

Artigo Original

Tendência temporal da mortalidade por linfoma de hodgkin e linfoma não hodgkin no Brasil, 2001 a 2018**Temporal trend of mortality due to hodgkin lymphoma and non-hodgkin lymphoma in Brazil from 2001 to 2018** <http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v10i3.8929>

Nórton Ramsés Canossa Mantey^{1*} ORCID 0000-0002-3150-2789, Erildo Vicente Müller² ORCID 0000-0003-4643-056X, Maria Luiza Vasconcelos Montenegro³ ORCID 0000-0002-5087-8802, Jacques Magnos Canossa Mantey¹ ORCID 0000-0003-1159-4070

RESUMO

Objetivo: Descrever a tendência temporal da mortalidade por linfoma de Hodgkin e não Hodgkin no Brasil, entre 2001-2018, de acordo com as regiões do país. **Materiais e Métodos:** Estudo ecológico de séries temporais, que utilizou informações disponibilizadas no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) entre 2000 e 2019. **Resultados:** Entre 2001 e 2018, a mortalidade no Brasil por linfoma não Hodgkin e não Hodgkin apresentou variação negativa para o sexo masculino e feminino. Durante o período estudado, registrou-se também uma tendência decrescente da taxa de mortalidade por linfoma não Hodgkin na região Sul para o sexo masculino. Essa tendência de diminuição ou estabilidade também foi observada em quase todas as regiões do Brasil, com exceção ao LNH no Norte e Nordeste. **Conclusão:** A mortalidade por linfoma desenvolveu-se de forma heterogênea, no que diz respeito a sua distribuição pelo território nacional e a sua incidência entre os sexos, observando-se taxas de mortalidade superiores em homens e tendência principalmente decrescente ou estável no Brasil e regiões.

Palavras-chave: linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mortalidade, epidemiologia

1 Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, Brasil.

2 Departamento de Enfermagem de Saúde Pública, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, Brasil.

3 Faculdade de Medicina, Universidade de Pernambuco, Recife, Brasil.

ABSTRACT

Objective: Describe the temporal trend of mortality due to Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma in Brazil between 2001 and 2018, according to the regions of the country. **Material and Methods:** An ecological time-series study, which used information available in the Department of Informatics of the Brazilian Unified Health System (DATASUS) between 2001 and 2018. **Results:** Between 2001 and 2018, mortality in Brazil from non-Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma showed a negative variation for males and females. During the period studied, there was also a downward trend in the mortality rate from non-Hodgkin lymphoma in the South region for males. This downward trend or stability was also observed in almost all regions of Brazil, with the exception of NHL in the North and Northeast. **Conclusion:** The mortality from lymphoma developed heterogeneously, with regard to its distribution throughout the national territory and its incidence between sexes, with higher mortality rates in men and a mainly decreasing or stable trend in Brazil and regions.

Keywords: hodgekin lymphoma, non-hodgekin lymphoma, mortality, epidemiology

INTRODUÇÃO

Os linfomas são neoplasias malignas que têm origem no sistema linfático, onde se encontram as células de defesa do organismo. Os linfomas se ramificam em dois grandes grupos: linfoma de Hodgkin (LH) e linfoma não Hodgkin (LNH)¹. O linfoma de Hodgkin advém da multiplicação desordenada dos linfócitos, geralmente do tipo B, dando origem às células de Reed-Sternberg, e possui um padrão de distribuição pelo corpo humano. O linfoma não Hodgkin (LNH) surge de mutações nos linfócitos T e B, sendo caracterizado por se distribuir aleatoriamente², existindo mais de 20 tipos² divididos segundo a Classificação Internacional de Doenças, a CID-10 em : Linfoma não-Hodgkin Linfoma não-Hodgkin difuso , linfoma de células T cutâneas e periféricas e outros tipos de Linfoma não-Hodgkin não especificados².

Apesar dos linfomas possuírem uma etiologia pouco esclarecida, sabe-se que a proliferação de células cancerígenas pode ser influenciada por fatores de risco como: exposição a substâncias químicas com potencial carcinogênico, infecções virais, quadros de imunodeficiência e modificações genéticas hereditárias³.

No cenário global, os linfomas estão distribuídos de maneira heterogênea. Sabe-se que as taxas de mortalidade são maiores em países com menor desenvolvimento socioeconômico. Tal fato por ser explicado, em parte, por barreiras de acesso aos sistemas de saúde, com diagnóstico e tratamento tardios. Em contrapartida, taxas de incidência são mais frequentes nas nações com maior Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) como Estados Unidos, Oceania, Ásia e União Europeia⁴.

No que diz respeito ao Brasil, o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estimou 12.030 novos casos de LNH para o ano de 2020, sendo 6.580 em homens e 5.450 em mulheres, mas também 2.640 novos casos de LH para o mesmo ano, sendo 1.590 em homens e 1.050 em mulheres, o que mostra distribuição de taxas de incidência diferentes entre os sexos⁵. Segundo dados do Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)⁶, o linfoma de Hodgkin e o linfoma não Hodgkin estão entre os 25 tipos de cânceres responsáveis pelas maiores taxas de mortalidade no território brasileiro, ocupando, respectivamente, a vigésima quinta e a décima quarta posição.

O número de estudos epidemiológicos, nos últimos anos, que buscaram englobar, na mesma investigação, a linha evolutiva do número de mortes por linfoma de Hodgkin e não Hodgkin no Brasil, através de uma análise retrospectiva, foi escassa na literatura. Entretanto, devido à importância dos linfomas dentre o número de casos de câncer na população nacional, faz-se imprescindível investigar suas distribuições nas diferentes regiões brasileiras.

Sendo assim, o presente estudo teve o objetivo de descrever a tendência de mortalidade por linfoma de Hodgkin e não Hodgkin para ambos os sexos, segundo o Brasil e regiões, para o período de 2001-2018.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo ecológico de séries temporais para descrever as tendências da mortalidade segundo regiões na população masculina e feminina do linfoma de Hodgkin e dos linfomas não Hodgkin, entre os anos de 2001 e 2018, nas cinco regiões brasileiras e no Brasil.

Foram utilizados dados de mortalidade disponibilizados no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) coletados por meio do TABNET para os anos de 2000 a 2019.

Foram analisados dados de cinco classificações, as quais foram determinadas, segundo a 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), pelos códigos C81 (Linfoma Hodgkin), C82 (Linfoma não-Hodgkin folicular), C83 (Linfoma não-Hodgkin difuso), C84 (Linfomas de células T cutâneas e periféricas) e C85 (Linfoma não-Hodgkin de outros tipos e tipo não específico). Foram coletados dados, para ambos os sexos, de morte total bruta por faixa etária (0-19; 20-29; 30-39; 40-49; 50-59; 60-69; 70-79; 80+) de cada neoplasia, e de mortes mal definidas em todas as regiões brasileiras e no Brasil, também por faixa etária, assim como o total de mortes em cada região e no Brasil, por faixa etária para cada ano analisado.

Para a análise da tendência temporal, a taxa de morte bruta de cada neoplasia estudada foi compensada pelas causas mal definidas, usando a metodologia proposta por Oliveira et al⁷. Dessa maneira, a taxa de mortes compensada de cada neoplasia em cada faixa etária (X_c) é dada por $X_c = X + X * M / (T - M)$, onde X são as mortes definidas de cada neoplasia por faixa etária, M é o total de mortes mal definidas por faixa etária, e T é o total de mortes por faixa etária. Esse ajuste foi feito em todas as neoplasias, nas oito faixas etárias estudadas, em todas as cinco regiões e no Brasil, nos anos de 2000 a 2019.

Após o ajuste pelas mortes mal definidas, foi utilizada a média das mortes do triênio por faixa etária, e foi determinada a frequência de mortalidade para cada tipo de câncer em cada região brasileira e no Brasil, segundo faixa etária em cada ano. As taxas de mortalidade para cada 100.000 pessoas, homens e mulheres, foi padronizada pelo método direto utilizando-se como padrão à população mundial (new world standard population)⁸, a qual é considerada adequada para os novos modelos de padronização⁹. Posteriormente, foram feitas as somas das mortalidades de todas as faixas etárias em todos os anos, determinando, assim, a mortalidade compensada e padronizada total para cada ano, em cada sexo, nas regiões brasileiras e no Brasil.

A população brasileira masculina e feminina residente no período de 2000 a 2019 por faixa etária foi obtida na projeção feita pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, no ano 2000 para o período de 2000 a 2020 (IBGE. Censo demográfico 2000, <http://www.ibge.gov.br>, acessado em 10/jan/2021).

Foi determinada, após isso, o coeficiente angular (B1), acompanhada de seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%), e p valor, tendo por base a regressão linear. (Tabela 1)

Admitiu-se tendência crescente e decrescente quando ambos os intervalos de confiança fossem maiores que zero e menores que zero, respectivamente. O termo tendência estável foi utilizado quando $p > 0,05$ ou intervalo de confiança incluísse o valor 0 (hipótese nula).¹⁰⁻¹² Para análise gráfica, foi utilizado o programa Microsoft Excel 2013¹³. Para análise estatística, utilizou-se o IBM SPSS Statistics 22¹⁴.

Foram confeccionados dois modelos gráficos. O modelo 1 apresenta a linha de incidência da média de morte ajustada e compensada para o Linfoma Hodgkin e para o Linfoma Não Hodgkin de

ambos os sexos em cada região brasileira e no Brasil.

O modelo 2 representa a incidência percentual de cada um dos cinco CIDs analisados com base no total de mortes por linfomas no determinado ano no Brasil. Tais gráficos apresentam, separadamente, a mortalidade em homens e mulheres no Brasil.

A pesquisa não se valeu da apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa/ Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/CONEP) por utilizar dados secundários disponibilizados pelo DATASUS por meio do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). Tal software não permite identificação dos indivíduos e está em conformidade com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 510, de 7 de abril de 2016.

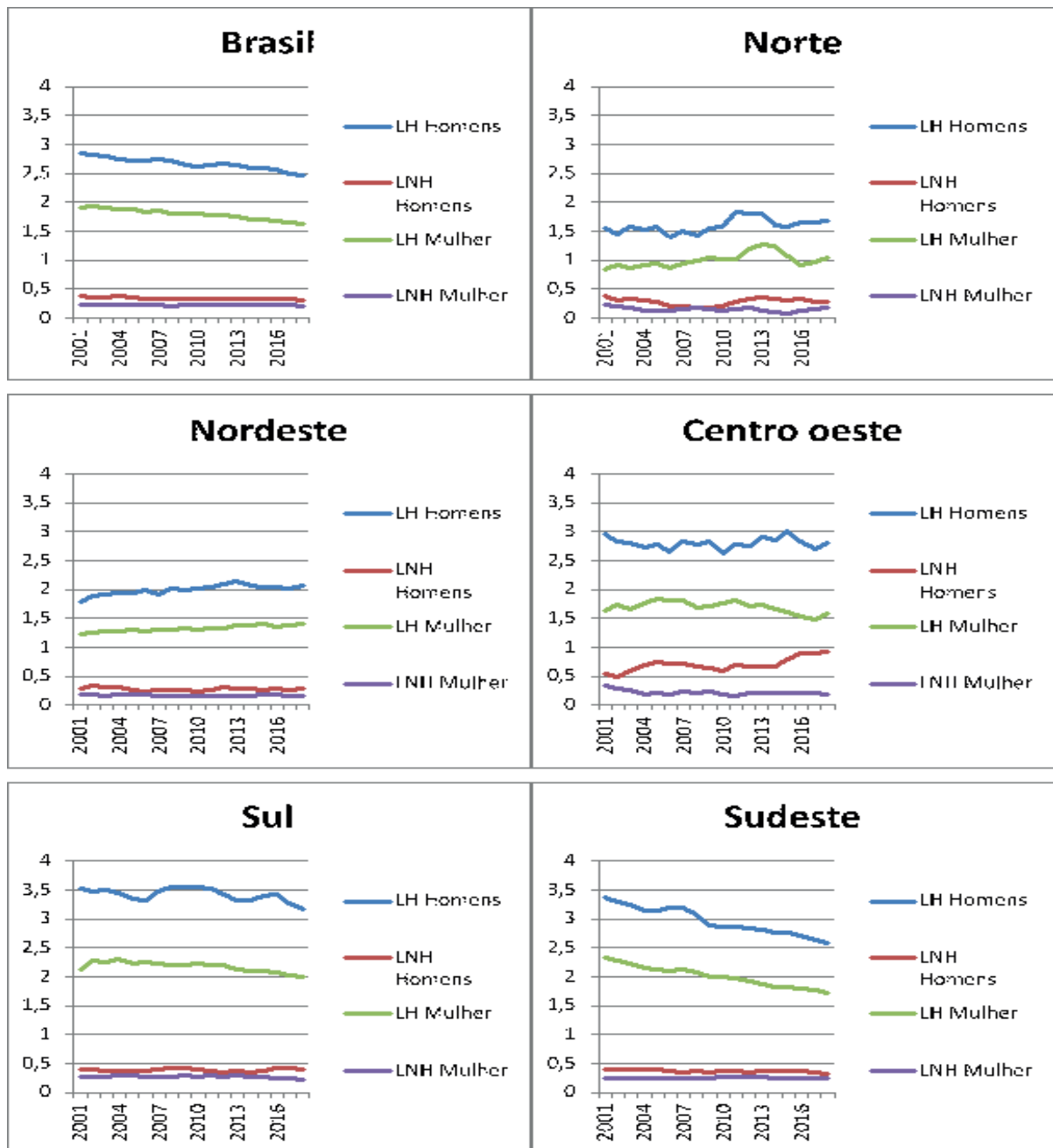
RESULTADOS

No período de 2001 a 2018 foram registradas 74524 mortes pelo linfoma não Hodgkin e 9725 pelo linfoma de Hodgkin no país. A taxa de mortalidade padronizada pela população mundial, para o ano de 2018, para o linfoma não Hodgkin, no Brasil, foi de 2,47 óbitos/100 mil (homens) e 1,63 óbitos/100 mil (mulheres) no Brasil, variando em homens de 1,69 óbitos/100 mil (Região Norte) até 3,17 óbitos/100 mil (Região sul). No Linfoma de Hodgkin, o Brasil apresentou taxas de mortalidade nesse mesmo ano de 0,31 óbitos/100 mil (homens) e 0,21 óbitos/100 mil (mulheres), variando no sexo masculino de 0,27 óbitos/100 mil (Região Norte) até 0,93 óbitos/100 mil (Região centro-oeste). No sexo feminino, as taxas padronizadas foram inferiores, variando de 0,16 óbitos/100 mil (Região nordeste) até 0,24 óbitos/100 mil (região sudeste) no linfoma de Hodgkin, e de 1,03 óbitos/100 mil (Região norte) até 1,99 óbitos/100 mil (Região sul) no linfoma não Hodgkin (Figura 1).

A taxa de mortes padronizada para o linfoma não Hodgkin apresentou-se, em média, no Brasil, 49,11% maior em homens que em mulheres, ao passo que no linfoma de Hodgkin esse valor foi de 26,28%. Na região centro-oeste, a incidência de linfoma de Hodgkin em homens foi, em média, 163,14% maior que em mulheres. Na região norte, tal valor foi de 4,97%, na região nordeste, 3,70%, no sudeste 38,19%, e no sul 44,35% (Figura 1).

A taxa de mortes por linfoma de Hodgkin na região centro-oeste foi 65,42% maior em homens que em mulheres. Na região Norte 59,17%, na região nordeste 50,75%, na região sudeste 47,77%, e na região sul 57,53% (Figura 1).

Figura 1. SÉRIE HISTÓRICA DA TAXA DE MORTALIDADE NO BRASIL E REGIÕES DO LH E LNH PARA OS ANOS DE 2001 A 2018



Fonte: SIM, 2021

A tendência no período estudado do linfoma não Hodgkin no Brasil apresentou-se decrescente para homens ($B1 = -1,89\%$; IC 95%: $-2,18 - -1,59$) e para mulheres ($B1 = -1,71\%$; IC 95%: $-1,85 - -1,57$). A tendência do linfoma de Hodgkin também teve tendência decrescente para homens ($B1 = -0,24\%$; IC 95%: $-0,38 - -0,10$) e para mulheres ($B1 = -0,07\%$; IC95%: $-0,13 - -0,01$). Somente no centro-oeste foi observada tendência crescente no LH de mortes no sexo masculino ($B1 = 1,67\%$; IC95% = $0,87 - 2,47$) (tabela 1).

Para os períodos analisados, observaram-se decréscimos expressivos na região sudeste para o linfoma não Hodgkin nos sexos masculino ($B1 = -4,37\%$; IC 95%: $-4,93 - -3,81$; $p < 0,001$) e feminino ($B1 = -3,37\%$; IC 95%: $-3,59 - -3,16$; $p < 0,001$). Na região sul, o decréscimo foi menos acentuado, com $B1$ de $-1,33$ (IC95%: $-1,85 - -0,81$) em mulheres $B1$ (IC95%: $-2,10 - -0,26$) em homens. Na região Norte, o linfoma não Hodgkin teve tendência crescente em homens ($B1 = 1,35\%$; IC 95% = $0,30 - 2,39$) e em mulheres ($B1 = 1,34\%$; IC95% = $0,35 - 2,33$) (tabela 1).

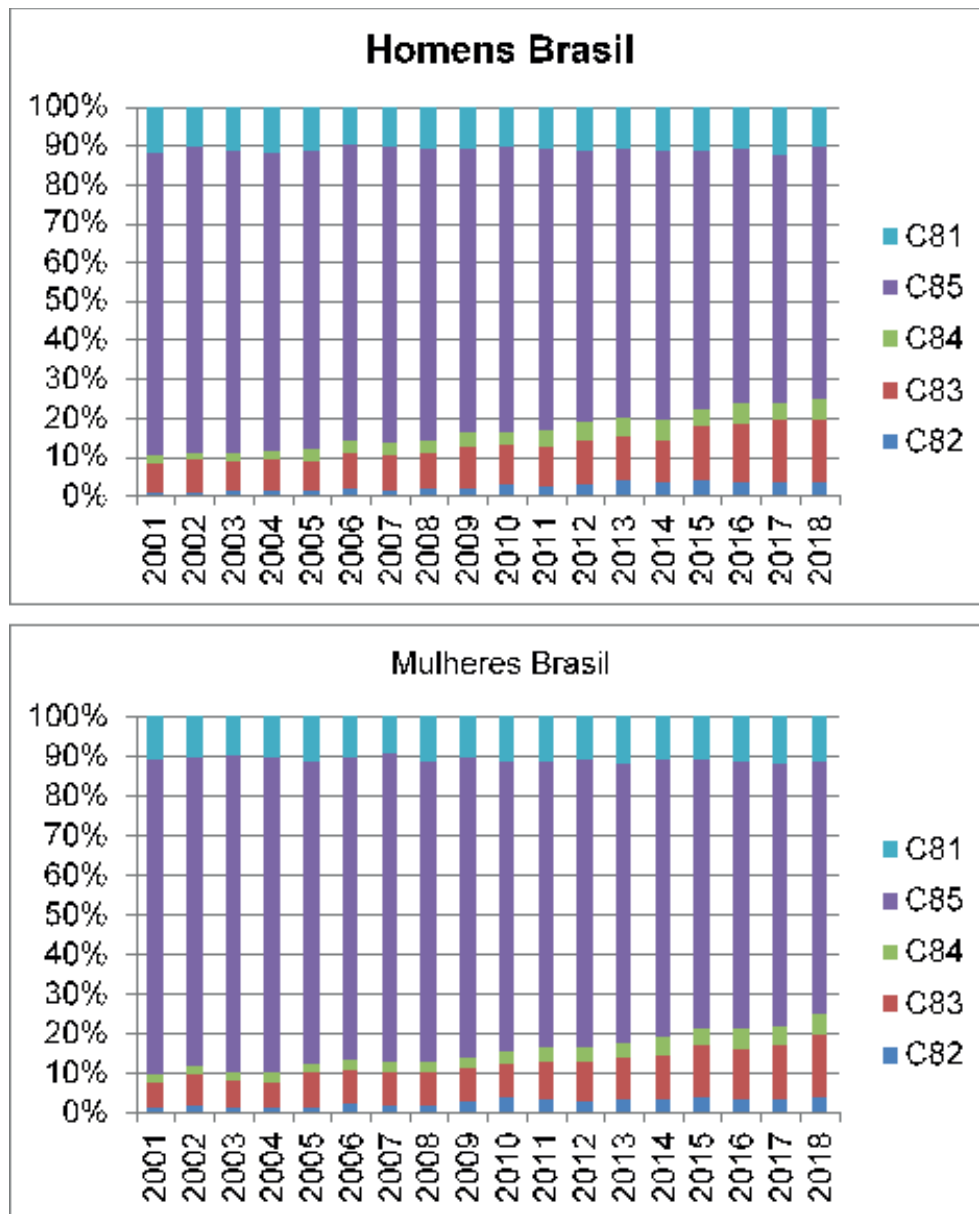
Tabela 1. ESTIMATIVA DO COEFICIENTE DE VARIAÇÃO ANUAL DO LH E DOS LNH PARA O BRASIL E SUAS REGIÕES EM AMBOS OS SEXOS PARA O PERÍODO DE 2001 A 2018.

| | B1 | IC 95% | P valor | Tendência com base no IC |
|----------------------------|--------|-------------------|---------|--------------------------|
| Feminino Brasil LNH | -1,709 | (-1,851 – -1,568) | p<0,001 | Decrescente |
| Masculino Brasil LNH | -1,888 | (-2,183 – -1,593) | p<0,001 | Decrescente |
| Feminino Centro-oeste LNH | -1,077 | (-1,884 – -0,27) | 0,012 | Decrescente |
| Masculino Centro-oeste LNH | 0,081 | (-0,868 – 1,03) | 0,858 | Estável |
| Feminino Norte LNH | 1,342 | (0,352 – 2,332) | 0,011 | Crescente |
| Masculino Norte LNH | 1,346 | (0,304 – 2,388) | p<0,001 | Crescente |
| Feminino Nordeste LNH | 0,908 | (0,721 – 1,096) | p<0,001 | Crescente |
| Masculino Nordeste LNH | 1,349 | (0,839 – 1,859) | p<0,001 | Crescente |
| Feminino Sudeste LNH | -3,374 | (-3,591 – -3,158) | p<0,001 | Decrescente |
| Masculino Sudeste LNH | -4,372 | (-4,934 – -3,809) | p<0,001 | Decrescente |
| Feminino Sul LNH | -1,326 | (-1,848 – -0,805) | p<0,001 | Decrescente |
| Masculino Sul LNH | -1,178 | (-2,099 – -0,256) | 0,015 | Decrescente |
| Feminino Brasil LH | -0,072 | (-0,134 – -0,01) | 0,026 | Decrescente |
| Masculino Brasil LH | -0,238 | (-0,376 – -0,101) | 0,002 | Decrescente |
| Feminino Centro-oeste LH | -1,077 | (-1,884 – -0,27) | 0,012 | Decrescente |
| Masculino Centro-oeste LH | 0,081 | (-0,868 – 1,03) | 0,858 | Estável |
| Feminino Norte LH | 1,342 | (0,352 – 2,332) | 0,011 | Crescente |
| Masculino Norte LH | 1,346 | (0,304 – 2,388) | p<0,001 | Crescente |
| Feminino Nordeste LH | 0,908 | (0,721 – 1,096) | p<0,001 | Crescente |
| Masculino Nordeste LH | 1,349 | (0,839 – 1,859) | p<0,001 | Crescente |
| Feminino Sudeste LH | -3,374 | (-3,591 – -3,158) | p<0,001 | Decrescente |
| Masculino Sudeste LH | -4,372 | (-4,934 – -3,809) | p<0,001 | Decrescente |
| Feminino Sul LH | -1,326 | (-1,848 – -0,805) | p<0,001 | Decrescente |
| Masculino Sul LH | -1,178 | (-2,099 – -0,256) | 0,015 | Decrescente |

Fonte: SIM, 2021.

Os LNH representaram 89,32% de todas as mortes por linfoma em homens no Brasil no ano de 2018, e 88,66% em mulheres. O linfoma de CID C85 (de outros tipos ou tipo não específico) representou 88,41 % dos LNH no Brasil em homens, e 89,16% em mulheres para o ano de 2001. (gráfico 2). Para o ano de 2018, o percentual de mortalidade atribuída ao linfoma de CID C85 diminuiu para 72,53% em homens e 72,21% em mulheres, sendo observado uma diminuição da proporção percentual do LNH de CID C85, bem como o aumento dessa proporção para o LNH C83, em ambos os sexos no Brasil (figura 2).

Figura 2. INCIDÊNCIA PERCENTUAL DE CADA UM DOS CINCO CIDS ANALISADOS COM BASE NO TOTAL DE MORTES POR LINFOMA NO DETERMINADO ANO NO BRASIL.



C81: Doença de Hodgkin; C82: Linfoma não-Hodgkin, folicular (nodular); C83: Linfoma não-Hodgkin difuso; C84: Linfomas de células T cutâneas e periféricas; C85: Linfoma não-Hodgkin de outros tipos e de tipo não especificado.

Fonte: SIM, 2021.

DISCUSSÃO

No presente estudo foi observada tendência estabilidade ou decréscimo dos LNH e do LH entre os anos de 2001 a 2018, partido da análise dos dados padronizados pela população mundial, na grande maioria dos resultados. No Brasil, a incidência, tanto do linfoma Hodgkin, quanto do linfoma não Hodgkin, teve tendência decrescente em ambos os sexos.

A revisão de Howlader *et al* publicada em 2013 observou diminuição da incidência de casos de LH em vários países desenvolvidos entre os anos 1975 a 2010^{15,16,17}. A maioria dos países desenvolvidos teve aumento na mortalidade por linfoma não Hodgkin, em ambos os sexos, desde 1960 (Estados Unidos da América, Reino Unido, Holanda, Suíça, Noruega, Suécia, Japão, França, Finlândia, Canadá, Austrália), com diminuição dela a partir de 1995, tal fato pode ser explicado em parte por melhora de diagnóstico e tratamento com a utilização de novas drogas^{18,19}. O aumento até a década de 1990 e

posterior estabilidade também foi observado em outros países ^{15,20,21}.

Estudos sugerem que as diferenças geográficas de ocorrência podem ser devido, além de fatores ambientais e genéticos, as diferentes infraestruturas, principalmente em países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil ^{5,19}. O que em parte poderia justificar essa heterogeneidade regional do Brasil, representada pelas diferentes tendências.

A tendência de estabilização foi observada também em países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil, pela melhoria de acesso aos serviços e inserção de novas drogas²². O decréscimo observado pode ser explicado por fatores como a adição de medicamentos, como rituximabe, e aos regimes de quimioterapia padrão (quimioimunoterapia), que alteram positivamente os resultados de sobrevida do paciente²². Os tratamentos para LNH podem ser quimioterapia ou radioterapia (para estágios iniciais)^{23,24}. A inserção de novas drogas também melhorou a sobrevida relativa de cinco anos, observada em países desenvolvidos como nos Estados Unidos e Alemanha, chegando a 87 % nas últimas décadas^{24,25}.

Dentre outros fatores, no Brasil, a diminuição na proporção de LNH de outros tipos e de tipo não especificado (C85) pode estar relacionada, como em outras partes do mundo, à melhora no diagnóstico¹⁶ e no tratamento²², o que justificaria em parte a diminuição da proporção de mortalidade desse CID em relação aos demais, visto que parte dos diagnósticos. Além disso, a variação na taxa de mortalidade observada nas diversas regiões do Brasil também pode ter ocorrido devido à diferença de outros fatores de risco, como doenças infecciosas da América do Sul, e a diferença socioeconômica que altera o acesso ao diagnóstico e ao tratamento, o que justifica, em parte, a disparidade de mortalidade e incidência nos diversos países do mundo^{26,27}, e também no Brasil. A subnotificação e a mal classificação de óbitos ainda é um problema no país, porém alguns estudos realizados vêm mostrando melhoras na confiabilidade, na validade, além da cobertura universal dos dados provenientes do SIM²⁸⁻³⁰, de modo que a confiabilidade da tendência temporal tende a ser de maior precisão.

Parte do problema brasileiro e de parte do mundo engloba o diagnóstico, que exige aparato tecnológico de acesso limitado a certas regiões, o qual é realizado por meio da retirada de parte do tecido linfóide para ser analisado, sendo que o tratamento do LH e LNH pode variar conforme as especificações do linfadenoma, podendo ser com ciclos quimioterápicos, uso de anticorpos monoclonais e radioterapia³¹. O uso de monoclonais, que faz parte do tratamento mais eficaz, pode ser inviável no âmbito econômico, de modo que em torno de 75% dos médicos do Brasil consideram que o monoclonal rituximabe não é de fácil acesso economicamente, e que 45 % dos pacientes adiaram o tratamento com medicamentos monoclonais devido a fatores monetários³². Tal realidade, possivelmente, altera a taxa de mortalidade em certos locais.

Nesse estudo foi observado que a mortalidade pelo LH e pelo LNH variou entre os sexos, sendo mais prevalente em homens em todos os estados e no Brasil. A incidência dos linfomas mostrou-se, em outros estudos, com faixa etária variada³³. Nos EUA, o LH foi o câncer mais diagnosticado em jovens de 15-19 anos³⁴. A mortalidade do LH foi superior em homens também em outros estudos¹⁶ atingindo 34,91 % mais homens do que mulheres em 2016 na Alemanha³⁵. Tal disparidade na mortalidade entre sexos ainda não é bem explicada, todavia acredita-se que fatores de exposições, como trabalho em fazendas, trabalho industrial ou de engenharia, propiciam o desenvolvimento de alguns desses linfomas³⁶.

A mortalidade por LH observada nesse estudo foi amplamente decrescente ou estacionária, seguindo a tendência mundial de diminuição³³, com exceção do masculino no Centro-oeste. No Canadá, também foi observada decrescência³⁸. Nos EUA, bem como no Canadá, tal declínio foi atribuído, principalmente, a melhor classificação e diagnóstico da doença^{38,39}.

Dentre os possíveis fatores de risco de LNH, um dos que mais aparenta estar relacionado ao cenário brasileiro é a exposição à agrotóxicos (herbicidas e inseticidas), solventes e fertilizantes⁴⁰, tendo em vista que o país é um grande consumidor de produtos químicos desse espectro. Além dessas, outras causas são possíveis fatores de risco para desenvolvimento de LNH, sendo elas: infecção pelo vírus HIV, vírus Epstein-Barr, HTLV1 pela bactéria *Helicobacter pylori* ⁴¹, vírus da hepatite C ⁴²,

obesidade⁴³, tabagismo⁴⁴ e consumo de álcool⁴⁵. Dentre os fatores que podem interferir positivamente para a estabilização da mortalidade de LNH no país está a exposição ao sol, que se mostrou benéfica na redução de riscos em subtipos específicos de célula B⁴⁶.

O tratamento do LH melhorou nas últimas décadas com aprimoramento de procedimentos e diagnóstico, e fez com que a mortalidade reduzisse. Embora ainda não esteja bem estabelecido, o LH ainda está, aparentemente, associado a doenças circulatórias, envolvendo insuficiência cardíaca, doença coronariana, doença cardíaca valvular, muitas vezes tardias, decorrentes da toxicidade do tratamento⁴⁷.

A região norte apresentou a menor proporção de mortes em homens e em mulheres pelo linfoma não Hodgkin quando comparado com as demais regiões, tendo mortalidade padronizada e ajustada de 1,68 em homens e 1,03 em mulheres, no ano de 2018, ao passo que a mortalidade nessa mesma categoria para o Sul é de 3,17 e 1,99, respectivamente. Essa diferença pode ser explicada, em parte, pelas barreiras geográficas, pelas ofertas de serviços⁴⁸ e pelo IDH, o qual se apresenta com valores maiores no Sul (IDH entre 0,774 e 0,749), quando comparado ao Norte, que apresentou IDH menores (entre 0,708 e 0,646)⁴⁹, o que representa diferença tanto no acesso ao diagnóstico e tratamento, quanto, em parte, pelo uso de agrotóxicos, tendo em vista que os estados do sul ocupam a 2, a 3 e a 4 posição de estados que mais consomem agrotóxicos no Brasil⁵⁰.

Dentre as limitações desse estudo estão a irregularidade da distribuição de óbitos pelo SIM, e a impossibilidade de análise por subtipos de LNH, devido a grande frequência de LNH de outros tipos e tipos não especificados (CID C85).

Sendo assim o estudo concluiu que as tendências temporais sinalizam uma diminuição ou estabilização da incidência na maior parte dos linfomas em quase todas as regiões do Brasil, com exceção do Norte e Nordeste, que tiveram tendência crescente em cinco das oito divisões. Todavia, tais dados devem ser interpretados com cautela, visto que podem ser decorrentes da melhora no diagnóstico e em outros fatores epidemiológicos, e não estarem relacionados, propriamente, com as características populacionais da região.

Contribuição dos Autores

NRCS: planejamento, a análise, a interpretação e a discussão dos resultados, a redação e a revisão final do artigo

EVM: análise de dados, da interpretação dos resultados e da revisão final do artigo.

MLVM: planejamento, a análise, a interpretação e a discussão dos resultados, a redação e a revisão final do artigo

JMCM: planejamento, a análise, a interpretação e a discussão dos resultados, a redação e a revisão final do artigo

Conflito de Interesse

Autores declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Gouveia M de S, Batista JKM, Passos TS, Prado BS, Siqueira CE, Almeida-Santos MA. Comparison of factors associated with leukemia and lymphoma mortality in Brazil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2020;36:e00077119. Available from: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00077119>.
2. INCA, 2018[acessado em 5 jan 2021]. Linfoma de Hodgkin - versão para Profissionais de Saúde. Disponível em:<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/linfoma-de-hodgkin/profissional-de-saude>.
3. INCA, 2021[acesado em 10 fev 2021]. Linfoma não Hodgkin. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/linfoma-nao-hodgkin>.
4. Marcus R, Sweetenham JW, Williams ME. *Lymphoma: pathology, diagnosis, and treatment*. Cambridge University Press; 2013.
5. INCA, 2019[acessado em 20 dez 2020]. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.
6. GLOBOCAN, 2020[acessado em 15 fev 2021]. The Global Cancer Observatory. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheets.pdf>.
7. de Oliveira GMM, Klein CH, Souza e Silva NA de. Mortalidade por doenças cardiovasculares em três estados do Brasil de 1980 a 2002. *Rev Panam salud publica*. 2006;19:85–93.
8. NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2013[acessado em 16 abr de 2021]. World (WHO 2000-2025) Standard. Disponível em:<https://seer.cancer.gov/stdpopulations/world.who.html>.
9. Bonita, R(2010). *Epidemiologia básica*. 2.ed. - São Paulo, Santos.
10. Rufinoa JP, Monteiroa ALM, Almeida JP, dos Santos KM, da Cruz Andradea M, Pricinote SCM. Tendência da mortalidade por neoplasias malignas em idosos brasileiros com mais de 80 anos entre 2000 e 2017. Available from: doi: 10.5327/Z2447-212320202000097
11. Kim H, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* [Internet]. 2000;19(3):335–51. Available from: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(20000215\)19:3%3C335::AID-SIM336%3E3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(20000215)19:3%3C335::AID-SIM336%3E3.0.CO;2-Z).
12. Rea F, Pagan E, Compagnoni MM, Cantarutti A, Pagni P, Bagnardi V, et al. Joinpoint regression analysis with time-on-study as time-scale. Application to three Italian population-based cohort studies. *Epidemiol Biostat Public Heal* [Internet]. 2017;14(3). Available from: <https://doi.org/10.2427/12616>.
13. Microsoft Office. *Microsoft Excel. Versão 15.0: software para processamento de texto, banco de dados e estatísticas para microcomputadores*. Redmond: Microsoft Corporation; 2013.
14. IBM Corp.. *IBM SPSS Statistics for Windows, Versão 22.0*. Armonk, NY: IBM Corp, 2013.
15. Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: The end of an epidemic? *Int J cancer* [Internet]. 2008;123(8):1917–23. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.23722>.
16. van de Schans SAM, Issa DE, Visser O, Nooijen P, Huijgens PC, Karim-Kos HE, et al. Diverging trends in incidence and mortality, and improved survival of non-Hodgkin's lymphoma, in the Netherlands, 1989–2007. *Ann Oncol* [Internet]. 2012;23(1):171–82. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr055>.
17. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, et al. Previous Version: SEER cancer statistics review, 1975–2010. *Natl Cancer Inst*. 2013;21:12.
18. Sites A. *SEER Cancer Statistics Review 1975-2010*. Bethesda, MD Natl Cancer Institute Available from <http://seer.cancer.gov/csr>. 2013;
19. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J cancer* [Internet]. 2015;136(5):E359–86. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.

20. Devesa SS, Fears T. Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res.* 1992;52(19 Supplement):5432s-5440s.
21. Storm HH, Klint Å, Tryggvadóttir L, Gislum M, Engholm G, Bray F, et al. Trends in the survival of patients diagnosed with malignant neoplasms of lymphoid, haematopoietic, and related tissue in the Nordic countries 1964–2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2010;49(5):694–712. Available from: <https://doi.org/10.3109/02841861003631495>.
22. Molina A. A decade of rituximab: improving survival outcomes in non-Hodgkin's lymphoma. *Annu Rev Med* [Internet]. 2008;59:237–50. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev.med.59.060906.220345>.
23. Zinzani PL, Tani M, Pulsoni A, Gobbi M, Perotti A, De Luca S, et al. Fludarabine and mitoxantrone followed by yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in previously untreated patients with follicular non-Hodgkin lymphoma trial: a phase II non-randomised trial (FLUMIZ). *Lancet Oncol* [Internet]. 2008;9(4):352–8. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70039-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70039-1).
24. Jemal A, Clegg LX, Ward E, Ries LAG, Wu X, Jamison PM, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2001, with a special feature regarding survival. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc* [Internet]. 2004;101(1):3–27. Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.20288>.
25. Zentrum für Krebsregisterdaten, 2021 [acessado em 25 abr 2021]. Hodgkin lymphoma. Disponível em: https://www.krebsdaten.de/Krebs/EN/Content/Cancer_sites/Hodgkin_lymphoma/hodgkin_lymphoma_node.html.
26. Miranda-Filho A, Piñeros M, Znaor A, Marcos-Gragera R, Steliarova-Foucher E, Bray F. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer causes Control* [Internet]. 2019;30(5):489–99. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10552-019-01155-5>.
27. Østgård LSG, Nørgaard JM, Severinsen MT, Sengeløv H, Friis L, Jensen MK, et al. Data quality in the Danish National Acute Leukemia Registry: a hematological data resource. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2013;5:335. Available from: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S48411>.
28. Laurenti R, Mello Jorge MHP de, Gottlieb SLD. A confiabilidade dos dados de mortalidade e morbidade por doenças crônicas não-transmissíveis. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2004;9(4):909–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232004000400012>.
29. 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* [Internet]. 1997;13:S39–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X1997000500005>.
30. 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;20:1262–8.
31. Dominguez RGS, Freire ASV, Silva SS, Campos NAS. Morbimortalidade por doenças oncohematológicas no Brasil entre 2002 e 2016. *Rev Eletrônica Acervo Saúde* [Internet]. 2020;12(10):e3795–e3795. Available from: <https://doi.org/10.25248/reas.e3795.2020>.
32. Baer II WH, Maini A, Jacobs I. Barriers to the access and use of rituximab in patients with non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: a physician survey. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2014;7(5):530–44. Available from: <https://doi.org/10.3390/ph7050530>.
33. Huh J. Epidemiologic overview of malignant lymphoma. *Korean J Hematol* [Internet]. 2012;47(2):92. Available from: <https://doi.org/10.5045/kjh.2012.47.2.92>.
34. American Cancer Society, 2021 [acessado em 16 jan 2021]. Key Statistics for Hodgkin Lymphoma. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/hodgkin-lymphoma/about/key-statistics.html#:~:text=Key%20Statistics%20for%20Hodgkin%20Lymphoma,570%20males%20and%20390%>.
35. Cancer in Germany, 2021 [acessado em 13 mar 2021]. Hodgkin lymphoma. Disponível em: https://www.krebsdaten.de/Krebs/EN/Content/Publications/Cancer_in_Germany/cancer_chapters_2015_2016/cancer_c81.pdf?__blob=publicationFile.

36. Monnereau A, Slager SL, Hughes AM, Smith A, Glimelius B, Habermann TM, et al. Medical history, lifestyle, and occupational risk factors for hairy cell leukemia: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr* [Internet]. 2014;2014(48):115–24. Available from: <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgu004>.
37. Bernstein L, Newton P, Ross RK. Epidemiology of hairy cell leukemia in Los Angeles County. *Cancer Res* [Internet]. 1990;50(12):3605–9. Available from: <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgu004>.
38. Ye X, Mahmud S, Skrabek P, Lix L, Johnston JB. Long-term time trends in incidence, survival and mortality of lymphomas by subtype among adults in Manitoba, Canada: a population-based study using cancer registry data. *BMJ Open* [Internet]. 2017;7(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015106>.
39. Glaser SL, Clarke CA, Keegan THM, Chang ET, Weisenburger DD. Time trends in rates of Hodgkin lymphoma histologic subtypes: true incidence changes or evolving diagnostic practice? *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers* [Internet]. 2015;24(10):1474–88. Available from: <https://doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0281>.
40. Karami S, Bassig B, Stewart PA, Lee K-M, Rothman N, Moore LE, et al. Occupational trichloroethylene exposure and risk of lymphatic and haematopoietic cancers: a meta-analysis. *Occup Environ Med* [Internet]. 2013;70(8):591–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2012-101212>.
41. Boccolini P de MM, Boccolini CS, Meyer A. Tendência de mortalidade por linfomas não Hodgkin no Brasil, 1980 a 2012. *Cad Saúde Coletiva* [Internet]. 2015;23(2):188–97. Available from: <https://doi.org/10.1590/1414-462X201500020014>.
42. Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers* [Internet]. 2006;15(11):2078–85. Available from: <https://doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0308>.
43. Larsson SC, Wolk A. Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer* [Internet]. 2011;47(16):2422–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.029>.
44. Sergentanis TN, Kanavidis P, Michelakos T, Petridou ET. Cigarette smoking and risk of lymphoma in adults: a comprehensive meta-analysis on Hodgkin and non-Hodgkin disease. *Eur J cancer Prev* [Internet]. 2013;22(2):131–50. Available from: <https://doi:10.1097/CEJ.0b013e328355ed08>.
45. Tramacere I, Pelucchi C, Bonifazi M, Bagnardi V, Rota M, Bellocco R, et al. Alcohol drinking and non-Hodgkin lymphoma risk: a systematic review and a meta-analysis. *Ann Oncol* [Internet]. 2012;23(11):2791–8. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mds013>.
46. Cox B, Liu C-W, Sneyd MJ, Cameron CM. Epidemic of non-Hodgkin lymphoma in new Zealand remains unexplained. *J Cancer Epidemiol* [Internet]. 2014;2014. Available from: <https://doi.org/10.1155/2014/315378>.
47. Weibull CE, Björkholm M, Glimelius I, Lambert PC, Andersson TML, Smedby KE, et al. Temporal trends in treatment-related incidence of diseases of the circulatory system among Hodgkin lymphoma patients. *Int J cancer* [Internet]. 2019;145(5):1200–8. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.32142>.
48. Travassos C, Castro MSM de. Determinantes e desigualdades sociais no acesso e na utilização de serviços de saúde. *Políticas e Sist saúde no Bras*. 2012;2:183–206.
49. Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil 2013.[acessado em 02 mai 2021].disponível em :<https://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/rankings/idhm-uf-2010.html>.
50. Pignati WA, Lima FAN de S, Lara SS de, Correa MLM, Barbosa JR, Leão LH da C, et al. Distribuição espacial do uso de agrotóxicos no Brasil: uma ferramenta para a Vigilância em Saúde. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2017;22:3281–93. Available from: <https://doi.org/10.1590/1413-812320172210.17742017>.