**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA**

Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública

**ANÁLISE DA INCIDÊNCIA DOS LINFOMAS NO
MUNICÍPIO DE SÃO PAULO, 1997 A 2012.**

Raphael Akira Siqueira Ishibashi

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Saúde Pública para obtenção do
título de Mestre Ciências.

Área de Concentração: Saúde
Pública.

Orientadora: Profa. Dra. Gleice
Margarete de Souza Conceição.

São Paulo
2018

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA**

Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública

**ANÁLISE DA INCIDÊNCIA DOS LINFOMAS NO
MUNICÍPIO DE SÃO PAULO, 1997 A 2012.**

Versão revisada

Raphael Akira Siqueira Ishibashi

São Paulo
2018

*Em memória de meus avós Albertina e Pedro,
que em simplicidade me diziam ser o estudo
“a coisa mais bonita desse mundo”.*

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, Sonia e Fukio, pela compreensão nos momentos de ausência e suporte nos momentos necessários. Mãe, obrigado por não me deixar esquecer que sempre tenho para onde voltar.

Agradeço a minha irmã Carolina pelo constante cuidado e por sempre me apoiar em tudo. E ao meu cunhado Eliazer por ser importante incentivador da minha progressão acadêmica.

Agradeço aos meus sobrinhos Pedro e Raphaela, por serem minha principal fonte de renovação.

Agradeço a Andrea Chang, que esteve desde o início até os últimos segundos insanos dessa jornada ao meu lado me estimulando a não desistir.

Agradeço a Daiana Segatelli por inúmeras vezes ter me dado suporte para desenvolver esse trabalho. Sua amizade e companhia tem ação terapêutica.

Agradeço a Renata Teodoro que por muitas vidas tem sido presente nos momentos mais iluminados e nos mais sombrios.

Agradeço ao Eduardo Santos por nunca ter desistido da nossa amizade mesmo eu nunca podendo aceitar os convites para festas e baladas.

Agradeço aos amigos e companheiros: Juliane, Eduardo, Ana e Juliana. As longas e árduas horas de estudos só foram possíveis pelo companheirismo e empatia mútua, vocês serão responsáveis pelas melhores memórias que terei

dessa jornada. Juliane, você é a pessoa mais generosa que conheci em toda minha vida, devo muito a você, obrigado!

Agradeço aos funcionários do Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo, que sempre foram solícitos e acolhedores. Em especial a Aryane, quem muito me ajudou para compreensão de todos os dados.

Por fim, porém não menos importante, agradeço a minha orientadora Professora Gleice pela confiança, compreensão e liberdade que me proporcionou durante esse período, nada disso seria possível sem você. Obrigado por compartilhar comigo seus conhecimentos e principalmente sua humanidade.

Ishibashi RAS. Análise da incidência dos linfomas no município de São Paulo, 1997 a 2012. [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2018.

RESUMO

Introdução: Os linfomas abrangem um grupo heterogêneo de neoplasias originadas no sistema linfático, diferentes quanto à sua histologia, prognóstico e epidemiologia, embora possa haver grande número de aspectos clínicos comuns. De acordo com sua morfologia, dividem-se dois grupos: os linfomas Hodgkin (LH) e os linfomas não-Hodgkin (LNH). **Objetivo:** Avaliar a tendência temporal da incidência de linfomas no período de 1997 a 2012, identificando a influência de fatores como o sexo, a idade, o período e a coorte e nascimento. **Metodologia:** Trata-se de um estudo ecológico. Foram obtidas, do Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo (RCBP-SP), informações sobre todos os casos novos de linfomas no Município de São Paulo, diagnosticados no período de 1997 a 2012. Informações sobre o número de habitantes do Município foram obtidas online através do site do Departamento de Informática do SUS. Para avaliar a tendência da incidência de linfomas no decorrer do período, segundo sexo e faixa etária, foram ajustados modelos lineares generalizados (MLG). Para avaliar a influência da idade, do período de diagnóstico e das coortes de nascimento na tendência da incidência dos linfomas, foi utilizado o modelo idade-período-coorte (IPC). **Resultados e conclusões:** Dos 18.037 casos analisados, 20,5% eram do tipo LH e 79,5% do tipo LNH. Entre os casos de LH, 52,6% eram homens e 70,0% tinham entre 20 e 39 anos. A taxa de incidência de LH padronizada por idade, por 100 mil habitantes, variou de 5,0 em 1997 para 4,0 em 2012, entretanto, não foi detectada nenhuma tendência significativa na incidência ao longo do tempo ($p>0,05$). O risco de desenvolver LH foi maior no sexo masculino do que no feminino apenas na faixa etária de 0 a 14 anos ($p<0,001$), nas demais, o risco foi semelhante para ambos os sexos ($p>0,05$). O risco de desenvolver LH segundo a faixa etária apresentou um padrão etário bimodal. No sexo feminino, os maiores riscos ocorreram nas faixas de 20 a 39 e de 65 anos e mais e, no masculino, nas faixas de 15 a 19 e de 65 anos e mais. O modelo IPC apontou uma influência da coorte de nascimento na incidência de LH em mulheres: para aquelas nascidas antes de 1960, quanto mais antiga a coorte, maior o risco de LH; para as nascidas após 1960, o risco relativo permaneceu estável. Entre os casos de LNH, 51,6% eram homens e 77,4% tinham mais de 40 anos. A taxa de incidência de LNH padronizada por idade, por 100 mil habitantes, passou de 22,6 em 1997 para 17,0 em 2012. Foi detectada uma tendência de decréscimo na incidência de LNH de 1,7% ao ano em todas as faixas etárias, em ambos os sexos ($p<0,001$). O risco de desenvolver LNH aumentou continuamente com o avançar da idade, em ambos os sexos. O modelo IPC não detectou efeitos de período. Para os homens, as coortes mais velhas apresentam maior risco e, as mais jovens, menor risco. Para as mulheres nascidas antes de 1960 o comportamento foi semelhante ao dos homens, para as nascidas após 1960, o risco relativo permaneceu estável.

Descritores: Linfomas, linfomas de Hodgkin, linfomas não Hodgkin, incidência, tendência, modelo linear generalizado, modelo idade-período-coorte.

Ishibashi RAS. Analysis of the incidence of lymphomas in the city of São Paulo, 1997 to 2012. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2018.

ABSTRACT

Introduction: Lymphomas comprise a heterogeneous group of neoplasias originating in the lymphatic system, different in their histology, prognosis and epidemiology, although there may be a large number of common clinical aspects. According to their morphology, two groups are divided: Hodgkin's lymphomas (HL) and non-Hodgkin's lymphomas (NHL). **Objective:** To evaluate the temporal trend of the incidence of lymphomas in the period from 1997 to 2012, identifying the influence of factors such as sex, age, period and cohort and birth.

Methodology: This is an ecological study. Information about all new cases of lymphomas in the city of São Paulo, diagnosed in the period from 1997 to 2012, were obtained from the São Paulo Population Based Cancer Registry. Information on the number of inhabitants of the Municipality were obtained online through the website of the SUS Department of Informatics. To evaluate the trend of lymphoma incidence during the period, according to sex and age group, generalized linear models (GLM) were adjusted. The age-period-cohort (APC) model was used to evaluate the influence of age, diagnosis period and birth cohorts on the trend of lymphoma incidence. **Results and conclusions:** Of the 18,037 cases analyzed, 20.5% were HL type and 79.5% NHL type. Among the cases of HL, 52.6% were men and 70.0% were between 20 and 39 years old. The age-standardized incidence rate of HL per 100,000 population ranged from 5.0 in 1997 to 4.0 in 2012, however, no significant trend in incidence over time was detected ($p > 0.05$). The risk of developing HL was greater in males than in females only in the age group 0 to 14 years ($p < 0.001$), in the others, the risk was similar for both sexes ($p > 0.05$). The risk of developing HL according to the age group presented a bimodal age pattern. In females, the highest risks occurred in the 20-39 and 65-year-olds, and in the male, in the 15-19 and 65 years and older ranges. The APC model pointed to an influence of the birth cohort on the incidence of HL in women: for those born before 1960, the older the cohort, the higher the risk of HL; for those born after 1960, the relative risk remained stable. Among the cases of NHL, 51.6% were men and 77.4% were over 40 years old. The age-standardized incidence rate of NHL per 100,000 population increased from 22.6 in 1997 to 17.0 in 2012. A trend of a decrease in the incidence of NHL of 1.7% per year was observed in all ranges in both sexes ($p < 0.001$). The risk of developing NHL increased steadily with advancing age in both sexes. The APC model did not detect period effects. For men, older cohorts are at higher risk, and younger cohorts are at lower risk. For women born before 1960 the behavior was similar to that of men, for those born after 1960, the relative risk remained stable.

Keywords: Lymphomas, Hodgkin's lymphomas, non-Hodgkin's lymphomas, incidence, trend, age-period-cohort.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Definição	01
1.2. Sistema linfático	01
1.3. Classificação dos linfomas	03
1.4. Descrição dos linfomas	07
1.4.1. Linfomas de Hodgkin	07
1.1.1. Linfomas não Hodgkin	08
1.5. Epidemiologia dos linfomas	10
1.5.1. Linfomas de Hodgkin	10
1.5.2. Linfomas não Hodgkin	17
1.6. Justificativa	25
2. OBJETIVOS	28
2.1. Geral	28
2.2. Específicos	28
3. METODOLOGIA	29
3.1. Tipo de estudo	29
3.2. Dados de incidência	29
3.3. Dados da população residente	29
3.4. Análise estatística	30
3.4.1. Cálculo dos coeficientes de incidência	30
3.4.2. O modelo generalizado	30

3.4.3. O modelo idade-período-coorte	32
3.4.4. Aspectos éticos	35
4. RESULTADOS	36
4.1. Distribuição e taxa de incidência de linfomas	36
4.2. Linfoma de Hoddkin	39
4.2.1. O modelo linear generalizado (MLG) para LH	43
4.2.2. O modelo período-idade-coorte (IPC) para LH	48
4.3. Linfomas não Hodgkin	54
4.3.1. O modelo linear generalizado (MLG) para LNH	58
4.3.2. O modelo período-idade-coorte (IPC) para LNH	63
5. DISCUSSÃO	69
5.1. Linfomas de Hodgkin	69
5.2. Linfomas não Hodgkin	75
6. CONCLUSÕES	84
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86

Lista de siglas

AIDS	- Síndrome da imunodeficiência adquirida
CID-10	- Classificação Internacional de Doenças - Volume 10
DATASUS	- Departamento de Informática do SUS
DCNT	- Doenças crônicas não transmissíveis
EBV	- Vírus Epstein-Barr
GL	- Graus de liberdade
GLOBOCAN	- Cancer incidence and mortality Worldwide
HAART	- Terapia antirretroviral de alta atividade
HIV	- Vírus da imunodeficiência humana
HTLV-1	- Vírus linfotrópico da célula T humana
IARC	- Agência Internacional para Pesquisa em Câncer
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	- Intervalo de Confiança de 95%
IDHM	- Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
INCA	- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
IPC	- Idade, período e coorte
LH	- Linfoma de Hodgkin
LNH	- Linfoma não Hodgkin
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PNUD	- Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
RCBP-SP	- Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo
RR	- Risco Relativo
SV40	- Vírus Vacuolante Símio 40
VHC	- Vírus da Hepatite C
VPA	- Variação percentual anual

Lista de Quadros

Quadro 1.	Classificação dos tumores linfóides de acordo com a OMS 4ª edição, 2008.	13
Quadro 2.	Taxa de incidência de LH padronizada* por idade, por 100 mil habitantes, segundo sexo. Registros de base populacional, 2001 a 2005.	13
Quadro 3.	Estimativas das taxas de incidência de LH padronizadas* por idade, por 100 mil habitantes, segundo sexo. Registros de base populacional, 2018.	14
Quadro 4.	Taxa de incidência de LH padronizada por idade, por 100 mil habitantes, segundo sexo. Países participantes do Projeto Ciplus – IARC, 1985, 1995 e 2005.	15
Quadro 5.	Taxa de incidência de LNH padronizada* por idade, por 100 mil habitantes, segundo sexo. Registros de base populacional, 2001 a 2005.	20
Quadro 6.	Estimativas das taxas de incidência de LNH padronizadas* por idade, por 100 mil habitantes, segundo sexo. Registros de base populacional, 2018.	21
Quadro 7.	Taxa de incidência de LNH padronizada por idade, por 100 mil habitantes, segundo sexo. Países participantes do Projeto Ciplus – IARC, 1985, 1995 e 2005.	22

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Distribuição dos casos de linfoma segundo tipo, sexo e idade. Município de São Paulo, 1997-2012.	13
Tabela 2.	Número de casos novos e taxa de incidência de linfomas (bruta e padronizada) ao longo do tempo, segundo o tipo. Município de São Paulo, 1997-2012.	37
Tabela 3.	Taxa de incidência de linfomas de Hodgkin padronizada por idade ao longo do tempo (média móvel de 3 anos), segundo sexo. Município de São Paulo, 1997-2012.	40
Tabela 4.	Taxa de incidência (CI) e número de novos casos (N) de LH, ao longo do tempo, segundo sexo e faixa etária. Município de São Paulo, 1997-2012.	42
Tabela 5.	Riscos relativos e respectivos intervalos de confiança estimados pelos modelos para a incidência de LH. Município de São Paulo, 1997-2012.	45
Tabela 6.	Estimativas da variação percentual anual ajustada para a taxa de incidência de LH. Município de São Paulo, 1997-2012.	46
Tabela 7.	Estimativas dos modelos Idade-Período-Coorte para a incidência LH em homens. Município de São Paulo, 1997-2012.	51

Tabela 8.	Estimativas dos modelos Idade-Período-Coorte para a incidência de LH em mulheres. Município de São Paulo, 1997-2012.	53
Tabela 9.	Taxa de incidência de linfomas não Hodgkin padronizada por idade ao longo do tempo (média móvel de 3 anos), segundo sexo. Município de São Paulo, 1997-2012.	56
Tabela 10.	Taxa de incidência (CI) e número de novos casos (N) de LNH ao longo do tempo, segundo faixa etária e sexo. Município de São Paulo, 1997-2012.	60
Tabela 11.	Riscos relativos e respectivos intervalos de confiança estimados pelos modelos para a incidência de LNH. Município de São Paulo, 1997-2012.	61
Tabela 12	Estimativas da variação percentual anual ajustada para a taxa de incidência de LNH. Município de São Paulo, 1997-2012.	62
Tabela 13	Estimativas dos modelos Idade-Período-Coorte para a incidência de LNH em homens. Município de São Paulo, 1997-2012.	66
Tabela 14	Estimativas dos modelos Idade-Período-Coorte para a incidência de LNH em mulheres. Município de São Paulo, 1997-2012.	69

Lista de figuras

Figura 1.	Organização do sistema linfático	03
Figura 2.	Taxa padronizada estimada de incidência de LH, em homens, no Mundo, 2012.	12
Figura 3.	Taxa padronizada estimada de incidência de LH, em mulheres, no Mundo, 2012.	12
Figura 4.	Taxa padronizada estimada de incidência de LNH, em homens, no Mundo, 2012.	19
Figura 5.	Taxa padronizada estimada de incidência de LNH, em mulheres, no Mundo, 2012.	19
Figura 7.	Taxa bruta de incidência de linfomas ao longo do tempo (média móvel de 3 anos), segundo o tipo. Município de São Paulo, 1997-2012.	38
Figura 8.	Taxa de incidência de linfomas padronizada por idade e sexo ao longo do tempo (média móvel de 3 anos), segundo o tipo. Município de São Paulo, 1997-2012.	41
Figura 9.	Taxa de incidência de linfomas de Hodgkin padronizada por idade ao longo do tempo (média móvel de 3 anos), segundo sexo. Município de São Paulo, 1997-2012.	43
Figura 9.	Taxa de incidência de LH em homens, específica por idade, ao longo do tempo (média móvel de 3 anos). Município de São Paulo, 1997-2012.	43

Figura 10.	Taxa de incidência de LH em mulheres, específica por idade, ao longo do tempo (média móvel de 3 anos). Município de São Paulo, 1997-2012.	43
Figura 11.	Resíduos componente do desvio para o Modelo 1.	48
Figura 12.	Resíduos componente do desvio para o Modelo 2.	48
Figura 13.	Taxa de incidência de LH em homens em função da coorte de nascimento, segundo faixa etária. Município de São Paulo, 1997-2012.	50
Figura 14.	Efeitos de idade, período e coorte na incidência de LH em homens. Município de São Paulo, 1997-2012.	52
Figura 15.	Taxa de incidência de LH em mulheres, em função da coorte de nascimento, segundo faixa etária. Município de São Paulo, 1997-2012.	53
Figura 16.	Efeitos de idade, período e coorte na incidência de LH em mulheres. Município de São Paulo, 1997-2012.	54
Figura 17.	Taxa de incidência de linfomas não Hodgkin padronizada por idade ao longo do tempo (média móvel de 3 anos), segundo sexo. Município de São Paulo, 1997-2012.	57
Figura 18.	Taxa de incidência de LNH em homens, específica por idade, ao longo do tempo (média móvel de 3 anos). Município de São Paulo, 1997-2012.	59
Figura 19.	Taxa de incidência de LNH em mulheres, específica por idade, ao longo do tempo (média móvel de 3 anos). Município de São Paulo, 1997-2012.	59

Figura 20.	Resíduos componente do desvio para o Modelo 1.	59
Figura 21.	Resíduos componente do desvio para o Modelo 2.	64
Figura 22.	Taxa de incidência de LNH em homens em função da coorte de nascimento, segundo faixa etária. Município de São Paulo, 1997-2012.	66
Figura 23.	Efeitos de idade, período e coorte na incidência de LNH em homens. Município de São Paulo, 1997-2012.	67
Figura 24.	Taxa de incidência de LNH em mulheres em função da coorte de nascimento, segundo faixa etária. Município de São Paulo, 1997-2012.	68
Figura 25.	Efeitos de idade, período e coorte na incidência de LNH em mulheres. Município de São Paulo, 1997-2012.	70
Figura 26.	Taxa de incidência de LH em homens padronizada por idade. Países participantes do Projeto Clplus – IARC e Município de São Paulo, 2005.	72
Figura 27.	Taxa de incidência de LH em mulheres padronizada por idade. Países participantes do Projeto Clplus – IARC e Município de São Paulo, 2005.	73
Figura 28.	Taxa de incidência de LNH em homens padronizada por idade. Países participantes do Projeto Clplus – IARC e Município de São Paulo, 2005.	79
Figura 29	Taxa de incidência de LNH em mulheres padronizada por idade. Países participantes do Projeto Clplus – IARC e Município de São Paulo, 2005.	80

1. INTRODUÇÃO

1.1. Definição

Os linfomas abrangem um grupo heterogêneo de doenças originadas no sistema linfático, diferentes quanto à sua histologia, prognóstico e epidemiologia, embora possa haver grande número de aspectos clínicos comuns. De acordo com sua morfologia, dividem-se dois grupos: os linfomas Hodgkin (LH) e os linfomas não-Hodgkin (LNH) ⁽¹⁻⁵⁾.

1.2. Sistema Linfático

O sistema linfático, além de executar função assessória ao sistema circulatório sanguíneo, também desempenha importante papel de defesa imunitária. Ele é constituído pelos órgãos linfoides (tonsilas palatinas, tonsilas faríngeas, baço e timo), ductos linfáticos, tecidos linfáticos, linfonodos, capilares e vasos linfáticos ^(6,7), a organização do sistema linfático pode ser ilustrada na Figura 1.

Esse sistema produz e transporta o líquido linfático, denominado linfa, dos espaços intersticiais para o sistema circulatório. Os líquidos intersticiais são coletados pelos capilares linfáticos por difusão e passam a se denominar “linfa” a partir do momento em que entram no sistema ⁽⁷⁾.

A linfa é um líquido transparente, alcalino, com composição semelhante ao sangue, mas desprovido de hemácias. Ela contém glóbulos brancos, dos

quais 99% são linfócitos. A linfa é transportada pelos vasos linfáticos, depurada nos linfonodos e conduzida ao sistema circulatório, principalmente pelas veias torácicas. As contrações musculares, a pulsação das artérias próximas assim como movimentos de extremidades são o que possibilitam a circulação linfática (6,7).

Os linfonodos, também conhecidos por gânglios linfáticos, estão distribuídos em cadeias ganglionares aglomeradas estrategicamente em diferentes regiões do corpo, como: Anel de Waldeyer (tonsilas palatinas e faríngeas), cervical anterior e posterior, supra e infra claviculares, axilares, epitrocleares, braquiais, mediastino, ilíacas, inguinais, femorais e poplíteas. Importante quantidade de linfócitos é produzida nos linfonodos, que além de combater antígenos e detritos localizados na linfa, também aumenta sua produção de linfócitos e os libera na corrente sanguínea sempre que necessário (7).

Além dos linfócitos e macrófagos, células dendríticas também são encontradas nos órgãos linfáticos. As tonsilas palatinas, localizadas na parede lateral da parte oral da faringe, e as tonsilas faríngeas, localizadas na parede posterior da parte nasal da faringe, tem função estratégica para a defesa do sistema digestório e respiratório, respectivamente.

O baço, órgão localizado entre o estômago e diafragma, possui importante quantidade linfócitos T e B, além de macrófagos e células dendríticas, é considerado um órgão linfoide, embora não filtre a linfa. Ele participa na resposta imune reagindo a antígenos e detritos presentes na circulação sanguínea, sendo assim importante depurador do sangue. O timo, localizado na região superior do

mediastino, tem como única função produzir linfócitos, envolvendo gradativamente do nascimento até a puberdade ^(6,7).

Figura 1. Organização do sistema linfático.

Fonte: <http://www.anatomiadocorpo.com/sistema-linfatico/>

1.3. Classificação morfológica dos Linfomas

Durante décadas, a classificação dos linfomas foi motivo de muitas controvérsias ^(8,9). No ano de 2008, a Organização Mundial da Saúde (OMS) apresentou uma revisão atualizada para os tumores do tecido hematopoiético e linfoide. Essa é a primeira classificação de consenso para esses tipos de neoplasias malignas, representando uma lista de neoplasias definidas por um conjunto de parâmetros clínicos, morfológicos, imunofenotípicos e genéticos,

variando a importância de acordo com cada entidade. O Quadro 1 apresenta a classificação dos tumores do tecido linfóide segundo OMS (2008), com a descrição das neoplasias de células linfóides precursoras, as de células T, células natural killer (NK) maduras, neoplasias de células linfóides B maduras e os linfomas de Hodgkin. A classificação internacional de doença oncológica (CID-O) foi descrita entre colchetes ⁽¹⁰⁾.

Embora a OMS classifique os linfomas de acordo com sua origem celular, na prática clínica oncológica, são amplamente utilizados os termos “linfoma indolente” e “linfoma agressivo” para a classificação segundo a evolução clínica da doença ⁽¹¹⁾.

São exemplos de linfomas agressivos os linfomas difusos de grandes células, linfoma de Burkitt, linfoma/leucemia de células T do adulto e linfoma linfoblástico. Normalmente, linfomas classificados como agressivos apresentam-se de forma aguda ou subaguda, com aumento rápido e importante do volume da doença ^(11,12).

Os linfomas indolentes normalmente são diagnosticados já em fase avançada, ou seja, momento em que o indivíduo já apresenta características como linfonodomegalias em diferentes cadeias ganglionares, além de hepatomegalia, esplenomegalia e infiltração da medula óssea. Representam um grupo de linfomas de crescimento lento e frequentemente estão associados a um menor número de sintomas ⁽¹¹⁻¹³⁾.

O grau de agressividade dos diversos subtipos histológicos de linfomas é determinado de acordo com sua classificação histológica, associada à história clínica do paciente. Essa informação tem importância no planejamento do tratamento dos doentes e no prognóstico da doença ^(8,11).

Quadro 1. Classificação dos tumores linfoides de acordo com a OMS 4ª edição, 2008.

Neoplasias de células linfoides precursoras
<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia/linfoma linfoblástico B <ul style="list-style-type: none"> ○ Leucemia/linfoma linfoblástico B [9811/3] ○ Leucemia/linfoma linfoblástico B, com anormalidades genéticas recorrentes <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leucemia/linfoma linfoblástico B com t (9;22) (q34;q11.2); BCR-ABL1 [9812/3] ▪ Leucemia/linfoma linfoblástico B com t (v;11q23); MLL rearranjado [9813/3] ▪ Leucemia/linfoma linfoblástico B com t (12;21) (p13;q22); TEL-AML1(ETV6-RUNX1) [9814/3] ▪ Leucemia/linfoma linfoblástico B com hiperdiploidia [9815/3] ▪ Leucemia/linfoma linfoblástico B com hipodiploidia [9816/3] ▪ Leucemia/linfoma linfoblástico B com t (5;14) (q31;q32); IL3/IGH [9817/3] ▪ Leucemia/linfoma linfoblástico B com t (1;19) (q23;p13.3); E2A-PBX1 (TCF3-PBX1) [9813/3] • Leucemia/linfoma linfoblástico T (LLL-T) [9837/3]
Neoplasias de células T e NK maduras
<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma Hydroa vacciniforme símile [9725/3] • Leucemia/linfoma de células T do adulto [9827/3] • Linfoma de células NK/T, tipo nasal [9719/3] • Linfoma de células T associado à enteropatia [9717/3] • Linfoma de células T hepatoesplênico [9716/3] • Linfoma de células T subcutâneo paniculite-símile [9708/3] • Micose fungoide [9700/3] • Síndrome de Sézary [9701/3] • Doenças linfoproliferativas de células T CD30 positivas primárias da pele <ul style="list-style-type: none"> ○ Papulose linfomatoide [9718/1] ○ Linfoma de grandes células anaplásicas primário da pele [9718/3] • Linfoma de células T gama-delta primário da pele [9726/3] • Linfoma agressivo de células T citotóxicas CD8 positivas, epidermotrópico primário da pele [9709/3] • Linfoma de células T pequenas/médias CD4 positivas, primário da pele [9709/3] • Linfoma de células T periféricas, SOE [9702/3] • Linfoma de células T angioimunoblástico [9705/3] • Linfoma de grandes células anaplásicas, ALK positivo [9714/3] • Linfoma de grandes células anaplásicas, ALK negativo [9702/3]

Continua

Quadro 1. Classificação dos tumores linfoides de acordo com a OMS 4ª edição, 2008. Continuação.

Neoplasias de células linfoides B maduras	
<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia linfoide crônica/linfoma linfocítico [9823/3] • Linfoma B da zona marginal esplênica [9689/3] • Linfoma/leucemia esplênica de células B, inclassificável [9591/3] <ul style="list-style-type: none"> ○ Linfoma esplênico difuso da polpa vermelha, de linfócitos B pequenos [9591/3] • Linfoma linfoplasmocítico [9671/3] <ul style="list-style-type: none"> ○ Macroglobulinemia de Waldeström [9761/3] • Linfoma da zona marginal extranodal do tecido linfoide associado à mucosa (Linfoma MALT) [8688/3] • Linfoma da zona marginal nodal [9699/3] <ul style="list-style-type: none"> ○ Linfoma da zona marginal nodal pediátrico [9699/3] • Linfoma folicular [9690/3] <ul style="list-style-type: none"> ○ Linfoma folicular pediátrico [9690/3] • Linfoma centrofolicular primário da pele [9597/3] • Linfoma de células do manto [9673/3] <ul style="list-style-type: none"> ○ Linfoma difuso de grandes células B, SOE [9680/3] ○ Linfoma de grandes células B rico em células T e histiócitos [9688/3] ○ Linfoma difuso de grandes células B do sistema nervoso central [9680/3] ○ Linfoma difuso de grandes células B da pele, tipo “da perna” [9680/3] ○ Linfoma difuso de grandes células B EBV-positivo do idoso [9680/3] • Linfoma difuso de grandes células B associado à inflamação crônica [9680/3] • Granulomatose linfomatoide [9766/1] • Linfoma de grandes células B do mediastino (tímico) [9679/3] • Linfoma de grandes células B intravascular [9712/3] • Linfoma de grandes células B ALK-positivo [9737/3] • Linfoma plasmoblástico [9735/3] • Linfoma de grandes células B com origem na D. de Castleman multicêntrica associada ao HHV-8 [9738/3] • Linfoma primário de efusões [9678/3] • Linfoma de Burkitt [9687/3] • Linfoma de células B inclassificável, com características intermediárias entre o LDGCB e o Linfoma de Burkitt [9680/3] • Linfoma de células B inclassificável, com características intermediárias entre o LDGCB e o Linfoma de Hodgkin [9596/3] 	
Linfoma de Hodgkin (LH)	
<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma de Hodgkin, predominância linfocítica nodular [9659/3] • Linfoma de Hodgkin clássico [9650/3] <ul style="list-style-type: none"> ○ Linfoma de Hodgkin clássico, esclerose nodular [9663/3] ○ Linfoma de Hodgkin clássico, rico em linfócitos [9651/3] ○ Linfoma de Hodgkin clássico, celularidade mista [9652/3] ○ Linfoma de Hodgkin clássico, depleção linfocitária [9653/3] 	

Fonte: Classificação dos tumores hematopoiéticos e linfoides de acordo com a OMS: padronização da nomenclatura em língua portuguesa, 4ª edição. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.

1.4. Descrição dos Linfomas

1.4.1. Linfomas de Hodgkin

O LH foi descrito por Thomas Hodgkin em 1832, caracteriza-se pela presença de células linfoides de Reed-Sternberg que apresentam um núcleo multilobulado, e/ou células linfoides de Hodgkin, que apresentam um núcleo unilobulado. Geralmente se origina nos linfonodos do sistema linfático, quando um linfócito, sendo o mais frequentemente do tipo B, se transforma em uma célula neoplásica, capaz de se multiplicar descontroladamente ^(1,4).

Essa célula neoplásica começa a produzir nos linfonodos cópias idênticas e os tumores disseminam-se através dos vasos linfáticos de um grupo de linfonodos para outros. O local mais comum de envolvimento é o mediastino, localizado na região torácica. Com o passar do tempo estas células malignas podem se disseminar para tecidos adjacentes e, se não tratadas, podem atingir outras partes do corpo ^(1,4,5).

Quando não há envolvimento nodal ou há um envolvimento mínimo de linfonodos, os LH são considerados extra nodais primários, sendo o componente extra nodal dominante ^(14,15, 16).

O sistema de estadiamento utilizado para os linfomas é o sistema adotado em 1971 na Conferência de Ann Arbor ⁽¹⁷⁾, definido por quatro estágios, sendo eles:

Estágio I: envolvimento de um único sítio linfonodal ou extra nodal.

Estágio II: envolvimento de 2 ou mais linfonodos do mesmo lado do diafragma.

Estágio III: envolvimento de linfonodos nos dois lados do diafragma.

Estágio IV: envolvimento de múltiplos órgãos extra nodais com ou sem envolvimento linfonodal ou envolvimento de um órgão extra nodal com envolvimento linfonodal a distância.

Os linfomas também podem ser sub classificados em A ou B, de acordo com a presença ou ausência de sintomas constitucionais. A presença de perda de + de 10 % peso corporal sem explicação nos últimos 6 meses, febre acima de 38°C sem outra causa ou sudorese noturna profusa constituem a classificação B. Ausência de sintomas caracteriza a classificação A ⁽¹⁷⁾.

Estudos comprovam que a depressão do sistema imunológico aumenta a susceptibilidade a estas neoplasias. Infecções pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana), HTLV-1 (vírus linfotrópico da célula T humana), EBV (vírus Epstein-Barr), SV40 (vírus vacuolante símio 40), VHC (vírus da Hepatite C), têm contribuído para o aumento da incidência dos LH ^(1,2,4,5.). Além disso, características ambientais, status socioeconômico, diferenças étnicas e questões genéticas ainda são estudadas como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de LH ^(3,18).

1.4.2. Linfomas não Hodgkin

Os LNH são constituídos por um grupo heterogêneo de doenças, compostos por todos os linfomas não caracterizados como LH. Resultam de mutações somáticas na célula linfoide progenitora. A célula maligna possui fenótipo de célula B, T ou NK (natural killer), constituindo um grupo de mais de 30 doenças diferentes, com apresentações clínicas e prognósticos variados,

correspondendo a mais de 70% dos linfomas. A presença de linfócitos T nos LNH é mais rara e mais frequente em crianças e jovens ^(3,8,13,16).

Aproximadamente um terço dos LNH surgem em tecidos diferentes dos linfonodos e, definidos então como linfomas extra nodais, podendo acometer órgãos como encéfalo, fígado, estômago, intestino, dentre outros. O aumento da incidência de linfomas extra nodais tem sido maior que a dos linfomas nodais ⁽¹⁷⁾. Assim como no LH, processos infecciosos também estão relacionados ao risco de desenvolvimento dos LNH, infecções pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana), HTLV-1 (vírus linfotrópico da célula T humana), EBV (vírus Epstein-Barr), contribui para o aumento da incidência de LNH ⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Existem evidências de que a infecção pelo *Helicobacter Pylori* antecede o desenvolvimento do linfoma gástrico ⁽²¹⁾.

Durante a infância, as infecções virais e a exposição infecciosa são aspectos importantes para o aumento da incidência do LNH. Passado este período, a incidência do LNH aumenta à medida que a idade avança ⁽¹²⁾.

A associação entre fatores comportamentais e ambientais na contribuição do desenvolvimento de linfomas têm sido amplamente investigados. Alguns estudos demonstraram a relação entre exposição a agrotóxicos e o aumento da incidência e da mortalidade por LNH em agricultores ⁽²²⁻²⁴⁾. Outros estudos indicaram uma associação entre a obesidade e o aumento da mortalidade por LNH ^(25,26).

Fitoquímicos e antioxidantes, encontrados em frutas e vegetais, são descritos como possíveis fatores de proteção, pois podem influenciar na inibição do tumor por via da antioxição e da modulação de enzimas ⁽²⁷⁻²⁹⁾, assim como

o consumo de carnes, gorduras e açúcares pode contribuir para o aumento do risco ^(25,26).

O estadiamento para os LNH é o mesmo que para o LH, definido pelo sistema de estadiamento de Ann Arbor ⁽¹⁶⁾.

1.5. Epidemiologia dos Linfomas

1.5.1. Linfomas de Hodgkin

De acordo com estimativas mundiais do projeto Globocan 2012, da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC) da OMS ⁽³⁰⁾, a incidência de LH apresenta comportamento variado entre os países; em 2012, foram estimados 66 mil casos novos no mundo. As maiores taxas de incidência de LH encontram-se nas regiões mais desenvolvidas (Europa, América do Norte, Austrália e Nova Zelândia), já as menores encontram-se principalmente nos países asiáticos. Isso pode ser observado nas Figuras 2 e 3, que apresentam os mapas com as taxas de incidência padronizadas por idade no mundo, em 2012, para homens e mulheres, respectivamente.

Em geral, a incidência é maior em homens do que em mulheres. Em homens, as maiores taxas de incidência (por 100 mil homens) foram observadas em Israel (3,8), Guiana Francesa (3,1), Bélgica (3,1), Estados Unidos e Reino Unido (2,7). As menores ocorreram no Congo (0,1), China (0,4), Índia (0,8), Suriname (0,4). Em mulheres, as maiores taxas de incidência (por 100 mil mulheres) ocorreram em Israel (3,5), Croácia (2,9), Portugal (2,7), França (2,7) e Bielorrússia (2,7). As menores ocorreram, na Nigéria (0,1), Indonésia (0,2),

Bolívia (0,8). No Brasil, a incidência apresentou valores intermediários (1,1 para cada 100 mil homens e 0,8 para cada 100 mil mulheres) ⁽³⁰⁾.

No Brasil, a vigilância sobre ocorrência de câncer conta com os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP), que são responsáveis por detectar e identificar casos novos de câncer, de forma contínua e sistemática. O Quadro 2 apresenta taxa de incidência de LH padronizada por idade, para 100 mil habitantes, em seis capitais brasileiras onde existem registros de câncer, entre 2001 e 2005, para homens e mulheres, segundo dados dos RCBP ⁽³¹⁾. As maiores taxas foram observadas em Goiânia-GO e as menores, em Curitiba-PR. A cidade de São Paulo-SP apresentou as terceiras maiores taxas tanto em homens (2,1), quanto em mulheres (1,6).

Figura 2. Taxa padronizada estimada de incidência de LH, em homens, no Mundo, 2012.

Fonte: Globocan 2012. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx>

Figura 3. Taxa padronizada estimada de incidência de LH, em mulheres, no Mundo, 2012.

Fonte: Globocan 2012. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx>

Quadro 2. Taxa de incidência de LH padronizada* por idade, por 100 mil habitantes, segundo sexo. Registros de base populacional, 2001 a 2005.

Cidade – Estado	Homens	Mulheres
Fortaleza – CE	2,2	1,6
João Pessoa – PB	1,2	1,2
Goiânia – GO	2,5	1,7
Cuiabá – MT	1,8	1,0
São Paulo – SP	2,1	1,6
Curitiba – PR	2,0	1,4

*População Padrão Mundial (1960)

Fontes: MS/INCA/Conprev/Divisão de Informação
Registro de Câncer de Base Populacional

As estimativas para o Brasil, em 2018, de acordo com o INCA, são de 1.460 casos novos de LH em homens e 1.010 em mulheres. Esses valores correspondem a uma incidência de 1,4 casos novos para cada 100 mil homens e 0,9 para cada 100 mil mulheres. Dados dos RCBP apontam Curitiba como a capital com as maiores taxas estimadas; São Paulo ocupa a segunda posição (Quadro 3) ⁽³²⁾.

Quadro 3. Estimativas das taxas de incidência de LH padronizadas* por idade, por 100 mil habitantes, segundo sexo. Registros de base populacional, 2018.

Cidade – Estado	LH em homens	LH em mulheres
Fortaleza – CE	2,2	1,1
João Pessoa – PB	1,3	0,8
Goiânia – GO	1,7	0,9
Cuiabá – MT	1,1	1,1
São Paulo – SP	2,2	1,4
Curitiba – PR	2,4	1,5

*População Padrão Mundial (1960)

Fontes: Registro de Câncer de Base Populacional
MS/INCA/Conprev/Divisão de Informação

O Projeto “Cancer Incidence in Five Continents” (CI5plus), da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC), tem o objetivo de disponibilizar dados comparáveis sobre a incidência do câncer nos Cinco Continentes ⁽³³⁾. O banco de dados CI5plus contém coeficientes anuais de incidência para 118 populações selecionadas de 102 registros de câncer no mundo, atualizados até o ano de 2007. O RCBP que representa o Brasil nesse projeto é o de Goiânia-GO.

O Quadro 4 apresenta as taxas de incidência de LH padronizadas por idade em algumas das principais bases de registro de câncer no mundo, tendo como referência os anos de 1985, 1995 e 2005, para homens e mulheres.

É possível identificar aumento nos coeficientes durante o período, em ambos os sexos, em países como Japão, China, Israel, Austrália, Croácia, França, Reino Unido, e Colômbia. Nos Estados Unidos da América, Canadá e Alemanha, ocorre uma diminuição nas taxas de 1985 para 1995, seguida de aumento em 2005. Na Índia e Brasil, houveram aumento nas taxas apenas em mulheres. O Equador apresentou diminuição nas taxas de 1995 para 2005, em ambos os sexos.

Quadro 4. Taxa de incidência de LH padronizada por idade, por 100 mil habitantes, segundo sexo. Países participantes do Projeto Clplus – IARC, 1985, 1995 e 2005.

País / Registro	Homens			Mulheres		
	1985	1995	2005	1985	1995	2005
China / 3 registros	-	0,3	0,4	-	0,2	0,3
Japão / 3 registros	-	0,3	0,4	-	0,2	0,3
Índia / 3 registros	-	1,0	0,9	-	0,5	0,5
Israel / Judeus	2,9	3,4	3,6	2,2	3,0	3,5
Nova Zelândia	2,2	1,7	2,2	1,7	1,1	1,5
Austrália / 6 registros	2,0	2,0	2,5	1,4	1,5	2,2
Alemanha / Saarland	2,5	2,4	2,9	2,1	1,7	2,0
Croácia	-	1,3	2,6	-	1,2	2,7
França / 8 registros	-	2,7	2,8	-	1,8	2,5
Reino Unido / 9 registros	-	2,5	2,6	-	1,8	1,9
Uganda / Kyadondo	-	1,1	1,5	-	0,6	1,8
Estados Unidos / 9 registros	3,2	2,8	2,8	2,2	2,3	2,4
Canadá / 3 registros	3,1	2,7	2,8	1,9	2,0	2,4
Equador / Quito	-	1,5	1,4	-	0,9	0,4
Colômbia / Cali	1,5	1,6	1,6	0,8	0,8	1,0
Brasil / Goiânia	-	2,6	2,5	-	1,2	1,5

As taxas foram suavizadas usando a média de 3 anos
 Fonte: Agência Internacional para Pesquisa em Câncer

Poucos estudos ao redor do mundo avaliaram a tendência da incidência de LH utilizando longas séries de tempo. Destes, alguns avaliaram também a influência de fatores como a idade e a coorte de nascimento na incidência. Entretanto, os resultados desses estudos não são convergentes, mas variam de acordo com os locais e períodos em que foram realizados.

Zhu et al. (2014), analisou a tendência para LH na faixa etária de 20 a 44 anos, nos EUA, segundo sexo, nos anos de 1973 a 2010, utilizando-se de um modelo idade-período-coorte. Em homens brancos, a taxa de incidência (por 100 mil) ajustada por idade variou de 3,8 em 1978 a 5,6 em 1988, estabilizando-se posteriormente em torno de 4,5. Em mulheres brancas, a taxa aumentou de 3,0

em 1973 para 4,6 em 1988 e permaneceu estável nos anos subsequentes, exceto por uma queda acentuada em 2010 (3,3 por 100 mil). O estudo sugere a existência de efeitos de coorte diferenciados para homens e mulheres. Para mulheres, o risco é maior nas coortes mais novas, para homens, ocorre o oposto (34).

Outro estudo realizado nos EUA analisou a tendência da incidência de câncer em crianças com idade até 19 anos, entre 1992 e 2004. A taxa de incidência de LH (por 100 mil) ajustada por idade apresentou crescimento anual de 1,0% para homens e diminuição anual de 2,4% para mulheres (35).

Ye et al. (2017) avaliou os efeitos da idade, do período e coorte de nascimento sobre a incidência de linfomas em Manitoba, Canadá, de 1984 a 2013. As taxas de incidência de LH (por 100 mil), padronizadas por idade, variaram entre 2,9 e 3,8 em homens e entre 2,2 e 2,9 em mulheres. Embora as taxas de incidência demonstrem aumento, não foi observada alteração estatisticamente significativa na incidência total de LH ao longo do período do estudo. Foi identificado apenas efeito de idade, sem efeitos de coorte ou de período (36).

Um estudo de Hjalgrim et al. (2001), avaliou a tendência da incidência de LH no norte da Europa de 1978 a 1997. Na Dinamarca, Suécia, Noruega e Finlândia, a incidência de LH aumentou continuamente entre adolescentes e jovens adultos (4,6% ao ano na faixa etária dos 10 aos 19 anos e 1,4% ao ano entre 20 e 29 anos) e diminuiu notavelmente entre os indivíduos de 40 anos ou mais (5.1% ao ano na faixa etária de 40 a 49 anos e 3.8% ao ano para aqueles com 80 anos ou mais) (37).

Na Áustria, de 1994 a 2011, Karim-Kos et al. (2016) identificaram tendência de queda na taxa de incidência de LH ajustada por idade em crianças de zero a 14 anos (2,5% ao ano) e de aumento para adolescentes de 15 a 19 anos (1,5% ao ano). Em crianças de zero a 14 anos, as taxas (por 1 milhão) variaram de 6,3 (1994-1998) para 4,5 (2009-2011). Em adolescentes de 15 a 19 anos, as taxas variaram de 28,8 (1994-1998) para 35,6 (2009-2011) ⁽³⁸⁾.

Um estudo realizado em Israel, entre judeus, de 1960 a 2005, utilizando um modelo idade-período-coorte, identificou um padrão etário bimodal na incidência de LH tanto para o sexo masculino quanto para o feminino. A maior incidência (por 100 mil) foi observada na faixa etária de 20 a 24 anos e com o segundo pico acima dos 50 anos. Os autores sugerem apenas efeito de coorte, onde as coortes mais recentes apresentaram maior risco ⁽³⁹⁾.

Em Fortaleza, Brasil, um estudo analisou a tendência da incidência de LH em adultos jovens, entre 1997 e 2006. Em homens de 20 a 29 anos, a taxa de incidência (por 100 mil) foi de 2,0 e, nos de 30 a 39 anos, foi de 2,7. Em mulheres de 20 a 29 anos, a taxa foi de 1,9 e, nas de 30 a 39 anos, foi de 1,2. A tendência foi de estabilidade, apresentando crescimento anual apenas em homens de 30 a 39 anos (0,14%) e em mulheres de 20 a 39 anos (0,2%) ⁽⁴⁰⁾.

1.5.2. Linfomas não Hodgkin

O LNH é composto de uma variedade de doenças com incidência bastante variada no globo. De acordo com o projeto Globocan 2012, da IARC – OMS, ⁽³⁰⁾

foram estimados cerca de 390 mil casos novos no mundo no ano de 2012, com 50% de incidência em regiões mais desenvolvidas. As maiores taxas de incidência encontram-se na América do Norte, Austrália, Nova Zelândia e em algumas partes de Europa. No continente africano, as taxas de incidência são baixas, exceto na região da África subsaariana, onde as crianças são mais propensas a desenvolver LNH, principalmente o linfoma de Burkitt, que é causado pela infecção do EBV. Isso pode ser observado nas Figuras 4 e 5, que apresentam os mapas das taxas padronizadas de incidência em homens e em mulheres, respectivamente, estimadas no mundo para 2012.

Em homens, as maiores taxas de incidência (por 100 mil homens) foram observadas em Israel (18,0), Estados Unidos (14,6), Austrália (14,3), Canadá (14,1) e Finlândia (13,3). Na América do Sul o país que apresentou maior taxa foi o Uruguai (11,1). As menores taxas ocorreram no Congo (1,4), Nigéria (2,0), Mongólia (2,1) e Bolívia (2,7). Para as mulheres, as maiores taxas de incidência (por 100 mil mulheres) foram observadas em Israel (14,6), Canadá (10,2), Austrália (10,2), Estados Unidos da América (10,1). Na América do Sul, o país com maior taxa em mulheres foi a Guiana Francesa (9,0). As menores taxas ocorreram no Cazaquistão (1,5), Índia (1,6), Papua Nova Guiné (1,9) e Bolívia (3,4). Em geral, a incidência é maior em homens do que em mulheres. No Brasil as taxas foram de 5,0 para cada 100 mil homens e de 3,8 para cada 100 mil mulheres ⁽³⁰⁾.

Figura 4. Taxa padronizada estimada de incidência de LNH, em homens, no Mundo, 2012.

Fonte: Globocan 2012. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx>

Figura 5. Taxa padronizada estimada de incidência de LNH, em mulheres, no Mundo, 2012.

Fonte: Globocan 2012. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx>

Segundo o INCA, com base em dados dos RCBP, entre 2001 e 2005, a capital brasileira com a maior taxa de incidência em ambos os sexos foi Goiânia-GO. São Paulo-SP apresentou valores próximos aos de Goiânia (Quadro 5) ⁽³¹⁾.

Quadro 5. Taxa de incidência de LNH padronizada* por idade, por 100 mil habitantes, segundo sexo. Registros de base populacional, 2001 a 2005.

Cidade – Estado	LNH em homens	LNH em mulheres
Fortaleza – CE	5,6	4,4
João Pessoa – PB	6,2	4,8
Goiânia – GO	11,1	7,8
Cuiabá – MT	5,5	4,7
São Paulo – SP	10,6	7,4
Curitiba – PR	7,9	6,1

*População Padrão Mundial (1960)

Fontes: Registro de Câncer de Base Populacional
MS/INCA/Conprev/Divisão de Informação

De acordo com o INCA, as estimativas para o Brasil no ano de 2018 são de 5.210 casos novos em homens e 5.030 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,2 casos novos para cada 100 mil homens e 4,8 para cada 100 mil mulheres. ⁽¹⁹⁾ A capital brasileira com maior taxa de incidência estimada é Goiânia-GO, a com menor taxa é Fortaleza-CE. Entre as capitais brasileiras, São Paulo apresenta a terceira maior taxa (Quadro 6) ⁽³²⁾.

Quadro 6. Estimativas das taxas de incidência de LNH padronizadas* por idade, por 100 mil habitantes, segundo sexo. Registros de base populacional, 2018.

Cidade – Estado	LNH em homens	LNH em mulheres
Fortaleza – CE	5,5	3,3
João Pessoa – PB	5,8	4,2
Goiânia – GO	7,6	6,3
Cuiabá – MT	6,5	5,9
São Paulo – SP	6,7	5,7
Curitiba – PR	7,0	5,6

*População Padrão Mundial (1960)

Fontes: MS/INCA/Conprev/Divisão de Informação
Registro de Câncer de Base Populacional

O Quadro 7 apresenta os coeficientes padronizados de incidência de LNH nos anos de 1985, 1995 e 2005, segundo sexo, publicados pelo projeto Ciplus – IARC. Entre os 16 países citados, apenas Índia e França apresentaram tendência de queda no coeficiente de incidência; os demais apresentam tendência de aumento. No Brasil, representado pelo RBCP de Goiânia, houve aumento substancial das taxas de 1995 para 2005, em ambos os sexos ⁽³³⁾.

Quadro 7. Taxa de incidência de LNH padronizada por idade, por 100 mil habitantes, segundo sexo. Países participantes do Projeto Ciplus – IARC, 1985, 1995 e 2005.

País / Registro	Homens			Mulheres		
	1985	1995	2005	1985	1995	2005
China / 3 registros	-	6,1	6,2	-	4,0	4,5
Japão / 3 registros	-	6,6	6,8	-	3,8	4,7
Índia / 3 registros	-	4,2	2,2	-	2,8	2,5
Israel / Jews	9,5	14,9	18,4	8,0	11,9	14,8
Nova Zelândia	8,6	11,8	13,1	5,9	8,6	9,2
Austrália / 6 registros	10,4	13,8	14,5	7,6	10,0	10,4
Alemanha / Saarland	7,0	9,3	10,6	4,9	6,5	7,5
Croácia	-	5,1	7,1	-	3,7	6,1
França / 8 registros	-	11,7	11,0	-	7,4	7,4
Reino Unido / 9 registros	-	10,5	11,5	-	7,2	8,2
Uganda / Kyadondo	-	5,5	9,6	-	3,9	7,3
Estados Unidos / 9 registros	12,8	16,6	16,3	8,6	10,4	11,4
Canadá / 3 registros	10,5	13,4	14,9	9,0	10,0	10,8
Equador / Quito	-	10,4	11,7	-	8,3	9,4
Colômbia / Cali	5,5	7,1	11,7	5,8	6,1	8,4
Brasil / Goiânia	-	6,6	13,5	-	4,6	8,7

As taxas foram suavizadas usando a média de 3 anos
 Fonte: Agência Internacional para Pesquisa em Câncer

De acordo com o Globocan (2012), o comportamento da tendência da série histórica das taxas de incidência de LNH no mundo foi de crescimento a partir da metade da década de 1980, em ambos os sexos. Ao final da década de 1990, esse aumento ficou menos acentuado e as taxas de incidência tornaram-se mais estáveis nos países desenvolvidos ⁽³⁰⁾. Poucos estudos avaliaram a tendência temporal da incidência de LNH utilizando longas séries de tempo. Os estudos que descrevemos a seguir, realizados em diferentes países e para diferentes períodos, apontam, de um modo geral, para uma tendência de aumento na incidência.

Nos Estados Unidos, entre 1973 e 1998, um estudo identificou padrões de tendência divergentes na incidência de LNH, segundo a idade, sexo e raça.

As taxas mantiveram-se estáveis em crianças e aumentaram uniformemente entre brancos com idade entre 15 e 24 anos (2-3% ao ano), em mulheres entre 25 e 54 anos (1-6% ao ano) e em negros idosos acima dos 55 anos (2-4% ao ano) ⁽⁴¹⁾.

Outro estudo nos Estados Unidos sobre a incidência de câncer em crianças com idade até 19 anos, de 1992 a 2004, identificou aumento nas taxas de LNH de 0,8% ao ano para meninos e de 2,8% ao ano para meninas. A taxa de incidência (por 100 mil) ajustada por idade nesse período foi de 13,8 em meninos e de 6,9 em meninas ⁽³⁵⁾.

No Canadá, entre 1970 e 1996, um estudo analisou os efeitos de idade, período e coorte na incidência de LNH. Houve tendência de aumento nas taxas ao longo dos períodos (de 7,3 para 14,0 por 100 mil em homens e de 5,2 para 10,0 por 100 mil em mulheres) e aumento das taxas com o avançar da idade, mas o efeito de coorte não foi significativo ⁽⁴²⁾.

Na cidade de Manitoba, Canadá, de 1984 a 2013, observou-se uma tendência de aumento anual da incidência de LNH em homens (2,3%) e em mulheres (2,0%). As taxas de incidência ajustadas por idade (por 100 mil) variaram no decorrer do período de 32,5 a 58,9 em homens e de 24,3 a 43,7 em mulheres. As taxas aumentam com o avançar da idade. Em homens, o risco diminuiu nas coortes após 1940, mas em mulheres seguiu aumentando ⁽³⁶⁾.

Em um estudo envolvendo 11 países da Europa, de 1990 a 2004, Bosetti et al. (2008) identificaram que as taxas de incidência de LNH ajustadas por idade (por 100 mil) aumentaram no final da década de 1990 em quase todos os países, apresentando tendência de estabilidade ou diminuição nos anos subsequentes.

Houve aumento nas taxas na República Checa (6,9 para 7,9 em homens e de 3,6 para 5,4 em mulheres), Finlândia (11,2 para 12,0 em homens e de 5,5 para 8,8 em mulheres), Irlanda (9,1 para 11,0 em homens e de 7,7 para 8,8 em mulheres), Holanda (10,7 para 11,1 em homens e de 7,0 para 7,5 em mulheres), Noruega (10,0 para 10,9 em homens e de 4,9 para 8,1 em mulheres), Eslováquia (11,2 para 12,0 em homens e de 5,5 para 8,8 em mulheres), Eslovênia (6,8 para 7,7 em homens e de 3,7 para 5,9 em mulheres), Inglaterra (9,9 para 11,0 em homens e de 4,3 para 7,8 em mulheres) e Escócia (10,0 para 11,2 em homens e de 5,7 para 8,3 em mulheres). Houve queda nas taxas, apenas para os homens, na Dinamarca (11,2 para 9,9) e na Suécia (11,2 para 10,7). Para mulheres, a tendência foi de aumento (4,81 para 7,41 na Dinamarca e 5,43 para 7,41 Suécia) ⁽⁴⁴⁾ .

Na Áustria, de 1994 a 2011, Karim-Kos et al. (2016), identificaram, no decorrer do período, tendência de aumento na incidência de LNH (por 1 milhão), ajustada por idade, em crianças de zero a 14 anos (4,1% ao ano) e de queda para adolescentes de 15 a 19 anos (0,1% ao ano). Em crianças de zero a 14 anos, as taxas variaram de 3,7 (1994-1998) para 7,1 (2009-2011). Em adolescentes de 15 a 19 anos, as taxas variaram de 11,2 (1994-1998) para 9,4 (2009-2011) ⁽³⁸⁾.

No Inglaterra, de 1978 a 1991, em indivíduos dos 30 aos 84 anos, a taxa de incidência de LNH ajustada por idade (por 100 mil) foi de 4,1 para homens e de 2,8 para mulheres no decorrer do período. Foi observado tendência de aumento 5-6% ao ano. As coortes de nascimento mais novas apresentaram maiores risco de incidência para LNH ⁽⁴⁴⁾.

Na região de Doubs, França, de 1980 a 2005, a taxa de incidência de LNH ajustada por idade (por 100 mil) aumentou de 4,7 em 1980 para 11,9 em 1992, seguida por estabilidade de 11,1 em 2005. Foi observado um aumento da incidência com a idade, mas não houve influência significativa das coortes de nascimento ⁽⁴⁵⁾.

No norte da Tunísia, entre 1998 a 2009, Benhassine et al. (2016) identificaram uma tendência significativa de aumento na incidência no período de 2005 a 2009 (30,5% ao ano). Em 2009, a taxa de incidência (por 100 mil) ajustada por idade, foi de 4,97 para homens e de 3,10 para mulheres. As projeções para os anos de 2007 a 2024, estimam uma tendência de crescimento anual tanto em homens (2,4%) quanto em mulheres (1,9%) ⁽⁴⁶⁾.

Em Fortaleza, Brasil, de 1997 e 2006, o LNH foi o câncer de maior frequência entre homens jovens. A taxa de incidência (por 100 mil), ajustada por idade, foi de 2,5 em homens de 20 a 29 anos e de 2,7 nos de 30 a 39 anos. Em mulheres, a incidência foi de 1,2 nas de 20 a 29 anos, e de 2,0 nas mulheres de 30 a 39 anos. As tendências permaneceram estáveis ao longo do período em todos os grupos etários ⁽⁴⁰⁾.

1.6. Justificativa

Ampliar o conhecimento sobre a incidência de linfomas no mundo e seu comportamento faz-se importante para possibilitar uma melhor compreensão da história natural da doença, de como ela se distribui no tempo e no espaço e quais são as subpopulações mais suscetíveis. Essa compreensão é fundamental para

a obtenção de subsídios na formulação de políticas de planejamento para a prevenção, enfrentamento e definição de prioridades.

Segundo dados do ano de 2016, o município de São Paulo é a cidade mais populosa do país e das Américas, com uma população estimada em 12.176.866 habitantes. É o principal centro financeiro da América do Sul, apresentando renda per capita de R\$ 54.357,81 e Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) de 0.805, considerado muito alto de acordo com o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) ⁽⁴⁷⁾.

Embora o município de São Paulo apresente indicadores de desenvolvimento humano semelhantes ao de capitais de países desenvolvidos, o município também é exemplo de importantes desigualdades socioeconômicas. Enquanto em regiões nobres da cidade a expectativa de vida alcança a margem dos 80 anos, em regiões periféricas não ultrapassam os 56 anos. Analogamente, o número de leitos hospitalares públicos e privados disponíveis para cada mil habitantes pode variar de 35, em bairros mais ricos, para 0,8, naqueles mais pobres. A renda salarial média pode apresentar variabilidade de até dez vezes de um bairro para o outro ⁽⁴⁸⁾.

O município de São Paulo é um centro de referência no país para pesquisas, diagnóstico e tratamento de várias doenças, incluindo o câncer. O Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo (RCBP-SP), implantado em 1969, é um dos mais antigos registros de câncer do Brasil. Nele, são coletadas e armazenadas regularmente e de forma sistemática informações sobre os casos novos de câncer em residentes do município. Esses dados constituem uma rica fonte de informações para a pesquisa epidemiológica sobre

o comportamento dos cânceres e para o planejamento e avaliação dos serviços de saúde envolvidos.

Poucos estudos avaliaram a incidência de linfomas no município de São Paulo. Algumas estimativas pontuais da incidência foram publicadas pelo INCA, com base em dados do RCBP-SP (Quadros 2, 3, 5 e 6) e por alguns estudos que avaliaram incidência de câncer em subpopulações específicas ^(31, 32), além de pesquisas conduzidas avaliando a incidência câncer em indivíduos com HIV/AIDS ^(49, 50).

Entretanto, não existem estudos avaliando a incidência de linfomas em São Paulo utilizando dados populacionais em longos períodos de tempo. Levando em consideração a magnitude das características sociodemográficas do município, assim como as tendências globais de aumento na incidência dos linfomas, consideramos importante ampliar a compreensão acerca do comportamento desse tipo de câncer.

O presente estudo pretende avaliar a tendência da incidência dos linfomas no município de São Paulo entre os anos de 1997 e 2012, além de analisar a influência de fatores como a idade, o sexo e a coorte de nascimento nessa tendência. Este estudo foi desenvolvido com dados do Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo, localizado no Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Avaliar a tendência da incidência de linfomas município de São Paulo ao longo do tempo, identificando a influência de fatores como o sexo, a idade, período e a coorte e nascimento.

2.2. Específicos

1. Descrever a distribuição dos linfomas no município de São Paulo segundo tipo (Hodgkin ou não Hodgkin), sexo e faixa etária.
2. Analisar a tendência dos coeficientes de incidência de linfomas Hodgkin e não Hodgkin no município de São Paulo, no período de 1997 a 2012, segundo sexo e faixa etária.
3. Analisar a tendência dos coeficientes de incidência de linfomas Hodgkin e não Hodgkin no município de São Paulo, no período de 1997 a 2012, segundo os efeitos de idade, período e coorte.

3. METODOLOGIA

3.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo ecológico.

3.2. Dados de incidência

Foram obtidas, do Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo (RCBP-SP), informações sobre todos os casos novos de linfomas no Município de São Paulo, diagnosticados no período de 1997 a 2012, classificados sob o código C81 (Linfomas de Hodgkin), e C82 a C85 e C96 (Linfomas não-Hodgkin), segundo a Classificação Internacional de Doenças, Volume 10 (CID-10).

3.3. Dados da população residente

Informações sobre o número de habitantes do Município de São Paulo, no período de 1997 a 2012, foram obtidas online através do site do Departamento de Informática do SUS (DATASUS), que oferece os dados dos censos e as estimativas inter-censitárias do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) ⁽⁵¹⁾.

3.4. Análise estatística

3.4.1. Cálculo dos coeficientes de incidência

Os coeficientes brutos de incidência (CBI) foram calculados para cada ano, sexo e faixa etária, dividindo-se o número de casos novos pela população do município de São Paulo em 1º de julho e multiplicando-se esse quociente por 100.000. Também foram calculados coeficientes de incidência padronizados (CPI) por sexo e idade utilizando, como população padrão, a população mundial de Segi de 1960 ⁽⁵²⁾.

3.4.2. O Modelo Linear Generalizado

Para avaliar a tendência da incidência de linfomas ao longo do tempo, foram ajustados modelos lineares generalizados. Os dados foram analisados separadamente segundo o tipo de linfoma (Hodgkin ou não Hodgkin). Assim, as variáveis resposta foram o número de casos novos de linfomas não Hodgkin e o número de casos novos de linfomas de Hodgkin.

As variáveis explicativas foram o ano do diagnóstico, o sexo e a faixa etária. Para cada variável resposta foram ajustados dois modelos: o primeiro tendo como variável explicativa apenas o ano, para avaliar a tendência geral da incidência e, o segundo, tendo como variáveis explicativas o ano e indicadores para sexo e faixa etária, para avaliar a tendência da incidência dentro de cada subpopulação de interesse, determinada a partir das combinações de sexo e faixa etária.

Para esta análise, as faixas etárias de interesse foram definidas como:

- 00 a 14 anos: crianças
- 15 a 19 anos: adolescentes
- 20 a 39 anos: adultos jovens
- 40 a 64 anos: adultos
- 65 anos e mais: idosos

Os modelos ajustados foram do tipo:

$$\ln(E(Y_i)) = \sum_{j=1}^p \beta_j X_j + \text{offset}(\log(pop_i))$$

em que

$E(Y_i) = \mu_i$ é o número esperado de casos novos de linfomas na i -ésima combinação de categorias das variáveis explicativas,
 $i=1,\dots,k$,

X_j são as variáveis explicativas (ano, sexo, faixa etária e todas as possíveis interações entre essas variáveis), $j=1,\dots,p$,

β_j são os parâmetros a serem estimados,

pop_i é o tamanho da população na i -ésima combinação de categorias das variáveis explicativas,

$\text{offset}(\log(pop_i))$ é uma função que permite controlar as estimativas para o tamanho da população.

Foram inseridas no modelo, uma a uma, todas as interações possíveis entre as variáveis explicativas, permanecendo apenas aquelas que foram significantes.

No modelo apresentado, a variável resposta Y_i pode seguir qualquer distribuição da Família da Exponencial, como a Normal, a Poisson ou a Binomial Negativa, entre outras. Como o número de casos novos são provenientes de processos de contagem, é possível que outras distribuições que não a Normal sejam mais adequadas aos dados, como a Poisson ou, na presença de superdispersão, a Binomial Negativa. Foram ajustados modelos considerando cada uma dessas distribuições e o melhor modelo (modelo final) foi determinado pela análise de resíduos.

A partir das estimativas do modelo final foi calculada a variação percentual anual (APC - da sigla em inglês *Annual Percent Change*) da incidência.

O nível de significância dos testes foi fixado em 0.05.

A análise foi feita com o auxílio do *software* R for Windows.

3.4.3. O Modelo Idade-Período-Coorte

A tendência temporal é uma relevante fonte de evidência de uma dada doença. Contudo, essa tendência pode ser influenciada não somente pelos efeitos do período (data do diagnóstico da doença ou óbito) e da idade, como também da coorte de nascimento, além de uma variação aleatória^(52, 53). O efeito da idade reflete as diferenças na suscetibilidade da doença entre os diferentes grupos etários e é um importante fator de risco em grande parte das doenças.

Para muitas doenças, há maior risco de adoecimento entre pessoas mais velhas ⁽⁵²⁾. O efeito do período reflete os fatores que afetam todos os grupos etários, simultaneamente, em um dado período de tempo, por exemplo, devido a um programa de rastreamento, novas técnicas diagnósticas, ou mesmo a melhoria no processo de coleta de dados. O efeito da coorte de nascimento reflete os fatores que podem impactar nas diferentes gerações. Esses efeitos não estão limitados apenas às exposições relacionadas ao nascimento, mas incluem exposições que primeiramente afetam uma coorte e, não necessariamente, uma população inteira ^(52, 53).

Embora haja interesse em avaliar a influência desses três fatores (idade, período e coorte) separadamente, como a data do diagnóstico é a soma da data de nascimento e da idade no momento do diagnóstico, haverá uma restrição em qualquer modelo que inclua essas três variáveis em uma escala linear. A literatura é abundante em tentativas de superar este chamado “problema de identificabilidade”. Neste trabalho, utilizamos a abordagem proposta por Carstensen (2007) ⁽⁵⁴⁾. Nesta abordagem, as variáveis idade, período e coorte são tratadas como variáveis contínuas e o modelo idade-período-coorte pode ser escrito como:

$$\ln(\lambda(a, p)) = f(a) + g(p) + h(c)$$

onde

- $\lambda(a, p)$ é a taxa de incidência esperada na idade a e período p .
- a , p e c representam a média de idade, do período e da coorte avaliados, $c=p-a$.

- f , g e h são funções de idade, período e coorte que podem ser paramétricas ou não paramétricas, diferentemente da abordagem original proposta por Clayton e Schifflers (1987) em que tais variáveis eram tratadas como fatores. Neste trabalho, utilizamos funções de alisamento paramétricas denominadas *natural splines*.

A inferência subjacente ao modelo é semelhante à de um modelo onde o número de casos novos segue uma distribuição de Poisson. Uma vez que $\lambda(a, p) = \frac{E(Y_{ap})}{pop_{ap}}$, onde Y_{ap} e Pop_{ap} são, respectivamente, o número de casos novos e o tamanho da população na idade a e período p , a estimação do modelo deverá incluir uma função do tipo *offset* para controlar as estimativas para o tamanho da população, do mesmo modo que o modelo linear generalizado descrito anteriormente:

$$\ln(\lambda(a, p)) = \ln\left(\frac{E(Y_{ap})}{pop_{ap}}\right) = f(a) + g(p) + h(c) \Rightarrow$$

$$\ln(E(Y_{ap})) = f(a) + g(p) + h(c) + offset(\ln(pop_{ap}))$$

A fim de manter o número de parâmetros em um nível gerenciável e obter curvas razoavelmente suaves para os efeitos, a tabulação tem sido geralmente por intervalos de idade e período de 5 anos ⁽⁵⁵⁾. A fim de manter o número de parâmetros em um nível gerenciável e obter curvas razoavelmente suaves para os efeitos, a tabulação tem sido geralmente por intervalos de idade e período de 5 anos. Assim, nesta análise, a idade foi subdividida em 14 faixas etárias, definidas em intervalos de 5 anos, com exceção da última categoria, que englobou todos com 65 anos ou mais. As faixas etárias foram: 0 a 4 anos, 5 a 9 anos, 10 a 14 anos, 15 a 19 anos, 20 a 24 anos, 25 a 29 anos, 30 a 34 anos, 35 a 39 anos, 40 a 44 anos, 45 a

49 anos, 50 a 59 anos, 60 a 64 anos, 65 anos e mais. Como dispomos de um total de 16 anos de observações, o tempo foi subdividido em 2 períodos de 5 anos e 1 período de 6 anos. Os períodos do estudo foram: 1997 a 2001, 2002 a 2006, 2007 a 2012.

Uma vez que os efeitos de interesse (efeitos da idade, do período e da coorte) podem diferir segundo o tipo de linfoma (Hodgkin ou não Hodgkin) e o sexo, os dados foram analisados separadamente para cada tipo de linfoma e cada sexo. Foram ajustados 4 modelos, cujas variáveis resposta foram:

1. O número de casos novos de linfomas não Hodgkin em homens
2. O número de casos novos de linfomas não Hodgkin em mulheres
3. O número de casos novos de linfomas de Hodgkin em homens
4. O número de casos novos de linfomas de Hodgkin em mulheres

A análise foi feita com o auxílio do *software* R for Windows, utilizando a função *apc.fit* do pacote *Epi*.

3.4.4. Aspectos éticos

Trata-se de um estudo de caráter observacional, que segue as diretrizes da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, com uso de bancos secundários de informações públicas, sem qualquer tipo de intervenção. Foram utilizados dados sobre casos por linfomas, porém sem informações que possibilitem a identificação dos indivíduos (como nomes, número de registros ou documentos, endereços, etc.), não havendo questões que se oponham à ética.

4. RESULTADOS

4.1. Distribuição e taxa de incidência de linfomas

Foram registrados 19.105 casos de linfomas diagnosticados no município de São Paulo entre os anos de 1997 a 2012. Dentre o total de casos registrados nesse período, 1.068 casos (5,6%) foram excluídos por ausência de informações relacionadas à data de nascimento ou à idade.

A Tabela 1 apresenta a distribuição dos casos de linfoma segundo tipo, sexo e idade.

Tabela 1. Distribuição dos casos de linfoma segundo tipo, sexo e idade. Município de São Paulo, 1997-2012.

	LH		LNH		Total	
	N	%	N	%	N	%
Sexo						
Masculino	1940	52,6	7410	51,6	9350	51,8
Feminino	1749	47,4	6938	48,4	8687	48,2
Total	3689	100,0	14348	100,0	18037	100,0
Faixa etária (anos)						
00-14	311	8,4	557	3,9	868	4,8
15-19	393	10,7	325	2,3	718	4,0
20-39	1651	44,8	2366	16,5	4017	22,3
40-64	930	25,2	5821	40,6	6751	37,4
65+	404	11,0	5279	36,8	5683	31,5
Total	3689	100,0	14348	100,0	18037	100,0

Dos 18.037 casos com informações completas, 3.689 eram de LH (20,5%) e 14.384 eram de LNH (79,5%). Entre os casos de LH, 52,6% eram homens e 70,0% tinham entre 20 e 39 anos. Entre os casos de LNH, 51,6% eram homens e 77,4% tinham mais de 40 anos (Tabela 4.1.1).

A Tabela 2 apresenta a taxa de incidência de linfomas (bruta e padronizada) ao longo do tempo, segundo o tipo. As Figuras 6 e 7 mostram a linha suavizada (média móvel de 3 anos) para a taxa de incidência de linfomas (bruta e padronizada) ao longo do tempo, segundo o tipo.

Tabela 2. Número de casos novos e taxa de incidência de linfomas (bruta e padronizada) ao longo do tempo, segundo o tipo. Município de São Paulo, 1997-2012.

Ano	Nº de casos novos		Taxa Bruta		Taxa Padronizada	
	LH	LNH	LH	LNH	LH	LNH
1997	261	1000	2,6	10,1	5,0	22,6
1998	197	845	2,0	8,5	3,9	19,2
1999	248	829	2,5	8,3	4,8	18,8
2000	215	825	2,1	7,9	4,1	16,9
2001	213	955	2,0	9,1	3,8	19,5
2002	189	932	1,8	8,8	3,3	18,9
2003	179	716	1,7	6,7	3,2	14,2
2004	237	982	2,2	9,1	4,3	19,5
2005	243	919	2,2	8,4	4,3	17,9
2006	228	887	2,1	8,1	4,0	17,1
2007	212	710	1,9	6,4	3,5	12,2
2008	205	955	1,9	8,7	3,5	16,5
2009	345	1105	3,1	10,0	5,9	18,4
2010	228	814	2,0	7,2	3,7	13,2
2011	234	779	2,1	6,9	3,8	12,3
2012	255	1095	2,2	9,6	4,0	17,0

Figura 6. Taxa bruta de incidência de linfomas ao longo do tempo (média móvel de 3 anos), segundo o tipo. Município de São Paulo, 1997-2012.

Figura 7. Taxa de incidência de linfomas padronizada por idade e sexo ao longo do tempo (média móvel de 3 anos), segundo o tipo. Município de São Paulo, 1997-2012.

A taxa de incidência padronizada (por 100 mil habitantes) de LH passou de 5,0 em 1997 para 4,0 em 2012 (Tabela 2), mas não é possível visualizar grandes alterações na tendência ao longo do período de estudo (Figura 7). O de LNH passou de 22,6 em 1997 para 17,0 em 2012 (Tabela 2) e é possível visualizar uma suave tendência de queda (Figura 7).

4.2. Linfomas de Hodgkin

A Tabela 3 e Figura 8, mostram a linha suavizada (média móvel de 3 anos) para a taxa padronizada de incidência de LH ao longo do tempo, segundo o sexo. A incidência é maior no sexo masculino do que no feminino durante todo o período. Em ambos os sexos a incidência apresenta variações ao longo do tempo, mas sem caracterizar uma tendência de aumento ou queda.

A Tabela 4 mostra a taxa de incidência e o número de novos casos de LH no decorrer do período, segundo sexo e faixa etária.

As Figuras 9 e 10, mostram a taxa de incidência de LH ao longo do tempo segundo a faixa etária, em homens e mulheres, respectivamente.

De um modo geral, nas diversas faixas etárias, a incidência é maior para homens do que para mulheres. Para os homens, pode-se dizer que, quanto maior a faixa etária, maior é a incidência. É possível identificar que o maior risco se apresenta na faixa dos 65 anos e mais. Para as mulheres, as faixas etárias de 15 a 19, 20 a 39 e 65 anos ou mais apresentam as maiores incidências.

Tabela 3. Taxa de incidência de LH padronizada por idade ao longo do tempo, segundo sexo. Município de São Paulo, 1997-2012.

Ano	Masculino		Feminino	
	CI	N	CI	N
1997	2,8	(141)	2,1	(120)
1998	2,4	(114)	1,5	(83)
1999	2,7	(132)	2,1	(116)
2000	2,2	(108)	1,8	(107)
2001	1,9	(97)	1,9	(116)
2002	2,0	(107)	1,4	(82)
2003	1,7	(88)	1,5	(91)
2004	2,6	(132)	1,7	(105)
2005	2,7	(139)	1,6	(104)
2006	2,2	(119)	1,7	(109)
2007	2,0	(113)	1,5	(99)
2008	1,9	(103)	1,6	(102)
2009	3,3	(176)	2,6	(169)
2010	1,8	(106)	1,8	(122)
2011	2,0	(114)	1,8	(120)
2012	2,5	(151)	1,5	(104)

Figura 8. Taxa de incidência de LH padronizada por idade ao longo do tempo (média móvel de 3 anos), segundo sexo. Município de São Paulo, 1997-2012.

Tabela 4. Taxa de incidência (CI) e número de novos casos (N) de LH, ao longo do tempo, segundo sexo e faixa etária. Município de São Paulo, 1997-2012.

	Faixa etária (anos)										Total	
	00-14		15-19		20-39		40-64		65+			
	CI	N	CI	N	CI	N	CI	N	CI	N	CI	N
Masculino												
1997	1,5	(20)	2,4	(11)	3,8	(64)	3,7	(39)	3,0	(7)	3,0	(141)
1998	1,0	(13)	3,9	(18)	2,4	(41)	3,2	(34)	3,4	(8)	2,4	(114)
1999	1,6	(21)	2,6	(12)	3,6	(62)	2,6	(28)	3,8	(9)	2,8	(132)
2000	1,2	(16)	2,5	(12)	2,0	(35)	2,6	(30)	5,7	(15)	2,2	(108)
2001	1,1	(14)	2,2	(11)	2,2	(39)	2,2	(25)	3,0	(8)	1,9	(97)
2002	1,2	(16)	2,8	(14)	2,3	(41)	2,6	(30)	2,2	(6)	2,1	(107)
2003	0,7	(10)	2,0	(10)	1,9	(35)	2,0	(24)	3,3	(9)	1,7	(88)
2004	1,0	(13)	3,0	(15)	2,6	(47)	3,2	(38)	7,0	(19)	2,6	(132)
2005	1,4	(19)	3,3	(17)	2,7	(50)	2,9	(35)	6,5	(18)	2,7	(139)
2006	0,6	(8)	2,5	(13)	2,8	(52)	2,5	(30)	5,8	(16)	2,3	(119)
2007	0,6	(8)	3,0	(13)	2,5	(46)	2,8	(38)	2,5	(8)	2,2	(113)
2008	0,7	(9)	2,8	(12)	2,0	(37)	2,3	(31)	4,4	(14)	2,0	(103)
2009	1,2	(15)	4,8	(20)	3,5	(64)	4,2	(57)	6,2	(20)	3,4	(176)
2010	0,7	(8)	2,1	(9)	2,6	(50)	1,7	(25)	4,0	(14)	2,0	(106)
2011	0,7	(8)	4,0	(17)	2,4	(47)	2,0	(30)	3,4	(12)	2,1	(114)
2012	0,8	(10)	2,8	(12)	3,6	(70)	2,7	(40)	5,3	(19)	2,8	(151)
Feminino												
1997	0,7	(9)	1,8	(9)	3,3	(61)	2,3	(28)	3,8	(13)	2,3	(120)
1998	0,5	(6)	2,2	(11)	1,7	(32)	1,6	(20)	4,0	(14)	1,6	(83)
1999	0,7	(9)	2,4	(12)	3,0	(56)	2,0	(24)	4,3	(15)	2,2	(116)
2000	0,5	(7)	2,8	(14)	2,1	(40)	2,3	(31)	3,7	(15)	2,0	(107)
2001	0,4	(5)	3,5	(18)	3,0	(57)	1,5	(21)	3,7	(15)	2,1	(116)
2002	0,6	(8)	2,3	(12)	2,0	(38)	1,2	(17)	1,7	(7)	1,5	(82)
2003	0,3	(4)	1,9	(10)	2,4	(46)	1,4	(19)	2,9	(12)	1,6	(91)
2004	0,5	(7)	2,5	(13)	2,5	(49)	1,6	(22)	3,3	(14)	1,9	(105)
2005	0,5	(7)	1,5	(8)	3,1	(62)	1,4	(20)	1,6	(7)	1,8	(104)
2006	0,6	(8)	1,9	(10)	2,6	(52)	2,0	(29)	2,3	(10)	1,9	(109)
2007	0,5	(6)	2,3	(10)	2,3	(47)	1,5	(24)	2,4	(12)	1,7	(99)
2008	0,4	(5)	2,3	(10)	2,5	(49)	1,6	(26)	2,4	(12)	1,8	(102)
2009	0,4	(5)	3,3	(14)	4,7	(94)	2,5	(42)	2,7	(14)	2,9	(169)
2010	0,7	(8)	2,6	(11)	3,1	(64)	1,5	(26)	2,3	(13)	2,1	(122)
2011	0,3	(4)	1,7	(7)	3,2	(66)	1,5	(26)	3,0	(17)	2,0	(120)
2012	0,4	(5)	1,9	(8)	2,8	(58)	1,2	(21)	2,1	(12)	1,7	(104)

Figura 9. Taxa de incidência de LH em homens, específica por idade, ao longo do tempo (média móvel de 3 anos). Município de São Paulo, 1997-2012.

Figura 10. Taxa de incidência de LH em mulheres, específica por idade, ao longo do tempo (média móvel de 3 anos). Município de São Paulo, 1997-2012.

4.2.1. O modelo linear generalizado (MLG) para linfomas de Hodgkin

Para analisar a incidência de LH ao longo do tempo, segundo sexo e faixa etária, foram ajustados modelos lineares generalizados considerando as distribuições: Normal, Poisson e Binomial Negativa. Em geral, a distribuição que melhor se ajustou aos dados foi a Binomial Negativa. A seguir, apresenta-se os resultados dos modelos finais utilizando essa distribuição.

A Tabela 5 apresenta os riscos relativos e os respectivos intervalos de confiança estimados por meio dos modelos lineares generalizados com resposta binomial negativa para a incidência de LH. A Tabela 6 apresenta as estimativas da variação percentual anual (APC) ajustada para a taxa de incidência de LH, segundo as estimativas dos modelos da Tabela 5.

Inicialmente, para avaliar a tendência geral da incidência de LH, ajustamos um modelo tendo como variável explicativa apenas o tempo (Tabela 5 - Modelo 1). Segundo as estimativas deste modelo, a incidência de LH não sofre alterações ao longo do tempo, em média ($RR=1$, $p>0,05$).

O Modelo 2 avaliou a tendência da incidência em cada faixa etária e sexo, assim, as variáveis explicativas foram tempo, faixa etária e sexo, além de todas as interações entre essas variáveis (Tabela 5 - Modelo 2). As interações entre tempo e faixa etária e entre tempo e sexo não foram significativas ($p>0,05$) e não permaneceram no modelo. Não foi detectada nenhuma tendência na incidência de LH ao longo do tempo ($RR=1$, $p>0,05$), isto é, em média, a incidência permaneceu constante durante o período de estudo (Tabela 5 - Modelo 2 e Tabela 6).

Tabela 5. Riscos relativos e respectivos intervalos de confiança estimados pelos modelos para a incidência de LH. Município de São Paulo, 1997-2012.

Variáveis explicativas	RR	IC (RR, 0,95)
Modelo 1		
Tempo (anos)	1,00	(0,99 : 1,02)
Modelo 2		
Tempo (anos)	1,00	(0,99 : 1,00)
Masculino		
Faixa etária (anos)		
00-14	1,00	
15-19	2,90 ***	(1,65 : 5,12)
20-39	2,68 ***	(1,64 : 4,38)
40-64	2,70 ***	(1,62 : 4,51)
65+	4,39 ***	(2,51 : 7,67)
Feminino		
Faixa etária (anos)		
00-14	1,00	
15-19	4,55 ***	(3,50 : 5,91)
20-39	5,47 ***	(4,36 : 6,87)
40-64	3,32 ***	(2,62 : 4,22)
65+	5,57 ***	(4,31 : 7,21)
Faixa etária (anos)		
00-14		
Feminino	1,00	
Masculino	1,97 ***	(1,53 : 2,55)
15-19		
Feminino	1,00	
Masculino	1,26	(0,72 : 2,20)
20-39		
Feminino	1,00	
Masculino	0,97	(0,57 : 1,64)

Tabela 5. Riscos relativos e respectivos intervalos de confiança estimados pelos modelos para a incidência de LH. Município de São Paulo, 1997-2012. Continuação.

Variáveis explicativas	RR	IC (RR, 0,95)
Faixa etária (anos)		
40-64		
Feminino	1,00	
Masculino	1,60	(0,94 : 2,75)
65+		
Feminino	1,00	
Masculino	1,55	(0,36 : 6,66)

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabela 6. Estimativas da variação percentual anual ajustada para a taxa de incidência de LH. Município de São Paulo, 1997-2012.

	VPA (%)	IC (VPA, 0,95)
Modelo 1	0,17	(-1,42 : 1,79)
Modelo 2	-0,45	(-1,34 0,45)

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

A interação entre sexo e faixa etária foi significativa ($p<0,001$), de modo que apresentamos, para cada sexo separadamente, os riscos relativos comparando as diversas faixas etárias com a faixa etária de referência (0 a 14

anos). Do mesmo modo, apresentamos os riscos relativos comparando os sexos masculino e feminino para cada uma das faixas etárias, separadamente (Tabela 5 - Modelo 2).

Para homens, o menor risco ocorre na faixa de 0 a 14 anos e, o maior, na faixa de 65 anos e mais (o risco de incidência nesta faixa é 4,39 vezes o risco na faixa de 0 a 14 anos); as faixas intermediárias (de 15 a 64 anos) apresentam riscos semelhantes entre si (os riscos de incidência nestas faixas são 2,68 a 2,90 vezes o risco na faixa de 0 a 14 anos). Para mulheres, o menor risco ocorre na faixa de 0 a 14 anos e, os maiores, nas faixas de 20 a 39 e de 65 anos e mais (os riscos de incidência nestas faixas são mais do que 5 vezes o risco na faixa de 0 a 14 anos). Quando comparamos o sexo masculino com o feminino, o risco de incidência no sexo masculino é maior do que no sexo feminino apenas na faixa de 0 a 14 anos, nas demais o risco é semelhante em ambos os sexos (Tabela 5 - Modelo 2).

As Figuras 11 e 12, mostram a análise de resíduos dos modelos apresentados na Tabela 5, objetivando avaliar a qualidade do ajuste. São apresentados dois tipos de gráficos, o envelope simulado e o gráfico dos resíduos em função do preditor linear. ⁽³¹⁾ Se o modelo estiver bem ajustado, o envelope deve exibir a maioria dos pontos (95% ou mais) dentro das bandas de confiança, sem nenhuma tendência sistemática, indicando que a distribuição escolhida para o modelo (neste caso, a Binomial Negativa) está adequada. O gráfico dos resíduos em função do preditor linear deve exibir pontos aleatoriamente dispersos em torno do zero, em sua maioria (95% ou mais) entre os valores -2 e 2, sem observações aberrantes (*outliers*).

Figura 11. Resíduos componente do desvio para o Modelo 1.

Figura 12. Resíduos componente do desvio para o Modelo 2.

No envelope simulado para o Modelo 1, nenhum resíduo ficou fora das bandas de confiança (Figura 11-a), não havendo indicações de afastamentos

sérios da suposição de distribuição Binomial Negativa para a variável resposta. Entretanto, o gráfico dos resíduos em função do preditor linear mostrou um *outlier*, correspondente ao ano de 2009, com valor do resíduo próximo de 3 e distante dos demais (Figura 11-b). O valor do desvio para esse modelo (15,9) ficou próximo do número de graus de liberdade (14) e, conseqüentemente, o valor da estatística qui-quadrado foi próximo de 1 ($p \approx 1,0$), indicando um bom ajuste.

Embora existam alguns pontos fora das bandas das bandas de confiança no envelope simulado para o Modelo 2 (Figura 12-a), não parece ocorrer um sério afastamento das suposições do modelo. No gráfico dos resíduos em função do preditor linear, os pontos parecem dispersos aleatoriamente em torno de zero, com poucos valores maiores do que 2 ou menores do que -2 (Figura 12-b). O valor do desvio para esse modelo (137,8) ficou próximo do número de graus de liberdade (149) e, conseqüentemente, o valor da estatística qui-quadrado foi próximo de 1 ($p \approx 1,0$), indicando um bom ajuste.

4.2.2. O modelo período-idade-coorte (IPC) para linfomas de Hodgkin

A Figura 13 apresenta a taxa de incidência de LH em homens em função da coorte de nascimento, segundo a faixa etária. Para algumas faixas etárias, a incidência é maior nas coortes mais velhas (como é o caso das faixas de 5 a 14 anos), em outras, nas coortes intermediárias (como nas faixas maiores de 50 anos), ou nas mais jovens (como na faixa de 20 a 24 anos).

Figura 13. Taxa de incidência de LH em homens em função da coorte de nascimento, segundo faixa etária. Município de São Paulo, 1997-2012.

A Tabela 7 mostra as estimativas dos modelos Idade-Período-Coorte para a incidência LH em homens. O modelo apenas com a idade foi o que melhor se ajustou aos dados. Isto significa que a incidência é melhor explicada pela idade, e que o efeito da idade carrega em si os efeitos de período e coorte. Dessa forma, o período e a coorte não acrescentaram informações para explicar a incidência na presença da idade.

Tabela 7. Estimativas dos modelos Idade-Período-Coorte para a incidência LH em homens. Município de São Paulo, 1997-2012.

Modelo	g.l.	Resíduo Deviance	g.l. ^a	Deviance ^a	p-valor ^b
Idade	43	75,0			
Idade-drift ^c	42	74,2	1	0,8	0,383
Idade-Coorte	39	71,7	3	2,5	0,474
Idade-Período-Coorte	38	70,6	1	1,1	0,284
Idade-Período	41	73,2	-3	-2,7	0,446
Idade-drift ^d	42	74,2	-1	-1,0	0,319

^a Diferença nos graus de liberdade e na deviance entre o modelo atual e o anterior, no teste da razão de verossimilhanças

^b p-valor do teste da razão de verossimilhanças

^c Modelo em que o efeito da idade pode ser decomposto em efeitos de período e coorte.

^d Modelo em que o efeito longitudinal da idade pode ser decomposto em efeitos de idade e período.

A Figura 14 apresenta a taxa de incidência (*rate*) e suas bandas de confiança estimadas pelo modelo idade-período-coorte para a incidência de LH em homens em função da idade, para a coorte e o período de referência (1962 e 2002-2006, respectivamente). Apresenta também a razão de taxas ou risco relativo (*rate ratio*) e suas bandas de confiança para as coortes em relação à coorte de referência (1962), e para os períodos em relação ao período de referência (2002-2006). Nota-se que a incidência aumenta com a idade até os 20 anos, decresce ligeiramente dos 20 aos 40 e volta a aumentar, após os 40. Tanto para os períodos quanto para as cortes, as bandas de confiança para os riscos relativos abrangem o valor 1, sendo em geral não significativos. Assim, conclui-se que não há efeito de período e nem efeito de coorte na incidência de LH em homens.

Figura 14. Efeitos de idade, período e coorte na incidência de LH em homens.
Município de São Paulo, 1997-2012.

A Figura 15 apresenta a taxa de incidência de LH em mulheres em função da coorte de nascimento, segundo a faixa etária. Para algumas faixas etárias, a incidência é maior nas coortes mais velhas (como é o caso das faixas de 5 a 9, 15 a 19, 40 a 44, 55 a 59 e acima de 70 anos), em outras, nas coortes intermediárias (como nas faixas de 0 a 4 e 50 a 54 anos) ou nas mais jovens (como na faixa de 10 a 14, 25 a 39 e 45 a 49 anos).

A Tabela 8 mostra as estimativas dos modelos Idade-Período-Coorte para a incidência LH em mulheres. O modelo que melhor se ajustou aos dados foi o modelo idade-período-coorte. Este modelo foi melhor do que o modelo idade-coorte ($p=0,003$), que havia sido melhor do que o modelo com idade drift ($p=0,004$). O modelo idade-período-coorte também foi melhor do que o modelo com idade-período ($p=0,003$) havia sido melhor do que o modelo com idade-drift ($p=0,005$).

Figura 15. Taxa de incidência de LH em mulheres, em função da coorte de nascimento, segundo faixa etária. Município de São Paulo, 1997-2012.

Tabela 8. Estimativas dos modelos Idade-Período-Coorte para a incidência de LH em mulheres. Município de São Paulo, 1997-2012.

Modelo	g.l.	Resíduo Deviance	g.l. ^a	Deviance ^a	p-valor ^b
Idade	43	73			
Idade-drift ^c	42	73	1	0,2	0,624
Idade-Coorte	39	59	3	13,6	0,004
Idade-Período-Coorte	38	50	1	8,8	0,003
Idade-Período	41	65	-3	-14,3	0,003
Idade-drift ^d	42	73	-1	-8,0	0,005

^a Diferença nos graus de liberdade e na deviance entre o modelo atual e o anterior, no teste da razão de verossimilhanças

^b p-valor do teste da razão de verossimilhanças

^c Modelo em que o efeito da idade pode ser decomposto em efeitos de período e coorte.

^d Modelo em que o efeito longitudinal da idade pode ser decomposto em efeitos de idade e período.

A Figura 16 apresenta a taxa de incidência (*rate*) e suas bandas de confiança ajustados pelo modelo idade-período-coorte para a incidência de LH em mulheres em função da idade para a coorte e o período de referência (1962 e 2002-2006, respectivamente). Apresenta ainda a razão de taxas ou risco relativo (*rate ratio*) e suas bandas de confiança para as coortes em relação à coorte de referência (1962) e para os períodos em relação ao período de referência (2002-2006).

Figura 16. Efeitos de idade, período e coorte na incidência de LH em mulheres. Município de São Paulo, 1997-2012.

Nota-se que a incidência aumenta rapidamente com a idade até os 20 anos, decresce ligeiramente dos 20 aos 40 e depois tende a estabilizar-se. Para as nascidas antes de 1962, quanto mais antiga a coorte, maior o risco da doença (isto é, as coortes mais velhas apresentam riscos relativos maiores). Para as nascidas após 1962, o risco relativo permaneceu estável (isto é, as coortes

posteriores a 1962 apresentaram riscos semelhantes à de 1962). Os períodos de 1997 a 2001 e de 2007 a 2012 apresentaram riscos relativos maiores do que o período 2002 a 2006 (período de referência).

4.3. Linfomas não Hodgkin

A Tabela 9 e a Figura 17, mostram a linha suavizada (média móvel de 3 anos) para a taxa padronizada de incidência de LNH ao longo do tempo, segundo o sexo. A incidência é maior no sexo masculino do que no feminino durante todo o período. É possível visualizar uma tendência de queda na incidência para ambos os sexos.

A Tabela 10 mostra a taxa de incidência e o número de novos casos de LNH ao longo do tempo, segundo sexo e faixa etária.

As Figuras 18 e 19, mostram a taxa de incidência de LH ao longo do tempo segundo a faixa etária, em homens e mulheres, respectivamente.

Em geral, quanto maior a faixa etária, maior é a incidência, tanto para homens quanto para mulheres.

Tabela 9. Taxa de incidência de linfomas não Hodgkin padronizada por idade ao longo do tempo, segundo sexo. Município de São Paulo, 1997-2012.

Ano	Masculino		Feminino	
	CI	N	CI	N
1997	13,5	(548)	9,0	(452)
1998	11,6	(459)	7,5	(386)
1999	10,7	(428)	8,1	(401)
2000	10,1	(441)	6,8	(384)
2001	11,2	(486)	8,3	(469)
2002	10,6	(461)	8,3	(471)
2003	8,7	(397)	5,4	(319)
2004	11,9	(532)	7,6	(450)
2005	10,5	(479)	7,5	(440)
2006	9,8	(453)	7,2	(434)
2007	6,9	(350)	5,3	(360)
2008	9,4	(477)	7,1	(478)
2009	10,3	(543)	8,1	(562)
2010	8,0	(433)	5,2	(381)
2011	7,1	(394)	5,2	(385)
2012	9,3	(529)	7,7	(566)

Figura 17. Taxa de incidência de linfomas não Hodgkin padronizada por idade ao longo do tempo (média móvel de 3 anos), segundo sexo. Município de São Paulo, 1997-2012.

Tabela 10. Taxa de incidência (CI) e número de novos casos (N) de LNH ao longo do tempo, segundo faixa etária e sexo. Município de São Paulo, 1997-2012.

	Faixa etária (anos)										Total	
	00-14		15-19		20-39		40-64		65+			
	CI	N	CI	N	CI	N	CI	N	CI	N	CI	N
Masculino												
1997	3,1	(40)	4,5	(21)	6,8	(116)	18,5	(194)	76,2	(177)	11,5	(548)
1998	1,9	(25)	3,4	(16)	4,4	(76)	18,1	(191)	64,8	(151)	9,6	(459)
1999	2,1	(27)	2,6	(12)	4,1	(71)	16,8	(178)	59,8	(140)	8,9	(428)
2000	2,0	(26)	2,3	(11)	4,7	(83)	14,6	(167)	58,6	(154)	8,9	(441)
2001	1,8	(24)	4,3	(21)	4,3	(76)	17,6	(203)	61,3	(162)	9,7	(486)
2002	2,3	(30)	2,8	(14)	3,5	(63)	17,0	(198)	58,4	(156)	9,1	(461)
2003	1,0	(14)	2,0	(10)	4,6	(83)	12,1	(142)	55,0	(148)	7,8	(397)
2004	2,0	(27)	4,2	(21)	4,9	(90)	19,0	(225)	62,4	(169)	10,4	(532)
2005	1,5	(21)	2,0	(10)	4,2	(78)	18,1	(218)	55,2	(152)	9,2	(479)
2006	2,1	(29)	1,8	(9)	4,3	(80)	16,3	(197)	49,7	(138)	8,6	(453)
2007	1,6	(21)	0,7	(3)	3,2	(60)	11,9	(159)	33,9	(107)	6,7	(350)
2008	1,6	(21)	1,9	(8)	4,4	(80)	15,9	(214)	48,5	(154)	9,2	(477)
2009	1,7	(21)	1,9	(8)	5,4	(98)	18,0	(246)	52,3	(170)	10,4	(543)
2010	1,4	(17)	1,7	(7)	3,1	(60)	12,4	(180)	47,9	(169)	8,1	(433)
2011	1,5	(18)	3,8	(16)	3,5	(68)	11,6	(170)	34,4	(122)	7,4	(394)
2012	1,6	(19)	3,5	(15)	6,9	(133)	14,1	(207)	43,4	(155)	9,8	(529)
Feminino												
1997	1,4	(18)	2,3	(11)	3,2	(58)	15,2	(184)	52,3	(181)	8,8	(452)
1998	0,8	(10)	1,8	(9)	3,9	(72)	11,5	(140)	44,6	(155)	7,5	(386)
1999	0,6	(8)	1,2	(6)	2,8	(51)	13,1	(160)	50,4	(176)	7,7	(401)
2000	1,0	(13)	1,6	(8)	2,8	(53)	11,5	(156)	37,7	(154)	7,0	(384)
2001	1,0	(13)	2,0	(10)	3,7	(71)	12,8	(176)	48,5	(199)	8,5	(469)
2002	1,5	(19)	1,0	(5)	3,2	(61)	13,1	(181)	49,5	(205)	8,5	(471)
2003	0,8	(10)	1,0	(5)	2,1	(40)	8,8	(122)	34,0	(142)	5,7	(319)
2004	0,7	(9)	1,9	(10)	3,7	(72)	12,0	(169)	45,2	(190)	8,0	(450)
2005	0,5	(7)	2,1	(11)	2,6	(52)	12,5	(178)	44,9	(192)	7,7	(440)
2006	1,6	(22)	1,1	(6)	3,2	(64)	11,5	(166)	40,9	(176)	7,5	(434)
2007	0,5	(6)	0,9	(4)	2,6	(52)	9,7	(157)	28,2	(141)	6,1	(360)
2008	1,0	(12)	2,1	(9)	3,4	(68)	11,3	(185)	40,4	(204)	8,2	(478)
2009	0,6	(8)	1,9	(8)	3,7	(74)	13,8	(230)	46,7	(242)	9,6	(562)
2010	0,9	(10)	1,2	(5)	3,0	(61)	8,7	(152)	27,2	(153)	6,4	(381)
2011	0,3	(4)	1,4	(6)	3,1	(64)	9,2	(161)	26,5	(150)	6,5	(385)
2012	0,7	(8)	2,3	(10)	6,7	(138)	12,2	(215)	34,3	(195)	9,4	(566)

Figura 18. Taxa de incidência de LNH em homens, específica por idade, ao longo do tempo (média móvel de 3 anos). Município de São Paulo, 1997-2012.

Figura 19. Taxa de incidência de LNH em mulheres, específica por idade, ao longo do tempo (média móvel de 3 anos). Município de São Paulo, 1997-2012.

4.3.1. O modelo linear generalizado (MLG) para linfomas não Hodgkin

Para analisar a incidência de LNH ao longo do tempo, segundo sexo e faixa etária, foram ajustados modelos lineares generalizados considerando as distribuições: Normal, Poisson e Binomial Negativa. Assim como nos LH, a distribuição que melhor se ajustou aos dados referentes aos LNH foi a Binomial Negativa. A seguir, apresenta-se os resultados dos modelos finais utilizando essa distribuição.

A Tabela 11 apresenta os riscos relativos e os respectivos intervalos de confiança estimados por meio dos modelos lineares generalizados com resposta binomial negativa para a incidência de LNH. A Tabela 12 apresenta as estimativas da variação percentual anual (APC) ajustada para a taxa de incidência de LNH, segundo as estimativas dos modelos da Tabela 11.

Assim como foi realizado para os LH, para avaliar a tendência geral da incidência de LNH, foi ajustado um modelo tendo como variável explicativa apenas o tempo (Tabela 11- Modelo 1). Segundo as estimativas deste modelo, a incidência de LNH não sofre alterações ao longo do tempo, em média ($RR=1$, $p>0,05$).

O Modelo 2 avaliou a tendência da incidência em cada faixa etária e sexo, assim, as variáveis explicativas foram tempo, faixa etária e sexo, além de todas as interações entre essas variáveis (Tabela 11 - Modelo 2). As interações entre tempo e faixa etária e entre tempo e sexo não foram significativas ($p>0,05$) e não permaneceram no modelo, indicando que a tendência é a mesma em todas as faixas etárias e em ambos os sexos.

Tabela 11. Riscos relativos e respectivos intervalos de confiança estimados pelos modelos para a incidência de LNH. Município de São Paulo, 1997-2012.

Variáveis explicativas	RR	IC (RR, 0,95)
Modelo 1		
Tempo (anos)	1,00	(0,99 : 1,01)
Modelo 2		
Tempo (anos)	0,98 ***	(0,98 : 0,99)
Masculino		
Faixa etária (anos)		
00-14	1,00	
15-19	1,48	(0,85 : 2,58)
20-39	2,49 ***	(1,63 : 3,80)
40-64	8,63 ***	(5,72 : 13,01)
65+	29,30 ***	(19,43 : 44,19)
Feminino		
Faixa etária (anos)		
00-14	1,00	
15-19	1,84 ***	(1,42 : 2,38)
20-39	3,89 ***	(3,20 : 4,73)
40-64	13,46 ***	(11,13 : 16,28)
65+	46,54 ***	(38,49 : 56,27)
Faixa etária (anos)		
00-14		
Feminino	1,00	
Masculino	2,10 ***	(1,70 : 2,59)
15-19		
Feminino	1,00	
Masculino	1,69 **	(1,03 : 2,76)
20-39		
Feminino	1,34	(0,86 : 2,10)
Masculino		

Continua

Tabela 11. Riscos relativos e respectivos intervalos de confiança estimados pelos modelos para a incidência de LNH. Município de São Paulo, 1997-2012.

Continuação.

Variáveis explicativas	RR	IC (RR, 0,95)
Faixa etária (anos)		
40-64		
Feminino	1,00	
Masculino	1,34	(0,86 : 2,09)
65+		
Feminino	1,00	
Masculino	1,32	(0,23 : 7,52)

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabela 12. Estimativas da variação percentual anual ajustada para a taxa de incidência de LNH. Município de São Paulo, 1997-2012.

	VPA (%)	IC(VPA, 0,95)
Modelo 1	-0,21	(-1,42 : 1,02)
Modelo 2	-1,70 ***	(-2,42 -0,97)

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

+ modelo ajustado sem os dados do ano de 2009

A incidência apresentou tendência de queda ao longo do período (RR=0,98, p<0,001), semelhante em ambos os sexos e em todas as faixas etárias, estimada em 1,7% ao ano (Tabela 12 - Modelo 2).

A interação entre sexo e faixa etária foi significativa ($p < 0,001$), de modo que apresentamos, para cada sexo separadamente, os riscos relativos comparando as diversas faixas etárias com a faixa etária de referência (0 a 14 anos). Do mesmo modo, apresentamos os riscos relativos comparando os sexos masculino e feminino para cada uma das faixas etárias, separadamente (Tabela 11 - Modelo 2).

Em ambos os sexos, o risco aumenta com a idade, sendo que o maior risco ocorre na faixa etária de 65 anos e mais. Para homens, o risco de incidência nessa faixa é 29,15 vezes o risco na faixa de 0 a 14 anos; para mulheres, o risco nessa faixa é 45,42 vezes o risco na faixa de 0 a 14 anos. Quando comparamos o sexo masculino com o feminino, o risco de incidência no sexo masculino é maior do que no sexo feminino nas faixas de 0 a 14 e de 15 a 19 anos, nas demais o risco é semelhante em ambos os sexos (Tabela 11 - Modelo 2).

As Figuras 20 e 21 mostram a análise de resíduos dos modelos apresentados na Tabela 11, com o objetivo de avaliar a qualidade do ajuste.

O Modelo 1 mostrou-se bem ajustado, nenhum resíduo ficou fora das bandas de confiança no envelope simulado (Figura 20-a), não havendo indicações de afastamentos da suposição de distribuição Binomial Negativa para a variável resposta. No gráfico dos resíduos em função do preditor linear, a maioria dos resíduos ficou entre -2 e 2 (Figura 20-b). Além disso, o valor do desvio do modelo (16) ficou próximo do número de graus de liberdade (14) e, consequentemente, o valor da estatística qui-quadrado foi próximo de 1 ($p \approx 1,0$).

Figura 20. Resíduos componente do desvio para o Modelo 1.

Figura 21. Resíduos componente do desvio para o Modelo 2.

O modelo 2 também se mostrou bem ajustado, apenas duas observações estão fora das bandas de confiança no envelope (Figura 21-a) e, no gráfico dos resíduos em função do preditor linear, os pontos estão dispersos aleatoriamente em torno de zero, com poucos valores maiores do que 2 ou menores do que -2 (Figura 21-b). Além disso, o valor do desvio do modelo (163,1) ficou próximo do número de graus de liberdade (149 e, conseqüentemente, o valor da estatística qui-quadrado foi próximo de 1 ($p \cong 1,0$)).

4.3.2. O modelo período-idade-coorte (IPC) para linfomas não Hodgkin

A Figura 22 apresenta a taxa de incidência de LNH em homens em função da coorte de nascimento, segundo a faixa etária. Em quase todas as faixas etárias, há uma tendência de queda na incidência ao longo das coortes, isto é, a incidência é maior nas coortes mais velhas e menor nas coortes mais jovens.

A Tabela 13 mostra as estimativas dos modelos Idade-Período-Coorte para a incidência LNH em homens. O modelo que melhor se ajustou aos dados foi o modelo idade-coorte. Este modelo foi melhor do que o modelo idade-drift ($p=0,011$), que havia sido melhor do que o modelo com só com idade ($p<0,001$). O modelo idade-período-coorte não foi melhor do que o modelo com idade-coorte ($p=0,065$), embora tenha sido melhor do que o modelo com idade-período ($p=0,008$). Dessa forma, o período não acrescentou informações para explicar a incidência na presença da idade e da coorte.

Figura 22. Taxa de incidência de LNH em homens em função da coorte de nascimento, segundo faixa etária. Município de São Paulo, 1997-2012.

Tabela 13. Estimativas dos modelos Idade-Período-Coorte para a incidência de LNH em homens. Município de São Paulo, 1997-2012.

Modelo	g.l.	Resíduo Deviance	g.l. ^a	Deviance ^a	p-valor ^b
Idade	43	166,3			
Idade-drift ^c	42	62,2	1	104,1	<0,001
Idade-Coorte	39	51,1	3	11,1	0,011
Idade-Período-Coorte	38	47,7	1	3,4	0,065
Idade-Período	41	59,4	-3	-11,7	0,008
Idade-drift ^d	42	62,2	-1	-2,8	0,094

^a Diferença nos graus de liberdade e na deviance entre o modelo atual e o anterior, no teste da razão de verossimilhanças

^b p-valor do teste da razão de verossimilhanças

^c Modelo em que o efeito da idade pode ser decomposto em efeitos de período e coorte.

^d Modelo em que o efeito longitudinal da idade pode ser decomposto em efeitos de idade e período.

A Figura 23 apresenta a taxa de incidência (*rate*) e suas bandas de confiança ajustados pelo modelo idade-período-coorte para a incidência de LNH em homens, segundo a faixa etária para a coorte e o período de referência (1962 e 2002-2006, respectivamente), além da razão de taxas ou risco relativo (*rate ratio*) e suas bandas de confiança para as coortes em relação à coorte de referência (1962) e para os períodos em relação ao período de referência (2002-2006).

Figura 23. Efeitos de idade, período e coorte na incidência de LNH em homens. Município de São Paulo, 1997-2012.

Nota-se que a incidência aumenta de forma contínua com o avançar da idade até aproximadamente 70 anos e parece estabilizar-se após essa idade. O risco da doença diminui continuamente ao longo das coortes, ou seja, coortes mais velhas apresentam maior risco e, as mais jovens, menor risco. As bandas de confiança para os riscos relativos envolvendo comparações entre os

diferentes períodos abrangem o valor 1, isto é, não são significativos. Assim, conclui-se que não há efeito de período na incidência de LNH em homens.

A Figura 24 apresenta a taxa de incidência de LNH em mulheres em função da coorte de nascimento. Nas faixas etárias de 0 a 14 anos e naquelas maiores de 40 anos, a incidência diminui ao longo das coortes, isto é, as coortes mais velhas apresentam maior incidência do que as mais jovens. Nas faixas etárias de 20 a 34, a incidência é maior nas coortes mais jovens do que nas mais velhas.

Figura 24. Taxa de incidência de LNH em mulheres em função da coorte de nascimento, segundo faixa etária. Município de São Paulo, 1997-2012.

A Tabela 14 mostra as estimativas dos modelos Idade-Período-Coorte para a incidência LNH em mulheres. O modelo que melhor se ajustou aos dados

foi o modelo idade-coorte. Este modelo foi melhor do que o modelo idade-drift ($p < 0,001$), que havia sido melhor do que o modelo só com idade ($p < 0,001$). O modelo idade-período-coorte não foi melhor do que o modelo com idade-coorte ($p = 0,382$), embora tenha sido melhor do que o modelo com idade-período ($p < 0,001$). Dessa forma, assim como ocorreu para os homens, o período não acrescentou informações para explicar a incidência na presença da idade e da coorte.

Tabela 14. Estimativas dos modelos Idade-Período-Coorte para a incidência de LNH em mulheres. Município de São Paulo, 1997-2012.

Modelo	g.l.	Resíduo Deviance	g.l. ^a	Deviance ^a	p-valor ^b
Idade	43	167,8			
Idade-drift ^c	42	112,6	1	55,2	<0,001
Idade-Coorte	39	84,6	3	28,0	<0,001
Idade-Período-Coorte	38	83,8	1	0,8	0,382
Idade-Período	41	112,2	-3	-28,4	<0,001
Idade-drift ^d	42	112,6	-1	-0,4	0,553

^a Diferença nos graus de liberdade e na deviance entre o modelo atual e o anterior, no teste da razão de verossimilhanças

^b p-valor do teste da razão de verossimilhanças

^c Modelo em que o efeito da idade pode ser decomposto em efeitos de período e coorte.

^d Modelo em que o efeito longitudinal da idade pode ser decomposto em efeitos de idade e período.

A Figura 25 apresenta a taxa de incidência (rate) e suas bandas de confiança ajustados pelo modelo idade-período-coorte para a incidência de LNH em mulheres, segundo a faixa etária para a coorte e o período de referência (1962 e 2002-2006, respectivamente), além da razão de taxas ou risco relativo (rate ratio) e suas bandas de confiança para as coortes em relação à coorte de

referência (1962) e para os períodos em relação ao período de referência (2002-2006). A incidência aumenta continuamente com o avançar da idade até aproximadamente 70 anos e parece estabilizar-se após essa idade. Para os nascidos antes de 1962, quanto mais antiga a coorte, maior o risco da doença (isto é, as coortes mais velhas apresentam riscos relativos maiores). Assim como para os homens, as bandas de confiança para os riscos relativos envolvendo comparações entre os diferentes períodos abrangem o valor 1, isto é, não são significativos. Assim, conclui-se que não há efeito de período na incidência de LNH em mulheres.

Figura 25. Efeitos de idade, período e coorte na incidência de LNH em mulheres. Município de São Paulo, 1997-2012.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a tendência temporal da incidência de linfomas de Hodgkin e não Hodgkin no município de São Paulo, entre 1997 e 2012, investigando a influência de fatores como o sexo, a idade e a coorte e nascimento nessa tendência. Para tanto, foram utilizados dois modelos estatísticos: o Modelo Linear Generalizado (MLG) e o modelo Idade-Período-Coorte (IPC).

5.1. Linfomas de Hodgkin

Poucos estudos epidemiológicos avaliaram especificamente esse tipo de câncer, provavelmente por ser considerado um câncer relativamente raro ^(4, 5, 13, 57).

Tendo como referência o ano de 2005, o município de São Paulo apresentou uma taxa de 2,7 casos para cada 100 mil homens e 1,6 casos para cada 100 mil mulheres. Em comparação com as estimativas das taxas de incidência para LH no mundo, fornecidas pelo Projeto CI5plus para o mesmo ano, o município de São Paulo apresentou, para homens, uma taxa pouco menor do que as taxas observadas nos Estados Unidos, Canadá e França, e pouco maior do que as do Reino Unido e Croácia (Figura 26). Para mulheres, a taxa foi menor do que a observada em Uganda e em países desenvolvidos, como Reino Unido, Alemanha, Austrália, Canadá, EUA, França, Croácia e Israel (Figura 27). A taxa em São Paulo foi maior do que nos demais RCBP da América do Sul

(Brasil-Goiânia, Colômbia e Equador), tanto para homens quanto para mulheres (Figuras 26 e 27) ⁽³³⁾.

Em 2012, as taxas de incidência de LH observadas em São Paulo foram cerca de o dobro das taxas estimadas para o Brasil pelo projeto Globocan para o mesmo ano ⁽³⁰⁾. Enquanto as estimativas (por 100 mil), ajustadas por idade, eram de 1,06 para homens e de 0,87 para mulheres no Brasil, em São Paulo as taxas observadas foram de 2,9 para homens e de 1,8 para mulheres. Estudos apontam características ambientais e socioeconômicas como fatores de risco para o desenvolvimento de LH; em geral, as maiores taxas encontram-se em regiões mais desenvolvidas. Quando comparado ao restante do país, o município de São Paulo apresenta características socioeconômicas diferenciadas, com maiores índices de desenvolvimento (como o PIB per capita e o IDHM).

A taxa de incidência padronizada para LH no município de São Paulo foi maior no sexo masculino do que no feminino durante todo o período de estudo, em conformidade com a maioria dos estudos na literatura ⁽³⁰⁻⁴⁰⁾. Entretanto, quando se avalia as taxas específicas por idade segundo o sexo, por meio do MLG, observa-se que o risco é maior no sexo masculino do que no feminino apenas na faixa etária de 0 a 14 anos, nas demais, o risco é semelhante para ambos os sexos (isto pode ser observado nas estimativas do MLG na tabela 4.2.2).

Figura 26. Taxa de incidência de LH em homens padronizada por idade. Países participantes do Projeto Clplus – IARC e Município de São Paulo, 2005.

Figura 27. Taxa de incidência de LH em mulheres padronizada por idade. Países participantes do Projeto Clplus – IARC e Município de São Paulo, 2005.

Embora a tendência global seja de maiores taxas de incidência de LH em homens do que em mulheres, exceções foram identificadas quanto a esse comportamento. Segundo as estimativas do Projeto CI5plus, em 2005 as taxas de incidência foram semelhantes em homens e mulheres em Israel, China e Japão. Na Croácia e em Uganda as taxas de incidência em mulheres superaram a de homens na (Quadro 4) ⁽³³⁾.

Neste estudo, foi observado um padrão etário bimodal para a incidência de LH, como descrito pela literatura ⁽³⁰⁻⁴⁰⁾. Segundo as estimativas do MLG, os maiores riscos de desenvolver LH, no sexo feminino, ocorreram nas faixas etárias de 20 a 39 e de 65 anos e, no masculino, nas faixas de 15 a 19 e de 65 anos e mais. As estimativas para o efeito de idade, obtidas do modelo IPC, em geral, corroboram o comportamento apontando pelo MLG. A única diferença é o modelo IPC sugere que a incidência em mulheres tende a estabilizar-se (e não aumentar) após os 40 anos, o que deve ter acontecido porque, neste modelo, parte do efeito da idade foi então atribuído à coorte de nascimento. De fato, para as mulheres nascidas antes de 1962, observou-se que quanto mais antiga a coorte, maior o risco da doença (isto é, as coortes mais velhas apresentam riscos relativos maiores).

Em Israel, onde ocorrem as maiores taxas de incidência de LH, foi identificado um padrão etário bimodal na incidência para ambos os sexos, no período de 1960 a 2005; o primeiro pico ocorreu em adolescentes e adultos jovens e, o segundo, na sexta e na sétima década ⁽³⁹⁾.

O padrão bimodal específico para a idade, com proporção relativamente alta de casos em adolescentes e adultos jovens, é uma característica comum dos LH em países ocidentais industrializados. Foi sugerido que o aumento do

risco nessas faixas etárias pode estar associado, em parte, a exposição tardia a um vírus comum da infância. Estudos na Califórnia e no Reino Unido indicaram a exposição precoce a infecções (varicela, sarampo, caxumba e rubéola) como fator um protetor para LH ^(58, 59). Um estudo conduzido por Levy et al. (2000) em Israel apontou uma possível contribuição do sarampo ou de surtos de sarampo em idade tardia para o aumento da incidência de LH. Nessa população particular, foram detectadas em 54% das biopsias, associação com o sarampo, e em 31%, associação com EBV ⁽⁶⁰⁾.

O aumento do risco em adultos mais velhos também pode estar associado com a reativação do EBV. Em um estudo conduzido no município de São Paulo, com o objetivo de avaliar a prevalência de anticorpos do EBV em uma população sadia e em uma população HIV/AIDS, demonstrou que a determinante sorológica da infecção precoce pelo EBV (VCA- IgG) foi encontrada na quase totalidade dos voluntários doadores de sangue saudáveis e em todos os pacientes com HIV/AIDS ⁽⁶¹⁾. A alta prevalência de anticorpos do EBV na população paulista pode estar associada com o aumento de risco nas faixas em adultos mais velhos.

Quando a incidência foi avaliada ano a ano, utilizando-se o MLG, não foi detectada nenhuma tendência ao longo do tempo, isto é, em média, a incidência permaneceu constante ao longo dos anos de estudo, em ambos os sexos. No modelo IPC, os dados foram agrupados em 3 períodos de 5 ou 6 anos e, para o sexo masculino, os resultados foram semelhantes, isto é, não houve efeito de período ou de coorte, apenas da idade. Para o feminino, houve uma oscilação do risco entre os períodos, além de ter sido detectado um efeito de coorte.

Os poucos estudos que relatam a tendência temporal da incidência de LH ao redor do mundo, utilizando longas séries de tempo, apresentam resultados diversificados.

Em estudos realizados em Israel (1960-2005) ⁽³⁹⁾ e no Canadá (1984-2013) ⁽³⁶⁾, a incidência permaneceu estável durante o período de estudo. Na Áustria (1994-2011), houve queda na incidência na faixa de zero a 14 anos e aumento na de 15 a 19 anos ⁽³⁸⁾. No norte da Europa (1978-1997) houve aumento na incidência na faixa etária dos 10 a 29 anos e diminuição na faixa dos 40 anos e mais ⁽³⁷⁾.

Nos EUA (1973-2010), houve aumento na incidência em algumas subpopulações, determinadas por raça/cor ou faixas etárias específicas ⁽³⁴⁾. Um outro estudo nos EUA (1992 a 2004) registrou aumento na taxa de incidência em crianças de zero a 19 anos ⁽³⁵⁾.

Em Cingapura, no período de 1968 a 2004, houve aumento na incidência na faixa etária de 15 a 24 anos de 13,7% ao ano em homens e de 12,2% ao ano em mulheres. Os autores atribuem esse aumento intensa industrialização e melhorias nas condições socioeconômicas pela qual o país passou nesse período ⁽⁵⁷⁾.

No Brasil, em Fortaleza (1997-2006), houve tendência de aumento das taxas em homens de 30 a 39 anos e em mulheres de 20 a 39 anos ⁽⁴⁰⁾.

Em nosso estudo, foi detectada uma influência da coorte de nascimento na incidência de LH em mulheres. Para aquelas nascidas antes de 1960, quanto mais antiga a coorte, maior o risco de LH (isto é, as coortes mais velhas apresentam riscos relativos maiores). Para as nascidas após 1960, o risco relativo permaneceu estável. Em homens, não houve efeito de coorte.

Poucos estudos avaliaram a influência de coortes de nascimento na incidência de linfomas, todos em países desenvolvidos, e os seus resultados são pouco convergentes.

Nos EUA, entre 1973 e 2010 ⁽³⁴⁾ o risco de LH em mulheres foi maior em coortes mais jovens; para homens, ocorreu o oposto. Os autores relataram que a falta de dados sobre fatores de risco individuais, além da complexidade etiológica dessa neoplasia, limita as inferências que poderiam ser feitas a partir dos padrões observados para as coorte de nascimento.

Em Israel, entre 1960 e 2005 ⁽³⁹⁾, foi identificado aumento do risco relativo em cortes de nascimento mais jovens, em homens e mulheres, mas os autores não puderam identificar os fatores de risco responsáveis por esse fenômeno. Já no Canadá, entre 1984 e 2013 ⁽³⁶⁾, nenhum efeito de coorte foi identificado.

A etiologia do LH permanece pouco compreendida, o que dificulta o levantamento de hipóteses quanto à influência das coortes de nascimento na incidência dessa neoplasia, principalmente quando os poucos estudos existentes apontam resultados divergentes.

5.2. Linfomas não Hodgkin

Estudos epidemiológicos apontam os LNH como os de maior incidência dentre os linfomas; ^(3, 18, 29-33, 41-46) comportamento semelhante foi observado neste estudo, que identificou predominância de quase 80% de LNH.

Tendo como referência o ano de 2005, o município de São Paulo apresentou uma taxa (padronizada por idade) de 9,5 casos para cada 100 mil

homens e de 8,2 para cada 100 mil mulheres. Em comparação com as estimativas das taxas de incidência para LH no mundo, fornecidas pelo Projeto CI5plus ⁽³³⁾ para o mesmo ano, o município de São Paulo apresentou, para os homens, uma taxa menor do que as observadas em países desenvolvidos como a Alemanha, França, Reino Unido, Nova Zelândia, Austrália, Canadá, EUA e Israel, e também em países em desenvolvimento, como Uganda (Figura 28). Em mulheres, a taxa em São Paulo foi semelhante à do Reino Unido e menor do que as taxas observadas em Nova Zelândia, Austrália, Canadá, EUA e Israel (Figura 29). As taxas em São Paulo, para homens e mulheres, foram menores do que aquelas apresentadas pelos demais RCBP da América do Sul (Brasil-Goiânia, Equador-Quito e Colômbia-Cali).

Em 2012, as taxas de incidência de LNH observadas em São Paulo foram maiores que as taxas estimadas para o Brasil pelo projeto Globocan para o mesmo ano ⁽³⁰⁾. Enquanto as estimativas (por 100 mil), ajustadas por idade, eram de 5,0 para homens e de 3,8 para mulheres, em São Paulo as taxas observadas foram de 9,3 para homens e de 7,7 para mulheres.

Figura 28. Taxa de incidência de LNH em homens padronizada por idade. Países participantes do Projeto Ciplus – IARC e Município de São Paulo, 2005.

Figura 29. Taxa de incidência de LNH em mulheres padronizada por idade. Países participantes do Projeto Ciplus – IARC e Município de São Paulo, 2005.

A taxa de incidência padronizada para LNH no município de São Paulo foi maior no sexo masculino do que no feminino, como descrito pela literatura ^(3, 18, 29-33, 41-46). Em geral, os estudos relacionam a maior incidência no sexo masculino à hipótese de que os homens estão mais expostos a fatores ambientais e ocupacionais, como a exposição a diversos solventes orgânicos, amplamente utilizados na indústria da madeira, do plástico, de autopeças, da construção naval, em agrotóxicos, dentre outros, relacionados a indução química no desenvolvimento de câncer hematopoiéticos ^(22-24, 67-70).

Entretanto, neste estudo, quando se avalia as taxas específicas por idade segundo o sexo, observa-se que o risco é maior no sexo masculino do que no feminino nas faixas etárias de 0 a 14 e de 15 a 19 anos, nas demais, o risco é semelhante para ambos os sexos (isto pode ser observado nas estimativas do MLG na tabela 4.3.2).

Tanto as estimativas do MLG quanto as do modelo IPC indicaram que o risco de desenvolver LNH aumenta com o avançar da idade, em ambos os sexos, como descrito pela literatura ^(3, 18, 29-33, 41-46). Efeito semelhante foi descrito por estudos realizados nos EUA entre 1973 e 1988 ⁽⁴¹⁾, no Canadá entre 1970 e 1996 ⁽⁴²⁾, em Manitoba-Canadá entre 1984 e 2013 ⁽³⁶⁾, França entre 1980 e 2005 ⁽⁴⁵⁾ e Reino Unido entre 1978 e 1991 ⁽⁴⁴⁾.

Sendo assim, é possível apontar o envelhecimento como um fator de risco para o desenvolvimento dos linfomas, tanto os LH quanto os LNH, assim como já foram descritos para outros tipos de cânceres. Teorias a respeito do envelhecimento fisiológico, claramente explicam o quanto o avançar da idade pode influenciar nos processos neoplásicos, pois o envelhecimento fisiológico

resulta em diminuição da memória e da capacidade imunológica em resposta a infecções, processo denominado como imunossenescência.

A imunossenescência é caracterizada por alterações celulares e moleculares, os linfócitos T e B são células que serão afetadas durante o processo de envelhecimento, diminuindo a eficiência do sistema imunológico e aumentando o risco para o desenvolvimento de fenômenos neoplásicos, autoimunes e degenerativos ^(62,63).

O processo de envelhecimento populacional tem sido responsável por importantes transições epidemiológicas no decorrer das últimas décadas, como no aumento das taxas de incidência e mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como os cânceres, além de doenças cardiovasculares, diabetes e doenças respiratórias crônicas. Essas doenças ocupam as principais causas de morte no Brasil e no mundo ⁽⁶⁴⁾. A compreensão desse fenômeno e o impacto que pode ser gerado nas taxas de incidência e mortalidade se faz importante para a construção de estratégias e políticas de enfrentamento para os cânceres, incluindo os linfomas.

Ao avaliar a incidência de LNH ano a ano, por meio do MLG, sem levar em conta o sexo ou a idade, não foi evidenciada nenhuma tendência durante o período de estudo. Mas analisando a incidência segundo o sexo e a faixa etária, observa-se uma tendência de decréscimo na incidência de 1,7% ao ano em homens e mulheres, em todas as faixas etárias, diferentemente do comportamento global das tendências para LNH ao redor do mundo que é, em geral, de crescimento.

No modelo IPC não foi identificado efeito dos períodos, entretanto, os efeitos de coorte foram significativos em ambos os sexos e é possível que parte

do efeito do tempo detectado pelo MLG tenha sido atribuído às coortes de nascimento no modelo IPC.

Segundo IARC, o comportamento da tendência da série histórica das taxas de incidência dos LNH no mundo foi de crescimento a partir do ano de 1990. ⁽³⁰⁾ Segundo as estimativas apresentadas pelo Projeto CI5plus ⁽³³⁾, entre 1895 e 2005, as taxas aumentaram nos Estados Unidos, Canadá, Nova Zelândia, Austrália, Alemanha, Croácia, Reino Unido, Uganda, Equador, Colômbia e Brasil. As taxas se mantiveram estáveis na China e França e diminuíram apenas na Índia. Alguns estudos ao redor do mundo confirmam essa tendência de crescimento como, por exemplo, nos EUA entre 1973 e 1988 ⁽⁴¹⁾, no Canadá entre 1970 e 1996 ⁽⁴²⁾, em Manitoba-Canadá entre 1984 e 2013 ⁽³⁶⁾, no Reino Unido entre 1978-1991 ⁽⁴⁴⁾, na França entre 1984 e 2013 ⁽⁴⁵⁾, em 11 países do norte da Europa entre 1990 e 2004 ⁽³⁷⁾ e no Norte da Tunísia entre 1998 e 2009 ⁽⁴⁶⁾. Entre 1973 e 1998, houve um aumento considerável, em parte devido à epidemia de HIV/AIDS, seguido de estabilidade nos anos subsequentes e diminuição em 2010 ⁽⁴¹⁾.

Os aumentos anteriores a 1990 podem ser devidos, em parte, a melhorias nos procedimentos diagnósticos e mudanças na classificação de doenças, bem como ao início da epidemia da AIDS. A imunodepressão relacionada a processos infecciosos é um fator de importante influência no desenvolvimento de linfomas; pessoas infectadas com o HIV apresentam maior risco de desenvolvimento linfomas quando comparada com a população geral. Estudos realizados nos Estados Unidos quantificaram a contribuição do HIV/AIDS nas taxas de incidência e mortalidade por LNH, demonstrando que a epidemia de AIDS pode ter contribuído para o aumento dessas taxas até metade da década

de 90, seguindo com período de estabilização que coincide com as políticas de controle e tratamento para o HIV ^(41, 65). No final de 1996, iniciou-se no Brasil a terapia antirretroviral de alta atividade (HAART), disponível para todos os pacientes com AIDS e portadores do HIV. Tal estratégia resultou em redução da mortalidade e de casos de infecções oportunistas associadas a AIDS. Não há consenso quanto à redução na incidência de LNH em pacientes HIV positivos em uso de HAART e do quanto o controle da epidemia pode ter influenciado essa queda. Embora o ganho na sobrevida em HIV-AIDS seja indiscutível, não podemos afirmar com certeza que a HAART tenha tido influência na tendência de queda na incidência detectada em nosso estudo ⁽⁶⁶⁾.

Tanaka et al, analisando tendências da incidência de câncer na população HIV/AIDS no município de São Paulo, descreveu a incidência de câncer em crianças e adolescentes com Aids, entre 1997 e 2012, e apontou os linfomas (LNH e LH, respectivamente) como o tipo de câncer de maior frequência nessa população. O estudo revelou redução significativa da incidência para todos os cânceres (14,5% ao ano), o que é compatível com os resultados observados em nosso estudo. ⁽⁴⁹⁾. Em outro estudo analisou a tendências na incidência de câncer em indivíduos com HIV com idade igual ou superior a 13 anos e, entre 1997 e 2012, identificou o LNH como o segundo tipo de câncer mais frequente nessa população específica. Foi identificada tendência de queda para LNH em homens (11,9% ao ano) e mulheres (15,8% ao ano), embora sendo eu uma subpopulação específica, os resultados são compatíveis com os de nosso estudo ⁽⁵⁰⁾.

O modelo IPC identificou uma influência das coortes de nascimento na incidência LNH, para ambos os sexos. Nos homens, o risco diminui continuamente ao longo das coortes, ou seja, coortes mais velhas apresentam

maior risco e, as mais jovens, menor risco. Para as mulheres nascidas antes de 1960 o comportamento foi semelhante, quanto mais antiga a coorte, maior o risco. Para as nascidas após 1960, o risco relativo permaneceu estável, isto é, não houve influência da coorte de nascimento.

É possível que fatores socioeconômicos estejam relacionados aos efeitos observados das coortes de nascimento. A transição socioeconômica do Brasil no decorrer do último século (com a diminuição da mortalidade precoce, a diminuição da carga de doenças infectocontagiosas e parasitárias, estratégias para enfrentamento dos cânceres) conferiu uma melhora na atenção básica e na prevenção de comportamentos de risco para cânceres de forma geral ⁽⁶⁷⁾, o que pode ter contribuído para diminuir o risco de linfomas nas coortes mais recentes.

Poucos estudos avaliaram a incidência de LNH utilizando-se do modelo IPC. Identificamos quatro estudos que utilizaram essa abordagem, todos em países desenvolvidos: um estudo realizado na Inglaterra (1978-1991) ⁽⁴⁴⁾, dois realizados no Canadá, o primeiro entre 1970 e 1996 ⁽⁴²⁾ e, o segundo entre 1984 e 2013 ⁽³⁶⁾ e um realizado na França (1980-2005) ⁽⁴⁵⁾. Tais estudos apontam para uma tendência de aumento com o avançar da idade e ao longo dos períodos, mas não há concordância acerca dos efeitos de coorte. Na França e no Canadá (1970-1996), não foi identificado efeito significativo das coortes de nascimento. Para o outro estudo realizado no Canadá (1984-2013), em homens houve queda do risco nas coortes após 1940, mas em mulheres houve aumento. Na Inglaterra (1978-1991), o risco foi maior para as coortes mais jovens. Pode-se dizer que a influência das coortes de nascimento sobre a incidência de linfomas ainda não pode ser totalmente compreendida.

Os estudos acima descritos ^(36, 42, 44, 45), apontaram a epidemia de HIV/AIDS, além dos avanços tecnológicos para diagnóstico, como fatores de influência para a tendência de aumento da incidência ao longo do tempo, principalmente até metade da década de 90. O estudo francês também aponta aumento da exposição de agrotóxicos e pesticidas como fator de risco influente para tal aumento.

Cabe ressaltar que existe um consenso na literatura mundial sobre a relação entre a exposição agrotóxica e o desenvolvimento de cânceres ^(13, 22-24, 67-71), principalmente os LNH. Tal relação é resultado dos efeitos carcinogênicos que os agrotóxicos promovem no DNA das células, resultando em genotoxicidade, estresse oxidativo, inflamação crônica, imunossupressão, proliferação e morte celular. Desde 2008, o Brasil se tornou o maior consumidor de agrotóxicos do mundo, gerando risco não somente para trabalhadores agrícolas com exposição direta, mas também para consumidores de alimentos produzidos sobre a prática de cultivo com uso dessas substâncias, já descritas como altamente carcinogênicas ^(22, 24). Também é descrito o efeito acumulativo e persistente de agrotóxicos no ambiente, resultando em risco exógeno para o desenvolvimento de cânceres como os linfomas ^(22, 67-70). É possível que o atual cenário para o consumo de agrotóxicos no Brasil venha a resultar em aumento da incidência de linfomas na população em anos futuros.

6. CONCLUSÕES

- Do total de linfomas diagnosticados no município de São Paulo entre os anos de 1997 e 2012, 20,5% eram do tipo LH e 79,5% do tipo LNH.
- Entre os casos de LH, 52,6% eram homens e 70,0% tinham entre 20 e 39 anos.
- A taxa de incidência de LH padronizada por idade, por 100 mil habitantes, variou de 5,0 em 1997 para 4,0 em 2012. Entretanto, não foi detectada nenhuma tendência significativa na incidência de LH ao longo do tempo, isto é, em média, a incidência permaneceu constante ao longo dos anos de estudo, em todas as faixas etárias e em ambos os sexos.
- O risco de desenvolver LH foi maior no sexo masculino do que no feminino apenas na faixa etária de 0 a 14 anos, nas demais, o risco foi semelhante para ambos os sexos.
- O risco de desenvolver LH segundo a faixa etária apresentou um padrão etário bimodal. No sexo feminino, os maiores riscos ocorreram nas faixas de 20 a 39 e de 65 anos e mais e, no masculino, nas faixas de 15 a 19 e de 65 anos e mais.
- Para o sexo masculino, não foi detectado nenhum efeito de período. Para o feminino, houve uma oscilação do risco entre os períodos.
- Foi detectada uma influência da coorte de nascimento na incidência de LH em mulheres. Para aquelas nascidas antes de 1960, quanto mais antiga a coorte, maior o risco de LH (isto é, as coortes mais velhas apresentam riscos relativos maiores). Para as nascidas após 1960, o risco relativo permaneceu estável. Em homens, não houve efeito de coorte.

- Entre os casos de LNH, 51,6% eram homens e 77,4% tinham mais de 40 anos.
- A taxa de incidência de LNH padronizada por idade, por 100 mil habitantes, passou de 22,6 em 1997 para 17,0 em 2012. Houve uma tendência de decréscimo na incidência de LNH de 1,7% ao ano em todas as faixas etárias, em ambos os sexos.
- O risco de desenvolver LNH aumentou com o avançar da idade em ambos os sexos; os maiores riscos foram observados na população idosa, de 65 anos ou mais.
- Não foram detectados efeitos de período para ambos os sexos.
- Houve influência das coortes de nascimento na incidência de LNH, em ambos os sexos. Nos homens, o risco diminuiu continuamente ao longo das coortes, ou seja, coortes mais velhas apresentam maior risco e, as mais jovens, menor risco. Para as mulheres nascidas antes de 1960 o comportamento foi semelhante, quanto mais antiga a coorte, maior o risco. Para as nascidas após 1960, o risco relativo permaneceu estável.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Monteiro TAF, Arnaud MVC, Monteiro, JLF, Costa MRM, Vasconcelos PFC. Linfoma de Hodgkin: aspectos epidemiológicos e subtipos diagnosticados em um hospital de referência no Estado do Pará, Brasil. Rev Pan-Amaz Saúde 2016; 7 (1): 27-31.
2. Silva FA, Meis E, Dobbin JA, Oliveira SP. Leucemia-linfoma de células T do adulto no Brasil: epidemiologia, tratamento e aspectos controversos. Revista Brasileira de Cancerologia 2002; 48(4): 585-595.
3. M-Smedby KE. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma – a review. Acta Oncologica 2006; 45: 258-271.
4. Escovar CES. Doença de Hodgkin. Rev. Bras. Oncologia Clínica 2005; 1(5): 35-40.
5. Machado M, Correia A, Menezes F, Pinto R. Linfoma de Hodgkin - Conceitos actuais. Medicina Interna 2004; 11 (4): 207-215.
6. Sousa-Rodrigues CF. Anatomia aplicada do sistema linfático. In: Pitta GBB, Castro AA, Burihan E, editores. Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado. Maceió: Unicisal/Ecmal & Lava 2003. Disponível em URL: <http://www.lava.med.br/livro>.
7. Olmos Martínez S, Gavidia Catalán V. El sistema linfático: el gran olvidado del sistema circulatorio. Revista Eureka sobre Enseñanza y Divulgación de las Ciencias [Internet]. 2014; 11(2):181-197. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=92030461005>
8. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes.

- Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol 1998; 16:2780-2795.
9. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink H K, Vardiman J. Lymphoma classification - from controversy to consensus: The REAL and WHO classifications of lymphoid neoplasms. Ann Oncol 2000; 11(sup11): 3-10.
 10. Zerbini MCN, Soares FA, Morais JV, Velloso EDRP, Chaufalle MLF, Chiattoni CS, Aldred VL, Siqueira APC, Alves AC, Castelli JB, Oliveira CRMC, Menezes Y, Paes RP. Classificação dos tumores hematopoiéticos e linfoides de acordo com a OMS: padronização da nomenclatura em língua portuguesa, 4ª edição. J Bras Patol Med Lab 2011; 47(6): 643-648.
 11. Palladino A, Nobre AC, Rodrigues D. Desafios no diagnóstico de linfoma indolente. Onco& 2011; out-nov: 38-41.
 12. Araújo LHL, Victoriano APOS, Melo AC, Assad DX, Lima DS, Alencar DR, Moreira MML, Filho OM, Coelho RFS, Asmar SB, Pereira BSV, Scheliga A. Linfoma Não-Hodgkin de alto grau: Revisão da Literatura. Revista Brasileira de Cancerologia 2008; 54(2): 175-183.
 13. Blinder V, Fisher SG. The role of environmental factors in the etiology of lymphoma. Cancer Investigation 2008; 26: 306-316.
 14. Rocha AFM, Werneck LD, Santos LA, Pinheiro RBA, Capone D, Aymoré. Linfoma de Hodgkin extra-nodal. Pulmão RJ 2009;18(2):116-119.
 15. Fajardo L, Ramin GA, Penachim TJ, Martins DL, Cardia PP, Prando A. Manifestações abdominais do linfoma extranodal: ensaio iconográfico. Radiol Bras 2016; 49(6):397–402.

16. Lee WK, Lau EWF, Duddalwar VA, et al. Abdominal manifestations of extranodal lymphoma: spectrum of imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:198–206.
17. Neto MMS, Jalil EM, Araújo IBO. Linfomas não-Hodgkin extranodais em Salvador-Bahia: Aspectos clínicos e classificação histopatológica segundo a OMS-2001. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2008; 30(1):36-40.
18. Müller A, Ihorst G, Mertelsmann R *et al.* Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol* 2005; 84:1-12.
19. Howlader N, Shiels MS, Mariotto AB, Engels EA. Contributions of HIV to Non-Hodgkin Lymphoma Mortality Trends in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25(9).
20. Young LS, Murray PG. Epstein-barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours. *Oncogene* 2003; 22(33): 5108-21.
21. Yamashita t, Mattos AC, Ferreira MAF, Alvarenga M. *Helicobacter Pylori* e linfoma gástrico de célula B da zona marginal do tipo MALT. *Ver. Cienc. Med* 2006; 15(5): 449-454.
22. Acquavella J, Doe J, Tomenson J, Chester G, Cowell J, Bloemen L. Epidemiologic studies of occupational pesticide exposure and cancer: regulatory risk assessments and biologic plausibility. *Ann Epidemiol* 2003; 13(1): 1-7.
23. Koifman S, Hatagima A. Exposição aos agrotóxicos e câncer ambiental. In: Peres F and Moreira JC. *É veneno ou é remédio?: agrotóxicos, saúde e ambiente* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2003. p. 75-99. ISBN 85-7541-031-8. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.

24. Abreu PHB, Alonzo HGA. Trabalho rural e riscos à saúde: uma revisão sobre o “uso seguro” de agrotóxicos no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva* 2014;19(10):4197-4208.
25. Geyer SM, Morton LM, Habermann TM, Allmer C, Davis S, Cozen W, Severson RK, Lynch CF, Wang SS, Maurer MJ, Hartge P, Cerhan JR, Habermann TM. Smoking, alcohol use, obesity, and overall survival from non-Hodgkin lymphoma: a population-based study. *Cancer* 2010; 116: 2993–3000.
26. Leo QJ, Ollberding NJ, Wilkens LR, Kolonel LN, Henderson BE, Le ML, Maskarinec G. Obesity and non-Hodgkin lymphoma survival in an ethnically diverse population: the Multiethnic Cohort study. *Cancer Causes Control* 2014; 25: 1449–1459.
27. Han X, Zheng T, Foss F, Holford TR, Ma S, Zhao P, Zheng T, Dai M, Kim, C, Zhang Y, Bai Y. Vegetable and fruit intake and non-Hodgkin lymphoma survival in Connecticut women. *Leuk Lymphoma* 2010; 51: 1047–1054.
28. Leo QJN, Ollberding NJ, Wilkens LR, Kolonel LN, Henderson BE, Marchand LL, Maskarinec G. Nutritional factors and non-Hodgkin lymphoma survival in an ethnically diverse population: The Multiethnic Cohort. *European Journal of Clinical Nutrition* 2016; 41–4.
29. Nair, R, Arora N, Mallath MK. Epidemiology of Non-Hodgkin’s Lymphoma in India. *Oncology* 2016; 91 (suppl 1): 18-25.
30. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, IARC, 2013.
<http://globocan.iarc.fr>.

31. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Coordenação de prevenção e vigilância. Câncer no Brasil: Dados dos Registros de Base Populacional. Vol 4. Rio de Janeiro, 2010.
32. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/ Ministério da Saúde. Estimativa | 2018 Incidência de Câncer no Brasil. 2017; 45, 53.
33. IARC. Cancer Incidence in Five Continents time trends [internet]. World Health Organization. Acesso em agosto de 2018. Disponível em: <http://ci5.iarc.fr/CI5plus/Default.aspx>.
34. Zhu C, Bassing BA, Shi K, Boyle P, Guo H, Zheng T. Different time trends by gender for the incidence of Hodgkin's lymphoma among young adults in the USA: a birth cohort phenomenon. Cancer Causes Control 2014; 25(8): 923–931.
35. Linabery AM, Ross JA. Trends in Childhood Cancer Incidence in the U.S. (1992–2004). CANCER 2008; 12: 416-432.
36. 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 2017;7:e015106. doi:10.1136/bmjopen-2016-015106.
37. Hjalgrim H, Askling J, Pukkala E, Hansen S, Munksgaard K, Frisch M. Incidence of Hodgkin's disease in Nordic countries. Lancet 2001; 28:297-298.
38. Karim-Kosa HE , Hackla M, *, Mannb G, Urbanc C, Woehrer A , Slavce I, Ladensteinb R. Trends in incidence, survival and mortality of childhood and adolescent cancer in Austria, 1994–2011. Cancer Epidemiology 2016; 42: 72–81.

39. Barchana M, Gopas J, Benharroch D, Lipshitz I, Barchana M. A sharp rise in the incidence of Hodgkin's Lymphoma in young adults in Israel. *IMAJ* 2009; 11: 453-455.
40. Arregi MMU. Câncer em adultos jovens (20-39 anos) em Fortaleza: Incidência, mortalidade e sobrevida, 1997-2006. Tese (Doutorado) - Fundação Antônio Prudente e Escola Cearense de Oncologia. Fortaleza, 2011.
41. Clarke AC, Glaser SL. Changing Incidence of Non-Hodgkin Lymphomas in the United States. *CANCER* 2002; 94 (7): 2015-2023.
42. Liu S, Semenciw R, Mao Y. Increasing incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Canada, 1970–1996: age–period–cohort analysis. *Hematological câncer* 2003; 21(2):57-66.
43. Bosetti C, Levi, F, Ferlay, Lucchini F, Negri E, Vecchia C. Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: The end of an epidemic? *Int. J. Cancer* 2008; 123: 1917–1923.
44. McNally RJQ, Alexander F, Staines A, Cartwright R. A Comparison of Three Methods of Analysis for Age-Period-Cohort Models with Application to Incidence Data on Non-Hodgkin's Lymphoma. *International Journal of Epidemiology* 1997;26(1):32-46.
45. 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; 8(9).
46. Benhassine A, Khadhra HB, Khiari H, Hsairi M, Benammar A, Elgaaied AB. Incidence Trend for Non-Hodgkin Lymphoma in the North Tunisian

- Population, 1998-2009. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2016; 17: 2513-2518.
47. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Acessado em junho de 2018. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/sao-paulo/panorama>
48. Relatório anual da Oxfam Brasil – Mapa da desigualdade 2017. Acessado em junho de 2018. Disponível em: <https://www.nossasaopaulo.org.br/portal/arquivos/mapa-da-desigualdade-2017.pdf>
49. Tanaka, Luana Fiengo. A epidemiologia do câncer em crianças e adolescentes com Aids no Município de São Paulo: um estudo de base populacional [tese]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública; 2017 [citado 2018-08-30]. doi:10.11606/T.6.2017.tde-18042017-150014.
50. Tanaka LF, Latorre MRDO, Gutierrez E, Heumanns C, Herbingers KH. Trends in the incidence of AIDS-defining and non-AIDS-defining cancers in people living with AIDS: a population-based study from São Paulo, Brazil. International Journal of STD & AIDS 2017; 28(12): 190-198.
51. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2000. Rio de Janeiro : IBGE, 2000.
52. Smith TR, Wakefield J. A review and comparison of age–period–cohort models for cancer incidence. Statistical Science 2016;31(4):591-610.
53. Clayton D e Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. I: Age-Period-Cohort Models. Statistics in Medicine 1987; 6: 469-481.
54. Carstensen B. Age–period–cohort models for the Lexis diagram. Stat Med 2007;26(15):3018-45.

55. Paula GA. Modelos de regressão com apoio computacional. Instituto de Matemática e Estatística. Universidade de São Paulo, 2013. Não publicado. Disponível em: <https://www.ime.usp.br/~giapaula/textoregressao.htm>
56. Viana MB, Fernandes RA, de Carvalho RI, Murao M. Low socioeconomic status is a strong independent predictor of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer Suppl* 1998; 11: 56-61.
57. Hjalgrim H, Seow A, Rostgaard K, Friberg J. Changing patterns of Hodgkin's lymphoma incidence in Singapore. *Int J Cancer* 2008; 123: 716-19.
58. Glaser SL, Keegan TH, Clarke CA. Exposure to childhood infections a risk of Epstein-Barr virus defined Hodgkin's lymphoma in woman. *Int J Cancer* 2005; 115:599-605.
59. Alexander FE, Jarret RF, Lawrence D. Risk factors for Hodgkin's disease by Epstein- Barr virus (EBV) status: prior infection by EBV and others agents. *BR J Cancer* 200; 82: 1117-1121.
60. Levy A Diomin V, Gopas J, Ariad S, Sachs M, Benharroch D. Hodgkin's lymphoma in the Bedouin of southern Israel: clinical and epidemiological features. *Isr Med Assoc J* 2000; 2: 501-503.
61. Kuschnaroff TM Berrocal TG, Klautau GB, Chiattoni CS, Langhi DMJ, Souza JF, Rio RC, Barbosa SPJ. Prevalência da infecção pelo vírus Epstein-Barr em voluntários doadores de sangue e indivíduos com AIDS na cidade de São Paulo. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo* 2007; 52(1):8-13.
62. Silva MM, Silva VH. Envelhecimento: importante fator de risco para o câncer. *Arq. Med. ABC.* 2005; 30:1-18.

63. Ewers I, Rizzo LV, Kalil JF. Imunologia e envelhecimento. Einstein. 2008; 6 (Supl 1):S13-S20.
64. Duarte EC, Barreto SM. Transição demográfica e epidemiológica: a Epidemiologia e Serviços de Saúde revisita e atualiza o tema. Epidemiol. Serv. Saúde 2012; 21(4):529-532.
65. Clarke CA. Changing incidence of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma among young men in San Francisco. AIDS 2001;15:1913–5. 8.
66. Pereira J, Neto AEH, Pracchia LF, Alcântara A, Maurino BB, Llacer PE, Chamone DAF. Quimioterapia associada à terapia anti-retroviral de alta eficácia no tratamento dos linfomas não-Hodgkin agressivos relacionados à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. Rev. bras. hematol. hemoter. 2004;26(3):177-182.
67. Malta DC, Silva JB. O Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil e a definição das metas globais para o enfrentamento dessas doenças até 2025: uma revisão. Epidemiol Serv Saude. 2013;22(1):151-64.
68. Olsson H, Brandt L. Risk of non-Hodgkin's lymphoma among men occupationally exposed to organic solvents. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 1998; 14 (4): 246-251.
69. Weisenburg DD. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: Recent findings regarding an emerging epidemic. *Annals of Oncology* 1994; 5 (1): 19-24.
70. Smith MY, Jones RM, Smith AH. Benzene exposure and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(3) 385-391

71. Wang R, Zhang Y, Lan Q, Holford TR, Leaderer B, Hoar S, Boyle P, Dosemeci M, Yong NR. Occupational exposure to solvents and risk of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut women. *American Journal of Epidemiology* 2009; 169 (2): 176–185.