o logaritmo da taxa e podendo haver de um até quatro pontos de inflexão (ou de mudança de tendência)¹⁸.

Como não é possível extrair o logaritmo do número zero, todos os Estados do Brasil que apresentaram o valor zero de taxa de mortalidade por LNH em um ou mais anos do período considerado (nos cálculos das taxas para a população geral ou por sexo) foram excluídos da análise. Como consequência, em algumas tabelas houve ausência do valor da tendência e taxas para os referidos Estados.

Cada ponto significativo, que indica uma mudança na tendência (caso tenha havido alguma), foi mantido no modelo final. Para descrever a tendência linear por período, o APC estimado e o Intervalo de Confiança de 95% (IC95%) foram depois computados para cada uma de suas tendências, compondo uma linha de regressão de acordo com o logaritmo natural dos

índices, com a utilização do calendário anual como a variável de regressão.

Por se tratar de um estudo que utiliza bases de dados secundários agregados por Estados e região, sem a possibilidade de identificação de indivíduos, em acordo com a Resolução 466/12, o presente estudo não foi submetido à apreciação do Comitê de Ética para avaliação quanto aos riscos a seres humanos.

RESULTADOS

As taxas de mortalidade por LNH são maiores entre indivíduos das faixas etárias mais elevadas, além de serem maiores entre os homens do que entre as mulheres. Quando comparados o primeiro e o último quadriênio da série (1980-1983 e 2008-2012, respectivamente), percebe-se que houve aumento das taxas padronizadas de mortalidade por LNH nas faixas etárias superiores a 40 anos, principalmente entre os indivíduos com 60 anos ou mais e entre as mulheres. Contudo, somente entre a faixa etária de 20 a 39 anos da população masculina, houve

variação negativa no Brasil, e nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e Norte (Tabela 1).

Levando-se em conta os resultados das regressões de Poisson, no Brasil e nas regiões houve tendência de aumento estatisticamente significativa das taxas de mortalidade por LNH em pelo menos um período da série histórica avaliada. Contudo, comparando-se as regiões do Brasil, houve grande heterogeneidade tanto da magnitude quanto dos períodos das tendências, sendo as mesmas constantes nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste (Tabela 2).

Considerando a população geral, o Brasil e a região Sudeste apresentaram tendência de aumento estatisticamente significativa da taxa de mortalidade por LNH somente no período de 1989 a 1998 e de 1988 a 1999, respectivamente, enquanto na região Sul foi observada uma tendência de aumento entre 1982 e 2003. Nas regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste, observou-se uma tendência de aumento constante em todo o período analisado, sendo maiores as magnitudes de variação percentual na região

Tabela 1. Taxas específicas de mortalidade por linfomas não Hodgkin por faixa etária e percentual de variação entre o primeiro e último quadriênio das séries, nas regiões brasileiras e no Brasil, no período de 1980-2012

Brasil e regiões/ faixa etária	Taxa de mortalidade por LNH padronizada (por 100.000 habitantes)								
	Total			Homens			Mulheres		
	1980 a 1983	2009 a 2012	% de variação	1980 a 1983	2009 a 2012	% de variação	1980 a 1983	2009 a 2012	% de variação
Brasil									
20-39	1,18	1,24	4,47	1,59	1,49	-6,45	0,79	1,00	25,69
40-59	2,88	3,51	21,84	3,64	4,44	21,72	2,13	2,65	24,54
60+	4,65	7,72	66,08	5,57	9,04	62,17	3,82	6,64	73,85
Região Sul									
20-39	1,20	1,31	9,69	1,58	1,65	4,41	0,82	0,98	20,07
40-59	3,25	4,18	28,49	4,11	5,36	30,30	2,39	3,08	28,57
60+	5,64	10,17	80,16	7,20	12,00	66,51	4,27	8,66	103,03
Região Sudeste									
20-39	1,46	1,33	-8,90	2,03	1,57	-22,78	0,90	1,11	22,55
40-59	3,67	3,83	4,32	4,79	4,91	2,53	2,59	2,84	9,82
60+	6,36	9,08	42,72	7,66	10,78	40,75	5,27	7,76	47,25
Região Centro-Oeste									
20-39	1,08	1,12	3,43	1,37	1,25	-8,59	0,79	0,99	24,30
40-59	2,49	3,52	41,26	2,84	4,17	47,08	2,10	2,90	37,87
60+	4,38	7,99	82,40	4,35	9,19	110,94	4,37	6,88	57,39
Região Nordeste									
20-39	0,78	1,23	56,21	0,93	1,51	62,76	0,65	0,95	45,36
40-59	1,52	2,77	82,48	1,76	3,38	91,87	1,29	2,23	72,72
60+	1,91	4,70	146,51	2,33	5,51	136,07	1,51	4,04	167,33
Região Norte									
20-39	0,68	0,75	11,33	0,93	0,88	-5,34	0,41	0,62	51,51
40-59	1,36	2,09	53,15	1,52	2,77	81,82	1,18	1,37	16,52
60+	2,24	3,36	50,01	2,87	3,79	32,06	1,61	2,94	82,62

Tabela 2. Variação percentual anual (APC – *Annual Percent Change*) de mortalidade padronizada por linfomas não Hodgkin no Brasil e nas regiões, de acordo com sexo, no período de 1980 a 2012

Região	Tendência 1		Tendência 2		Tendência 3	
	Período	APC (IC=95%)	Período	APC (IC=95%)	Período	APC (IC=95%)
Brasil	1980-1989	0,4	1989-1998	*3,5	1998-2012	0,0
Masculino	1980-1998	*4,1	1998-2001	-12,6	2001-2012	0,0
Feminino	1980-1989	0,7	1989-1997	*4,1	1997-2012	0,1
Sul	1980-1982	-12,7	1982-2003	*3,0	2003-2012	-1,2
Masculino	1980-1989	-0,1	1989-1999	*4,2	1999-2012	-0,2
Feminino	1980-1982	-20,2	1982-2003	*3,8	2003-2012	-1,5
Sudeste	1980-1988	0,2	1988-1999	*2,8	1999-2012	*-1,5
Masculino	1980-1985	-1,7	1985-1999	*2,2	1999-2012	*-1,3
Feminino	1980-2001	*2,3	2001-2012	*-1,9	-	-
Centro Oeste	1980-2012	*2,0	-	-	-	-
Masculino	1980-2005	*3,0	2005-2012	*-7,5	-	-
Feminino	1980-2012	*1,9	-	-	-	-
Norte	1980-2012	*1,6	-	-	-	-
Masculino	1980-2012	*1,8	-	-	-	-
Feminino	1980-2012	*1,6	-	-	-	-
Nordeste	1980-2012	*2,8	-	-	-	-
Masculino	1980-2012	*2,6	-	-	-	-
Feminino	1980-2012	*3,0	-	-	-	-

*Tendência estatisticamente significativa (valor de $p < 0,05$) - Não houve necessidade de cálculo de *Joinpoint* para o período, pois o menor número de foi alcançado

Nordeste. Ainda considerando a população geral, a região Sudeste foi a única que apresentou tendência estatisticamente significativa de diminuição das taxas de mortalidade por LNH, entre os anos de 1999 e 2012 (Tabela 2).

Na análise por sexo, os homens apresentaram tendência de aumento das taxas de mortalidade por LNH no Brasil em um período de 19 anos (1980 a 1998) e as mulheres por nove anos (1989 a 1997), seguidos de períodos com ausência de tendência (Tabela 2). Nas regiões Sul e Sudeste, foram observados períodos em que houve aumento estatisticamente significativo da tendência de mortalidade por LNH, seguida de ausência de tendência, sendo que na região Sudeste a diminuição foi estatisticamente significativa para ambos os sexos. Na região Centro-Oeste, observou-se uma diminuição estatisticamente significativa entre a população masculina a partir do ano de 2005 (Tabela 2).

Levando-se em conta os Estados brasileiros e o Distrito Federal, a regressão de Poisson evidenciou também grande heterogeneidade de resultados, sendo que em seis Estados (Minas Gerais, Espírito Santo, Distrito Federal, Ceará, Pernambuco e Piauí) foi observada tendência estatisticamente significativa de aumento das taxas de mortalidade por LNH em todo o período, tanto para a população geral quanto para ambos os sexos.

Os demais Estados apresentaram alguns períodos de aumento da tendência. As exceções foram o Estado do Rio de Janeiro, que não apresentou tendência estatisticamente significativa em nenhum período, e o Estado de São Paulo, que apresentou tendência estatisticamente significativa de redução das taxas de mortalidade nos últimos nove anos do período. Os Estados do Paraná e de Alagoas também apresentaram tendência de redução de mortalidade por LNH, mas somente em curto espaço de tempo no início do período, seguido de tendência de aumento (Tabela 3).

Todos os Estados da região Norte, bem como três Estados do Nordeste (Sergipe, Rio Grande do Norte e Maranhão), apresentaram taxa de mortalidade por LNH igual a zero em um ou mais anos compreendidos nesse estudo, tendo sido, assim, excluídos das análises.

Em relação ao recorte para os últimos 10 anos do período estudado (2002 a 2012), houve aumento do AAPC estatisticamente significativo em 12 Estados, sendo que na Paraíba houve, em média, um aumento de mais de 13% nas taxas de mortalidade por LNH. O Estado de São Paulo foi o único dos 17 Estados estudados com redução percentual e, estatisticamente significativa, das taxas de mortalidade por LNH, tanto para homens quanto para mulheres. Entre os Estados de Mato Grosso do Sul, Rio de

Tabela 3. Variação percentual anual (APC – *Annual Percent Change*) de mortalidade por linfomas não Hodgkin nos Estados brasileiros e no Distrito Federal, de acordo com sexo, no período de 1980 a 2012

Estado	Categoria	Tendência 1	APC	Tendência 2	APC	Tendência 3	APC
		Período		Período		Período	
Rio Grande do Sul							
	total	1980-1984	-4,9	1984-2012	*2,6		
	masculino	1980-1991	-1,6	1991-1999	*7,9	1999-2012	-0,7
	feminino	1980-1992	-0,4	1992-1995	18,5	1995-2012	0,3
Paraná							
	total	1980-1983	-10,1	1983-1986	14,8	1986-2012	*1,1
	masculino	1980-2012	*1,4	-	-	-	-
	feminino	1980-1982	*-42,9	1982-1986	20,5	1986-2012	*1,9
Santa Catarina							
	total	1980-1982	-20,8	1982-1999	*4,1	1999-2012	-0,1
	masculino	1980-2012	*1,8	-	-	-	-
	feminino	1980-2012	*3,0	-	-	-	-
São Paulo							
	total	1980-2000	*2,7	2000-2012	*-2,3	-	-
	masculino	1980-2000	*2,4	2000-2012	*-2,3	-	-
	feminino	1980-2000	*3,1	2000-2012	*-2,2	-	-
Minas Gerais							
	total	1980-2012	*1,3	-	-	-	-
	masculino	1980-2012	*1,1	-	-	-	-
	feminino	1980-2012	*1,8	-	-	-	-
Rio de Janeiro							
	total	1980-2006	0,2	2006-2012	-3,7	-	-
	masculino	1980-2012	-0,2	-	-	-	-
	feminino	1980-2012	0,2	-	-	-	-
Espírito Santo							
	total	1980-2012	*1,9	-	-	-	-
	masculino	1980-2012	*1,6	-	-	-	-
	feminino	1980-2012	*2,6	-	-	-	-
Distrito Federal							
	total	1980-2012	2,5*	-	-	-	-
	masculino	1980-2012	3,0*	-	-	-	-
	feminino	1980-2012	2,3*	-	-	-	-
Goiânia							
	total	1980-1986	9,9	1986-1990	-11,1	1990-2012	*3,5
	masculino	1980-2012	*2,0	-	-	-	-
	feminino	1980-1992	-3,4	1992-2012	*4,9	-	-
Mato Grosso							
	total	1980-1983	59,3	1983-2012	*4,7	-	-
	masculino	1980-2012	*12,0	-	-	-	-
	feminino	1980-2012	*17,9	-	-	-	-
Mato Grosso do Sul							
	total	1980-2012	0,8	-	-	-	-
	masculino	1980-1986	*-13,6	1986-1995	*10,6	1995-2012	-1,8
	feminino	1980-2012	0,9	-	-	-	-
Alagoas							
	total	1980-1990	*-5,8	1990-2012	*4,0	-	-
	masculino	1980-1990	*-6,2	1990-2005	*6,4	2005-2012	-8,7
	feminino	1980-2012	1,4	-	-	-	-

*Tendência estatisticamente significante (valor de $p < 0,05$) - Não houve necessidade de cálculo de *Joinpoint* para o período, pois o menor número de foi alcançado

Tabela 3. Continuação...

Estado	Categoria	Tendência 1	APC	Tendência 2	APC	Tendência 3	APC
		Período		Período		Período	
Bahia	total	1980-2012	*1,6	-	-	-	-
	masculino	1980-2012	*1,6	-	-	-	-
	feminino	1980-1982	47,5	1982-1985	-9,9	1985-2012	*2,0
Ceará	total	1980-2012	*4,1	-	-	-	-
	masculino	1980-2012	*3,5	-	-	-	-
	feminino	1980-2012	*5,2	-	-	-	-
Paraíba	total	1980-2000	-0,8	2000-2012	*13,3	-	-
	masculino	1980-2000	-2,0	2000-2012	*13,4	-	-
	feminino	1980-2000	1,1	2000-2012	*16,9	-	-
Pernambuco	total	1980-2012	*2,5	-	-	-	-
	masculino	1980-2012	*2,6	-	-	-	-
	feminino	1980-2012	*2,6	-	-	-	-
Piauí	total	1980-2012	*4,8	-	-	-	-
	masculino	1980-2012	*4,2	-	-	-	-
	feminino	1980-2012	*5,7	-	-	-	-

*Tendência estatisticamente significativa (valor de $p < 0,05$) - Não houve necessidade de cálculo de *Joinpoint* para o período, pois o menor número de foi alcançado

Janeiro e Rio Grande do Sul não houve tendência estatisticamente significativa no período (Tabela 4).

Na Figura 1 podem ser visualizadas as taxas pontuais de mortalidade por LNH a cada ano e a tendência estimada por *Joinpoint* para o Brasil e para as regiões.

DISCUSSÃO

No Brasil e nas regiões houve tendência de aumento das taxas de mortalidade por LNH em pelo menos um período da série histórica estudada. Ao levar-se em conta a variável sexo, os homens apresentaram tendência de aumento das taxas de mortalidade por LNH no Brasil em um período de 19 anos (1980 a 1998) e as mulheres por nove anos (1989 a 1997), seguidas de tendência de aumento sem significância estatística.

As taxas padronizadas de mortalidade por LNH foram maiores entre os homens que entre as mulheres. No entanto, o incremento observado entre o primeiro e o último quadriênio da série foi maior entre as mulheres que entre os homens, com exceção da região Centro-Oeste. Em um estudo realizado na Croácia utilizando-se dados de mortalidade e de incidência no período entre 1988 e 2009, observou-se um aumento estatisticamente significativo da incidência de LNH em mulheres, sem encontrar, contudo, mudança na tendência de mortalidade por LNH em ambos os sexos¹⁹.

Um estudo recente que avaliou a tendência de mortalidade por LNH nas capitais dos Estados da região Sudeste do Brasil observou que a cidade do Rio de Janeiro/RJ não apresentou

tendência estatisticamente significativa em nenhum período estudado e que a cidade de São Paulo/SP apresentou tendência estatisticamente significativa de redução nos últimos nove anos do período¹³. Esses resultados foram semelhantes aos encontrados no presente estudo, apesar das diferenças metodológicas empregadas para a análise.

Em fins da década de 1990, principalmente nos países desenvolvidos, a mortalidade por câncer em geral apresentou uma diminuição significativa. Segundo alguns autores, esse fato pode ser atribuído ao declínio de neoplasias relacionadas ao fumo, notadamente ao câncer de pulmão^{20,21}. Entretanto, nesses mesmos países desenvolvidos, alguns tumores continuaram apresentando um aumento em suas taxas de mortalidade, como carcinoma hepatocelular, mieloma múltiplo e linfomas não Hodgkin².

Outro fator importante a ser destacado foi o aumento no padrão de sobrevivência para pacientes com LNH, ocorrida inicialmente em países desenvolvidos em fins da década de 1990^{21,22}. Essa mudança também começou a ser notada em países em desenvolvimento, como o Brasil, com a introdução de novas drogas que vêm contribuindo na redução da mortalidade por LNH^{9,23}. Esses possíveis padrões de redução e de estabilidade das taxas de mortalidade observados em alguns Estados e regiões podem ser atribuídos a essa melhoria do tratamento e do acesso aos serviços de saúde.

São poucos os fatores de risco estabelecidos para o desenvolvimento de LNH, dos quais a literatura destaca: o sistema

Tabela 4. Variação percentual anual média (AAPC – *Average Annual Percent Change*) de mortalidade por linfomas não Hodgkin nos Estados brasileiros e no Distrito Federal, para ambos os sexos, nos últimos 10 anos do período (2002 a 2012)

Estado	Total	Masculino	Feminino
Rio Grande do Sul	0,4	-0,7	0,3
Paraná	*0,7	*1,4	*1,9
Santa Catarina	-0,1	*1,8	*3,0
São Paulo	*-2,3	*-2,3	*-2,2
Minas Gerais	*1,3	*1,1	*1,8
Rio de Janeiro	-2,0	-0,2	0,2
Espírito Santo	*1,9	*1,6	*2,6
Distrito Federal	*2,5	*3,0	*2,3
Goiânia	*3,5	*2,0	*4,9
Mato Grosso	*4,7	*12,0	*17,9
Mato Grosso do Sul	0,8	-1,8	0,9
Alagoas	*4,0	-3,9	1,4
Bahia	*1,6	*1,6	*1,1
Ceará	*4,1	*3,5	*5,2
Paraíba	*13,3	*13,4	*16,9
Pernambuco	*2,5	*2,6	*2,6
Piauí	*4,8	*4,2	*5,7

*Tendência estatisticamente significativa (valor de $p < 0,05$)

imune comprometido devido ao uso de drogas imunossupressoras, infecção pelo vírus HIV, vírus Epstein-Barr, HTLV1 e pela bactéria *Helicobacter pylori*^{24,25}. A exposição a alguns agentes químicos, como agrotóxicos (herbicidas e inseticidas), solventes e fertilizantes, também tem sido apontada como possíveis fatores de risco para LNH²⁶⁻³³, além da exposição à radiação ionizante³⁴. Atualmente, o Brasil encontra-se entre os principais consumidores mundiais de agrotóxicos³⁴, e, apesar da crescente regulação do uso dessas substâncias químicas, muitos agentes potencialmente cancerígenos foram amplamente utilizados no Brasil até meados da década de 1990³⁵.

Uma revisão realizada em 1999 observou que o aumento de LNH não foi reflexo somente da epidemia de AIDS, cujo impacto sobre a incidência pareceu especialmente notório nos Estados Unidos, mas seria também atribuída a fatores ambientais²¹.

Em um estudo realizado nos Estados Unidos, utilizando as estatísticas de mortalidade por LNH no período entre 1979 e 1996, observou-se que a epidemia de HIV/AIDS tem contribuído substancialmente para o aumento nas taxas de incidência e de mortalidade por LNH²⁴.

O envelhecimento da população pode ser considerado um outro possível fator de contribuição no aumento da mortalidade por cânceres³⁶. Neste estudo, foi observado que as taxas de mortalidade por LNH são maiores entre os indivíduos com 60 anos ou mais. Os achados do presente estudo também são corroborados por estudos realizados na Europa e nos Estados Unidos, nos quais também encontrou-se tendência de aumento na mortalidade por esse tipo de câncer em indivíduos nessa mesma faixa etária^{8,10,17,36}. Um estudo que utilizou dados de mortalidade por LNH de 29 países europeus entre 1980 a 2004

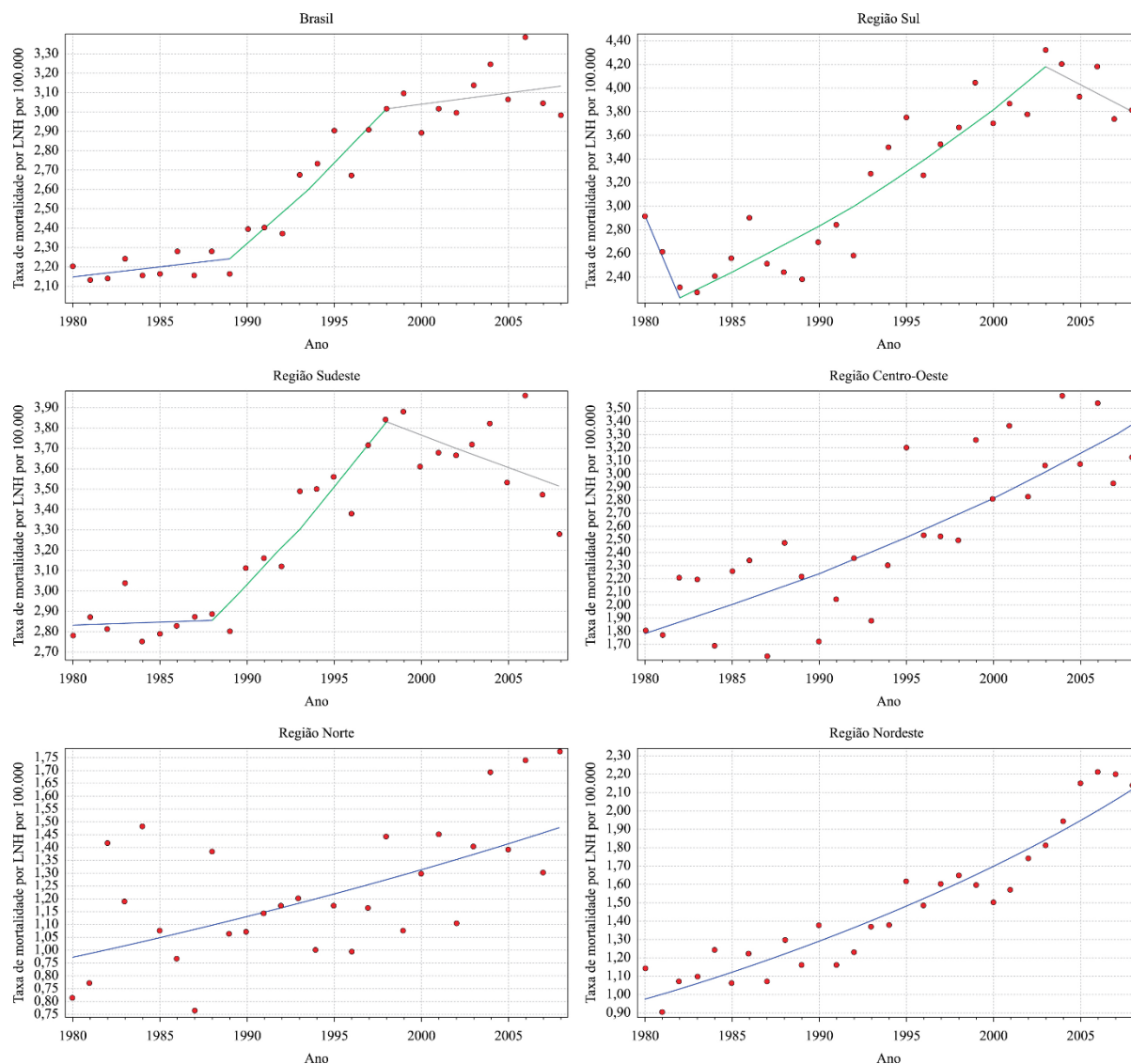


Figura 1. Gráfico de tendência da taxa de mortalidade padronizada (por 100.000 habitantes) por linfoma não-Hodgkin (LNH) no Brasil e nas regiões, 1980 a 2012

também observou um aumento nas taxas de mortalidade por LNH, principalmente na década de 1990 nos países do Leste Europeu e entre indivíduos na faixa etária de 60 anos ou mais¹⁹.

Uma limitação do estudo foi a impossibilidade de realização de uma análise da mortalidade por subtipos de LNH, devido à irregularidade na distribuição dos óbitos no registro do SIM. Nos capítulos da CID-10 para LNH, o que apresentou um maior número de óbitos foi o C85 (LNH de outros tipos e tipo NE).

Outra limitação é que, por se tratar de uma análise de séries temporais, torna-se difícil detectar mudanças tanto nos extremos das séries quanto em Estados com pequenos números de morte. Alguns Estados, principalmente da região Norte do Brasil, tiveram que ser excluídos pela ausência de registro de morte de LNH em um ou mais anos do período. No entanto, a grande vantagem da regressão de *Joinpoint* é que não é preciso

assumir o pressuposto de variância constante nas taxas de mortalidade por LNH¹⁸.

Os registros de câncer de base populacional geram dados de incidência de câncer no Brasil e seriam uma boa opção para análise de tendência de casos novos, e não de óbitos. Porém esses registros ainda apresentam algumas limitações: abrangem apenas capitais brasileiras e alguns poucos municípios do interior; possuem períodos de dados consolidados diferenciados, ou seja, não apresentam uma série histórica única que compreenda grandes períodos de informações consolidadas, o que dificulta o seu uso nesse tipo de análise.

A subnotificação e a mal classificação de óbitos ainda é um problema no Brasil. Porém alguns estudos realizados no Brasil vêm demonstrando melhoras na confiabilidade, na validade, além da cobertura universal dos dados provenientes do SIM³⁷⁻³⁹. Contudo, como o foco deste estudo é a tendência

de mortalidade, a questão da subnotificação é menos relevante, pois se assume que esse viés seja relativamente constante em todo o período do estudo.

Enfim, os fatores ambientais possivelmente relacionados ao desenvolvimento do LNH e a plausível mudança da exposição desses mesmos fatores ao longo do tempo, além da possível melhoria de diagnóstico, tratamento e acesso aos serviços de saúde para pacientes com LNH, podem ter contribuído para mudanças nos padrões de incidência e de sobrevivência ao

LNH, enquanto que a melhoria nos serviços de registro de mortalidade, as mudanças de classificação da CID e os possíveis efeitos de coorte associados ao envelhecimento da população podem ter contribuído para os padrões de mortalidade. Todos esses foram fatores não controlados no presente estudo e que podem explicar a grande heterogeneidade dos padrões temporais observados. Contudo tais padrões podem ser úteis para a gestão pública e privada adotar medidas de prevenção e vigilância que resultem na redução do perfil de morbimortalidade por LNH.

REFERÊNCIAS

- Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006 Jan;107(1):265-76. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-06-2508>. PMID:16150940.
- Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Chang ET, Cole P, Mandel JS, et al. The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 2007; 120(Suppl 12):1-39. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.22719>. PMID:17405121.
- Zelenetz AD, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, Bartlett N, et al. Non-Hodgkin's Lymphomas, version 3.2012. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012 Dec;10(12):1487-98. PMID:23221787.
- Müller AM, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol*. 2005 Jan;84(1):1-12. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-004-0939-7>. PMID:15480663.
- Devesa SS, Silverman DT, Young JL Jr, Pollack ES, Brown CC, Horm JW, et al. Cancer incidence and mortality trends among whites in the United States, 1947-84. *J Natl Cancer Inst*. 1987 Oct;79(4):701-70. PMID:3309421.
- Devesa SS, Fears T. Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res*. 1992 Oct;52(19 Suppl):5432s-40s. PMID:1394149.
- Willett E, Roman E. Epidemiology. In: Marcus R, Sweetenham JW, Williams ME, editors. *Lymphoma: pathology, diagnosis and treatment*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.
- Viel JF, Fournier E, Danzon A. Age-period-cohort modelling of non-Hodgkin's lymphoma incidence in a French region: a period effect compatible with an environmental exposure. *Environ Health*. 2010; 9(1):47. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-9-47>. PMID:20691115.
- Molina A. A decade of rituximab: improving survival outcomes in non-Hodgkin's lymphoma. *Annu Rev Med*. 2008; 59(1):237-50. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.med.59.060906.220345>. PMID:18186705.
- Clarke CA, Glaser SL. Changing incidence of non-Hodgkin lymphomas in the United States. *Cancer*. 2002 Apr;94(7):2015-23. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.10403>. PMID:11932904.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012 Jan-Feb;62(1):10-29. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.20138>. PMID:22237781.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2012.
- Luz LL, Mattos IE. Tendência das taxas de mortalidade por linfoma não-Hodgkin na região sudeste do Brasil, 1980-2007. *Cad Saude Publica*. 2011 Jul;27(7):1340-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2011000700009>. PMID:21808818.
- Departamento de Informática do SUS - DATASUS. Informações de saúde, TABNET. Brasília. [cited 2014 dec 15]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
- Organização Mundial de Saúde. Classificação Internacional de Doenças. 9. rev. Brasília; 1975.
- Organização Mundial de Saúde. Classificação Internacional de Doenças. 10. rev. Brasília; 1993.
- Doll R, Peto R. Avoidable causes. In: Doll R, Peto R. *The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today*. Oxford: Oxford University Press; 1981.
- Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000 Feb;19(3):335-51. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(20000215\)19:3<335::AID-SIM336>3.0.CO;2-Z](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(20000215)19:3<335::AID-SIM336>3.0.CO;2-Z). PMID:10649300.
- Novak I, Jaksic O, Kulis T, Batinjan K, Znaor A. Incidence and mortality trends of leukemia and lymphoma in Croatia, 1988-2009. *Croat Med J*. 2012 Apr;53(2):115-23. <http://dx.doi.org/10.3325/cmj.2012.53.115>. PMID:22522989.
- Huh J. Epidemiologic overview of malignant lymphoma. *Korean J Hematol*. 2012 Jun;47(2):92-104. <http://dx.doi.org/10.5045/kjh.2012.47.2.92>. PMID:22783355.
- Chassagne-Clément C, Blay JY, Treilleux I, Sebban C, Bergeron C, Biron P, et al. [Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: recent data]. *Bull Cancer*. 1999 Jun;86(6):529-36. PMID:10417426.
- Edwards BK, Howe HL, Ries LA, Thun MJ, Rosenberg HM, Yancik R, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer*. 2002 May;94(10):2766-92. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.10593>. PMID:12173348.
- Lindenmeyer LP, Hegele V, Caregnato JP, Wüst D, Grazziotin L, Stoll P. Follow-up of patients receiving rituximab for diffuse large B cell lymphoma: an overview of systematic reviews. *Ann Hematol*. 2013 Nov;92(11):1451-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-013-1811-4>. PMID:23748882.

24. Hooper WC, Holman RC, Clarke MJ, Chorba TL. Trends in non-Hodgkin lymphoma (NHL) and HIV-associated NHL deaths in the United States. *Am J Hematol.* 2001 Mar;66(3):159-66. [http://dx.doi.org/10.1002/1096-8652\(200103\)66:3<159::AID-AJH1039>3.0.CO;2-2](http://dx.doi.org/10.1002/1096-8652(200103)66:3<159::AID-AJH1039>3.0.CO;2-2). PMID:11279621.
25. Mwakigonja AR, Kaaya EE, Mgaya EM. Malignant lymphomas (ML) and HIV infection in Tanzania. *J Exp Clin Cancer Res.* 2008; 27(1):9. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-9966-27-9>. PMID:18577266.
26. Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, Gamet-Payrastra L. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control.* 2007 Dec;18(10):1209-26. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-007-9061-1>. PMID:17874193.
27. Mills PK, Yang R, Riordan D. Lymphohematopoietic cancers in the United Farm Workers of America (UFW), 1988-2001. *Cancer Causes Control.* 2005 Sep;16(7):823-30. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-005-2703-2>. PMID:16132792.
28. Dreither J, Kordysh E. Non-Hodgkin lymphoma and pesticide exposure: 25 years of research. *Acta Haematol.* 2006; 116(3):153-64. <http://dx.doi.org/10.1159/000094675>. PMID:17016033.
29. Vineis P, Miligi L, Costantini AS. Exposure to solvents and risk of non-Hodgkin lymphoma: clues on putative mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Mar;16(3):381-4. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-0124>. PMID:17337640.
30. Lynch SM, Mahajan R, Beane Freeman LE, Hoppin JA, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to butylate in the Agricultural Health Study (AHS). *Environ Res.* 2009 Oct;109(7):860-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2009.06.006>. PMID:19615679.
31. Pahwa M, Harris SA, Hohenadel K, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Pahwa P, et al. Pesticide use, immunologic conditions, and risk of non-Hodgkin lymphoma in Canadian men in six provinces. *Int J Cancer.* 2012 Dec;131(11):2650-9. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27522>. PMID:22396152.
32. Bräuner EV, Sørensen M, Gaudreau E, LeBlanc A, Eriksen KT, Tjønneland A, et al. A prospective study of organochlorines in adipose tissue and risk of nonHodgkin lymphoma. *Environ Health Perspect.* 2011 Jan;120(1):105-11. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1103573>. PMID:22328999.
33. Cocco P, Satta G, Dubois S, Pili C, Pilleri M, Zucca M, et al. Lymphoma risk and occupational exposure to pesticides: results of the Epilymph study. *Occup Environ Med.* 2013 Feb;70(2):91-8. <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2012-100845>. PMID:23117219.
34. Karipidis KK, Benke G, Sim MR, Kauppinen T, Krickler A, Hughes AM, et al. Occupational exposure to ionizing and non-ionizing radiation and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Int Arch Occup Environ Health.* 2007 Aug;80(8):663-70. <http://dx.doi.org/10.1007/s00420-007-0177-0>. PMID:17334774.
35. Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Agrícola - SINDAG. Dados de mercado. 2002. [cited 2012 Sept 18]. Available from: <http://www.sindag.com.br/upload/ApresentacaoCTIAjan-setembro08.ppt>
36. Caimi PF, Barr PM, Berger NA, Lazarus HM. Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. *Drugs Aging.* 2010 Mar;27(3):211-38. <http://dx.doi.org/10.2165/11531550-000000000-00000>. PMID:20210368.
37. Monteiro GTR, Koifman RJ, Koifman S. Confiabilidade e validade dos atestados de óbito por neoplasias. I. Confiabilidade da codificação para o conjunto das neoplasias no Estado do Rio de Janeiro. *Cad Saude Publica.* 1997; 13(Suppl 1):39-52. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X1997000500005>. PMID:10886923.
38. Laurenti R, Jorge MHPM, Gotlieb SLDA. Confiabilidade dos dados de mortalidade e morbidade por doenças crônicas não-transmissíveis. *Cien Saude Colet.* 2004 Oct-Dec;9(4):909-20. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232004000400012>.
39. Nunes J, Koifman RJ, Mattos IE, Monteiro GTR. Confiabilidade e validade das declarações de óbitos por câncer de útero no município de Belém, Pará, Brasil. *Cad Saude Publica.* 2004 Sep-Oct;20(5):1262-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2004000500020>. PMID:15486669.

Recebido em: Fev. 25, 2015
Aprovado em: Jun. 30, 2015