

Artigo original

## Tendência de mortalidade por linfoma não Hodgkin em uma área de exposição ao glifosato: comparativo entre Chapecó-SC e o cenário nacional

*Mortality trends by Non-Hodgkin Lymphoma in a glyphosate exposure area: comparison between Chapecó-SC and the national scenario*

Joanna d'Arc Lyra Batista<sup>1\*</sup>, Amauri de Oliveira<sup>1</sup> e Paulo Roberto Barbato<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal da Fronteira Sul, Chapecó – Santa Catarina, Brasil

E-mail: joanna.batista@uffs.edu.br

Recebido: 24 junho 2020; Aceito: 4 novembro 2020; Publicado: Maio 2021

### Resumo

**Introdução:** o câncer é atualmente a segunda causa de morte mundial, sendo um dos grandes problemas de saúde pública. O linfoma não Hodgkin (LNH) está entre os tipos de câncer que mais afetam trabalhadores rurais, tendo diversos fatores relacionados ao desenvolvimento da doença, entre eles o contato com pesticidas e herbicidas. **Métodos:** estudo ecológico do tipo série temporal de mortalidade, sendo a população de estudo os óbitos de pessoas maiores de 20 anos notificados pelo sistema de mortalidade para o município de Chapecó e para o Brasil, entre os anos de 1980 a 2014. As informações foram retiradas do DATASUS. Foram utilizados os códigos 200 e 202 do CID-9 no período de 1980-1995, e C82 a C85 do CID-10 para 1996-2014. As análises de dados foram feitas nos programas Microsoft Office Excel e Stata. **Resultados:** as taxas anuais de mortalidade por LNH para indivíduos de 20 anos ou mais no Brasil, durante 1980 e 2014, variaram de 1,69 a 3,06 por 100.000 habitantes, enquanto em Chapecó as taxas variaram de zero a 9,67 por 100.000 habitantes no mesmo período. **Conclusão:** a tendência de aumento na incidência de óbito em Linfoma não Hodgkin é observada tanto em Chapecó quanto no Brasil, porém as taxas de Chapecó são bem maiores que a brasileira, indicando que nesta região há um conjunto de fatores que pode favorecer o agravo.

**Palavras-chave:** linfoma não Hodgkin; mortalidade; epidemiologia.

### Abstract

**Introduction:** cancer is currently the second leading cause of death worldwide and one of the major public health problems. Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) is among the cancers that most affect rural workers, which could be associated with a number of factors related to the development of the disease, including contact with pesticides and herbicides. **Methods:** this is an ecological study of the temporal series of mortality of people over 20 years old. It has been analysed the number of deaths reported by the mortality system for the municipality of Chapecó and for Brazil, taking in account the period between 1980 and 2014. That information has been taken from DATASUS. There have been used the Codes 200 and 202 of ICD-9 in the period 1980-1995, and C82-C85 of ICD-10 for 1996-2014. Data analyses have been done by using Microsoft Office Excel and Stata. **Results:** annual mortality rates by NHL for individuals aged 20 years and over in Brazil during 1980 and 2014 ranged from 1.69 to 3.06 per 100,000 inhabitants, while in Chapecó rates ranged from zero to 9.67 per 100,000 inhabitants in the same period. **Conclusion:** the trend of increased incidence of death in non-Hodgkin's lymphoma is observed in both Chapecó and Brazil, but Chapecó rates are much higher than in Brazil, indicating that in this region there are a number of factors that may influence the development of the disease.

**Keywords:** non-Hodgkin lymphoma; mortality; epidemiology.

## Introdução

O câncer é atualmente a segunda causa de morte no mundo tornando-se um grande problema de saúde pública, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Aproximadamente 30% da ocorrência mundial de câncer poderiam ser evitados, como cânceres relacionados ao trabalho<sup>1</sup>.

O Instituto Nacional do Câncer estima 6.580 novos casos de linfoma não Hodgkin (LNH) em homens e 5.450 em mulheres para 2020, indicando diferenças na incidência de acordo com o sexo, estimando um risco de 6,31 casos novos a cada 100 mil homens e 5,07 a cada 100 mil mulheres<sup>2</sup>. Mesmo com discreta diferença na incidência, de acordo com levantamento realizado no Sistema de Mortalidade, o linfoma não Hodgkin aparece como a segunda causa de morte por neoplasia hematológica em ambos os sexos<sup>3</sup>.

O linfoma não Hodgkin está entre os três tipos de câncer mais frequentes, relacionados aos trabalhadores rurais, devido à exposição a pesticidas utilizados pelos agricultores<sup>1</sup>. Achados de um importante estudo internacional, intitulado Agricultural Health Study (AHS), sugerem que vários tipos de câncer, incluindo o linfoma não Hodgkin, podem estar ligados a uma variedade de pesticidas<sup>4</sup>. Em uma revisão sistemática<sup>5</sup>, 23 dos 27 estudos sobre linfoma associaram o tipo não Hodgkin (LNH) em agricultores. A maioria deles eram homens adultos, que trabalhavam como fazendeiros, aplicadores de pesticidas. Os estudos mostraram um risco aumentado, e muitos mostraram as associações com dose-resposta. Estudos de saúde agrícola também contam evidências epidemiológicas de risco aumentado de LNH por exposição a pesticidas e solventes com exposição crescente.

Em Chapecó a agricultura é baseada na produção de soja, trigo, milho, feijão e triticale<sup>6</sup>. Na região de Chapecó, os agrotóxicos mais utilizados na lavoura de milho são os herbicidas como o glifosato, principalmente em milho transgênico. Na plantação de soja são utilizados o glifosato e os fungicidas.

Ainda há pouco conhecimento sobre a incidência de câncer devido à exposição ocupacional no Brasil e muito ainda precisa ser estudado<sup>1</sup>. Em vista disso, o objetivo desse estudo foi realizar uma análise de tendência temporal da mortalidade por linfoma não Hodgkin em Chapecó-SC comparando com o cenário nacional.

## Materiais e Métodos

### Tipo de estudo

Trata-se de um estudo ecológico do tipo série temporal de mortalidade.

### Local do estudo

O estudo abrangeu, além de dados nacionais, dados do município de Chapecó localizado no oeste

catarinense, a 670 Km de Florianópolis, região sul do país, com uma população estimada de 209.553 habitantes para o ano de 2016. Segundo o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), o Índice de Desenvolvimento Humano em 2010 era 0,790, classificando o município na 67ª posição brasileira<sup>7</sup>.

### População do estudo

A população de estudo foi composta pelo conjunto de óbitos notificados no Sistema de Mortalidade (SIM). Devido ao fato de Chapecó ser referência regional em oncologia, foram considerados os óbitos apenas em residentes no município.

### Coleta de dados

Os dados são secundários e foram coletados no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Foram analisados todos os óbitos de indivíduos de ambos os sexos, com 20 anos ou mais, entre os anos de 1980 a 2016. Optou-se por trabalhar com a faixa etária a partir de 20 anos em razão de ser a faixa etária produtiva ou aposentada da população.

Os dados avaliados foram categorizados de acordo com o trabalho de Boccolini e colaboradores<sup>3</sup> no qual considerou a Classificação Internacional de Doenças (CID) 9 e 10, por conta do período analisado. Neste estudo, o LNH recebeu os códigos 200 e 202, segundo a CID-9 (de 1980 a 1995), e códigos C82 a C85, segundo a CID-10 (a partir de 1996). As taxas específicas foram calculadas a partir de 20 anos de idade para as faixas etárias, utilizando-se intervalos de 20 anos (20 a 39, 40 a 59, 60 a 79 e 80 anos ou mais).

### Análise dos dados

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva observando-se a mortalidade por LNH no período de estudo de acordo com a faixa etária. Foi realizada a padronização das taxas de mortalidade, pelo método direto, considerando a população brasileira de 2010, a fim de permitir a comparação de tendências.

A análise de tendência temporal foi realizada utilizando-se o procedimento de Prais-Winsten para regressão linear generalizada. O uso de modelo de regressão generalizadas se fez necessário uma vez que regressões lineares simples não devem ser utilizadas em séries temporais devido autocorrelações seriais, que ocorrem frequentemente em análises de dados populacionais<sup>8</sup>. A partir dessa análise, foi possível avaliar se as tendências da mortalidade por linfoma não Hodgkin apontaram para um decréscimo ou aumento, ou ainda permaneceram estáveis no período estudado. A opção pelo método deve-se pelo mesmo permitir a quantificação das tendências e consequentemente suas comparações<sup>8</sup>.

O processamento e análise dos dados foram realizados nos programas *Microsoft Office Excel* versão 2016 e *Stata* versão 12.0 (Stata-Corp LP, College Station,

TX).

### Considerações éticas

Como se trata de um estudo que utilizou bases de dados secundárias agregadas e de livre acesso *online*, sem a possibilidade de identificação de indivíduos, de acordo com a Resolução 466/12, o presente estudo não necessitou de avaliação quanto aos riscos a seres humanos.

### Resultados

No período analisado, houve 89.418 óbitos por Linfoma não Hodgkin em indivíduos com 20 anos ou mais no Brasil e 87 em Chapecó, com taxa média nacional de

2,35 óbitos por LNH por 100.000 habitantes; e 3,21 óbitos por LNH por 100.000 hab no município de Chapecó. Quando analisada a taxa média padronizada para o município de Chapecó, observa-se um aumento para 4,09 óbitos por LNH por 100.000 hab.

As taxas brutas anuais de mortalidade por LNH para indivíduos de 20 anos ou mais no Brasil durante 1980 e 2016 variaram de 1,69 a 3,06 por 100.000 hab, enquanto que em Chapecó as taxas variaram de zero a 9,67 por 100.000 hab no mesmo período. As taxas de mortalidade padronizadas no município de Chapecó variaram de zero a 11,26 por 100.000 hab. A tabela 1 apresenta os coeficientes, nacional e local, de mortalidade por LNH por 100.000 hab (bruto e padronizado).

**Tabela 1.** Coeficientes de mortalidade por linfoma não Hodgkin por 100.000 habitantes no Brasil e em Chapecó-SC, taxas brutas e padronizada, 1980-2016.

Ano	Brasil	Chapecó Taxa Bruta	Chapecó Taxa Padronizada*
1980	1,76	2,52	1,89
1981	1,69	2,39	1,80
1982	1,74	-	-
1983	1,81	4,25	4,45
1984	1,75	-	-
1985	1,76	-	-
1986	1,83	1,83	2,43
1987	1,75	-	-
1988	1,85	-	-
1989	1,78	1,61	1,23
1990	1,95	-	-
1991	1,97	-	-
1992	1,97	6,04	7,95
1993	2,21	1,56	2,58
1994	2,24	-	-
1995	2,37	-	-
1996	1,94	1,33	2,11
1997	2,42	5,12	5,72
1998	2,52	2,48	3,95
1999	2,57	3,62	4,43
2000	2,52	3,41	5,82
2001	2,62	1,10	1,66
2002	2,59	2,16	2,13
2003	2,75	2,11	3,83
2004	2,80	2,07	3,12
2005	2,66	2,96	3,43
2006	2,93	4,82	8,65
2007	2,80	4,33	4,83
2008	2,76	1,76	1,95
2009	2,83	2,44	4,51

2010	2,79	-	-
2011	2,89	6,27	7,58
2012	3,06	2,32	2,76
2013	2,84	2,93	3,40
2014	2,37	2,13	2,89
2015	2,90	9,67	11,26
2016	2,98	3,39	4,02

\*Taxa padronizada pela população brasileira de 2010 – método direto

A tabela 2 apresenta a distribuição absoluta e proporcional dos óbitos por linfoma não Hodgkin, segundo as faixas etárias utilizadas.

**Tabela 2.** Número e proporção de óbitos por linfoma não Hodgkin para o Brasil e Chapecó, segundo faixas etárias, 1980-2016.

Faixa etária	Chapecó		Brasil	
	n	%	n	%
20-39 anos	11	12,64	12.580	14,07
40-59 anos	26	29,89	25.635	28,67
60-79 anos	35	40,23	40.088	44,83
80 anos ou +	15	17,24	11.115	12,43
<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>100,00</b>	<b>89.418</b>	<b>100,00</b>

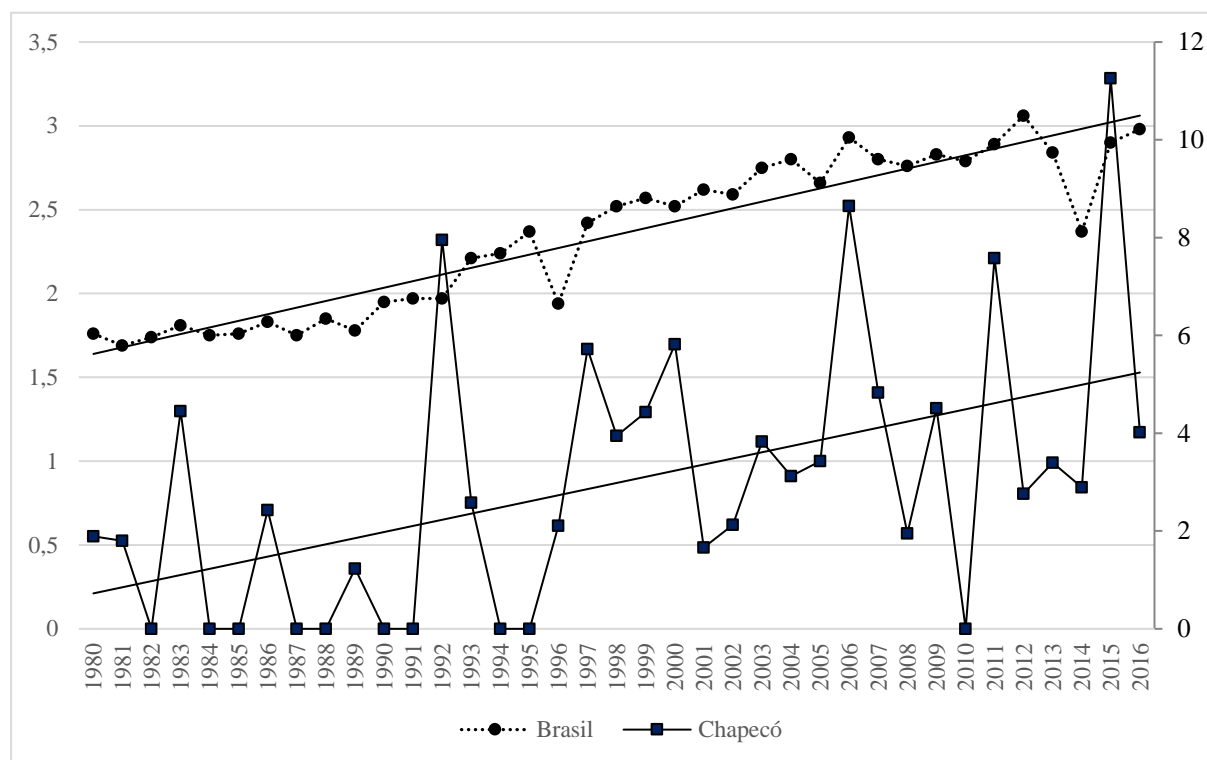
A regressão linear generalizada, pelo método de Prais-Winsten, demonstrou tendência de aumento dos coeficientes de mortalidade por LNH tanto no Brasil quanto em Chapecó ( $p < 0,001$  para ambas as tendências temporais), sendo a tendência de aumento em Chapecó

maior que no Brasil (2,98 e 2,36, respectivamente). A tabela 3 apresenta a tendência temporal para a mortalidade por linfoma não Hodgkin para o Brasil e Chapecó. A figura 1 apresenta o gráfico da distribuição dos coeficientes do Brasil e Chapecó (padronizado), com as respectivas linhas de tendência.

**Tabela 3.** Tendência temporal da mortalidade por linfoma não Hodgkin para o Brasil e Chapecó/SC, 1980-2016.

Local	Tendência	IC 95%		p	Interpretação
		Inferior	Superior		
Chapecó	2,98	2,06	3,90	<0,001	Aumento
Brasil	2,36	1,78	2,93	<0,001	Aumento

**Figura 1.** Coeficientes de mortalidade por linfoma não Hodgkin no Brasil e em Chapecó no período 1980-2016 e respectivas linhas de tendência.



## Discussão

Tanto o Brasil quanto o município de Chapecó apresentaram tendência de aumento de mortalidade por linfoma não Hodgkin, com Chapecó demonstrando uma tendência de aumento maior que o Brasil. O município de Chapecó apresentou taxas maiores do que as taxas brasileiras após a década de 1990, chegando a quase quatro vezes a taxa do Brasil no ano de 2015.

Uma limitação do estudo foi a utilização de dados secundários públicos, o que não permite uma associação causal com a ocupação dos indivíduos por não ter acesso a dados individuais. Outra limitação foi a impossibilidade de se calcular o incremento anual devido ao fato de alguns anos não terem registro de óbito por LNH em Chapecó.

Apesar de apresentar anos com valor nulo de óbito por LNH, devido à população pouco numerosa e o evento ser raro, Chapecó demonstra uma tendência de aumento nas taxas de óbito maior que o Brasil, com diferença estatisticamente significativa. Dos 10 anos sem registro de óbitos por LNH no município de Chapecó, nove se referem a anos anteriores a 1996, ano em que houve a substituição da CID-9 pela CID-10. A atualização da Classificação Internacional de Doenças em sua décima revisão pode ter resultado em uma maior sensibilidade no registro do óbito por LNH.

Considerando a distribuição proporcional dos óbitos estratificados por faixa etária, Brasil e Chapecó apresentaram percentuais semelhantes, com maiores proporções na faixa etária de 60 a 79 anos. Um estudo sobre a tendência de mortalidade por Linfoma não

Hodgkin no Brasil<sup>3</sup> já demonstrava um aumento na taxa de mortalidade padronizada em faixas etárias acima de 39 anos, sendo este aumento mais evidenciado em indivíduos acima de 60 anos ou mais.

A partir de 1990, apesar da mortalidade por câncer geral apresentar estabilidade ou, em alguns países desenvolvidos, declínio, alguns tipos de câncer como o linfoma não Hodgkin ainda não apresentam tal tendência<sup>3</sup>. Em Chapecó é observado que a partir da década de 1990 há um crescimento substancial, mesmo comparado ao cenário nacional. Este dado pode indicar que em Chapecó há algum fator que possa influenciar no aumento da mortalidade por LNH de forma mais acentuada do que acontece no Brasil.

O glifosato é o agente ativo dos principais herbicidas comercializados no Brasil e utilizado em larga escala nos setores agrícolas para controle de ervas daninhas, especialmente em plantações de milho e soja<sup>9</sup>.

Achados de um importante estudo internacional, intitulado Agricultural Health Study (AHS), sugerem que vários tipos de câncer, incluindo o linfoma não Hodgkin, podem estar ligados a uma variedade de pesticidas. Estudos mostram risco três vezes maior de linfoma não Hodgkin associados a uma exposição substancial a pesticidas e herbicidas<sup>4</sup>, sendo encontrada também associação do contato prolongado ao glifosato com o LNH<sup>10</sup>.

A agroindústria é o setor econômico predominante em Chapecó, sendo a agricultura baseada na produção de soja, trigo, milho, feijão e triticale. Dessa forma a exposição aos agrotóxicos nesta região pode ser

significativa, o que indica um olhar especial para este fator de risco e a necessidade de estudos futuros que analisem a exposição ocupacional desta população.

A tendência de aumento na incidência de óbito em Linfoma não Hodgkin é observada tanto em Chapecó quanto no Brasil, porém as taxas de Chapecó são bem maiores que a brasileira, indicando que nesta região há um conjunto de fatores que pode favorecer a ocorrência do agravo, sendo necessários estudos analíticos para evidenciar quais seriam estas associações.

**Conflito de interesse:** Os autores declararam não haver nenhum conflito de interesse.

**Financiamento:** Próprio.

### Referências

1. Santos ESG, Lopes CM, Koifman S. Cancer incidence and mortality in rural workers in the Brazilian Western Amazon. *Cad. Saúde Colet.* 2016; 24(1): 41-48.
2. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
3. Boccolini PMM, Boccolini CS, Meyer A. Tendência de mortalidade por linfomas não Hodgkin no Brasil, 1980 a 2012. *Cad. Saúde Colet.* 2015; 23(2): 188-97.
4. Clapp RW, Jacobs MM, Loechler EL. Environmental and occupational causes of cancer: new evidence 2005-2007. *Rev Environ Health.* 2008; 23(1):1-37.
5. Bassil KL, Vakil C, Sanborn M, Cole DC, Kaur JS, Kerr KJ. Cancer health effects of pesticides: systematic review. *Can Fam Physician.* 2007; 53(10):1704-11.
6. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [Internet]. 2017 [citado em 2017 abr 21]. Disponível em: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/temas.php?codmun=420420&idtema=18>
7. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. [Internet]. 2018 [citado em 2018 nov 14]. Disponível em: [www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/rankings/idhm-municipios-2010.html](http://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/rankings/idhm-municipios-2010.html).
8. Antunes JLF, Cardoso MRA. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. *Epidemiol. Serv. Saúde.* 2015; 24(3):565-576.
9. Neiva TJC, Moraes ACR, Schwyzer R, Vituri CL, Rocha TRF, Fries DM, et al. In vitro effect of the herbicide glyphosate on human blood platelet aggregation and coagulation. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2010; 32(4): 291-94.
10. Carneiro FF, Augusto LGS, Rigotto RM, Friedrich K, Búriço AC. Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Rio de Janeiro: EPSJV; São Paulo: Expressão Popular, 2015. P. 318.