

***“Mortalidade por câncer hematopoiético na Colômbia: um estudo ecológico, 1985-2012”***

*por*

***Astrid Catalina Flórez Buitrago***

*Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Saúde Pública e Meio Ambiente.*

*Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rosalina Jorge Koifman*

*Rio de Janeiro, julho de 2015.*

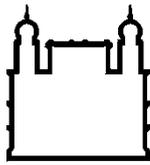
Catálogo na fonte  
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica  
Biblioteca de Saúde Pública

F634t Flórez Buitrago, Astrid Catalina  
Mortalidade por câncer hematopoiético na Colômbia: Um  
estudo ecológico, 1985-2012./Astrid Catalina Flórez  
Buitrago. -- 2015.  
100 f.: tab ; graf. ; mapas

Orientador: Rosalina Jorge Koifman  
Adalberto Luiz Miranda Filho  
Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde  
Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2015.

1. Leucemia - mortalidade. 2. Linfoma - mortalidade.  
3. Coeficiente de Mortalidade. 4. Colômbia. 5. Neoplasias  
Hematológicas. 6. Estudos Ecológicos. I. Título.

CDD – 22.ed. – 616.99418



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



*Esta dissertação, intitulada*

***“Mortalidade por câncer hematopoiético na Colômbia: um estudo ecológico, 1985-2012”***

*apresentada por*

***Astrid Catalina Flórez Buitrago***

*foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:*

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Valéria Saraceni

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Gina Torres Rego Monteiro

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rosalina Jorge Koifman – Orientadora

A meus pais Ricardo, Elsa e minha irmã Ximena  
por seu carinho que sempre me acompanha.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por sua companhia, cuidados e por ajudar-me a refletir sobre cada momento da minha vida.

A meus pais Jose Ricardo e Elsa Ramirez, sua formação e apoio foram indispensáveis nesta conquista e a Ximena Flórez, por ser minha irmã, amiga, conselheira e colega de pesquisa.

A minha família, por seu apoio, principalmente a meu tio Rafael Flórez e a minha tia Marina Flórez e a minha avó Transito Flórez.

Aos professores Gloria Sepúlveda e Pio Ivan Gomez Sanchez, por seu apoio frente a esta iniciativa.

Às professoras Martha Suarez e Claudia Mora por suas orientações

Ao professor Sergio Koifman, nova estrela no céu, agradeço por me permitir manter a esperança de estudar na cidade maravilhosa e sua acolhida no programa.

À professora Gina Torres, sua responsabilidade e carinho sempre estarão presentes em minha mente.

À professora Rosalina Koifman, por ser exemplo de fortaleza e de amor pela epidemiologia.

A Adalberto Miranda Filho, por sua companhia e aprendizados compartilhados, indispensáveis para realizar este trabalho.

A cada um dos professores da Escola Nacional de Saúde Pública, por seu apoio, ensinamentos e incentivo à vida acadêmica.

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico CNPq, por permitir a integração entre diferentes estudantes da América Latina e por seu apoio econômico.

Aos trabalhadores do Centro de Referência Hélio Fraga, por seu acolhimento e cuidados durante estes anos.

A todos meus colegas da Escola Nacional de Saúde Pública, por compartilhar suas experiências, especialmente a Keila Valente e a Wiliam López.

Aos meus amigos na Colômbia e à “Tribo Curicica”, no Brasil, por sua eterna amizade e por sua experiência de vida.

## RESUMO

**Introdução:** As leucemias são ocasionadas pela proliferação descontrolada de células imaturas da medula óssea. Os linfomas são doenças dos tecidos linfáticos que resultam do crescimento anormal das células do sistema imune. A etiologia da maioria das neoplasias hematológicas é pouco conhecida assim, analisar sua distribuição é de fundamental importância para elucidar fatores de risco em nível ecológico. **Sujeitos e**

**Métodos:** Trata-se de um estudo ecológico descritivo para analisar a tendência da mortalidade por leucemias e linfomas, categorizados segundo faixas etárias de 0 a 14, 15 a 44, 45 a 59, 60 a 69 e 70 ou mais anos de idade, residentes da Colômbia e de Bogotá, no período de 1985 a 2012. As informações dos óbitos e os dados populacionais foram provenientes da página web do Departamento Nacional de Estadística (DANE), órgão oficial responsável pelas estatísticas vitais no território nacional. Os modelos de tendência e a variação percentual anual estimada (APC) foram estimados por regressão de Poisson mediante o programa de *Joinpoint*, versão 4.1.1.3.

**Resultados:** O comportamento das taxas de mortalidade para o câncer hematopoiético no grupo de 0 a 14 anos revelou uma tendência de declínio; para as faixas etárias intermediárias, entre as idades de 15 a 69 anos, o padrão revelou diferenças segundo tipo de câncer e sexo; por fim para os maiores de 70 anos, a mudança percentual média anual foi de aumento, coincidindo com a literatura internacional. A magnitude da tendência para Bogotá é maior em comparação com Colômbia e se relaciona com o acesso aos serviços de saúde e aderência a o protocolo médico

**Conclusão:** Foi possível observar uma tendência à diminuição dos óbitos por leucemias em crianças menores de 15 anos de idade, na Colômbia e em Bogotá, ao passo que se encontrou uma tendência ao aumento dos óbitos por leucemias nos maiores de 70 anos de idade.

Palavras-chave: mortalidade, leucemias, linfomas, tendência, Colômbia

Os sonhos são bússolas no coração, que renovam a esperança e produzem um agradável romance com as turbulências da vida.  
Augusto Cury

## LISTA DE QUADROS

|  |    |
|--|----|
| Quadro 1. Estudos selecionados da tendência de mortalidade por leucemias.....              | 21 |
| Quadro 2. Estudos selecionados da tendência de mortalidade por linfomas.....               | 32 |
| Quadro 3. Classificação das neoplasias hematopoiéticas de acordo com a CID-9 e a CID-10... | 51 |

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1. Mapa da República da Colômbia (Google Maps).....  | 45 |
| Figura 2. Organização do Sistema General de Seguridad social na Colômbia baseado na lei 1122 de 2007. Autoria própria ..... | 48 |

## LISTA DE GRÁFICOS

|   |    |
|---|----|
| Gráfico 1. Tendência das taxas de mortalidade por leucemia em homens e mulheres de 0 a 14 anos na Colômbia e em Bogotá, 1985-2012.....                  | 59 |
| Gráfico 2. Tendência das taxas de mortalidade por leucemia em homens e mulheres com 70 ou mais anos na Colômbia e em Bogotá, 1985-2012.....             | 59 |
| Gráfico 3. Tendência das taxas de mortalidade por leucemia linfóide em homens e mulheres de 0 a 14 anos na Colômbia e em Bogotá, 1985-2012.....         | 60 |
| Gráfico 5. Tendência das taxas de mortalidade por leucemia mieloide em homens e mulheres de 0 a 14 anos na Colômbia e em Bogotá, 1985-2012.....         | 61 |
| Gráfico 6. Tendência das taxas de mortalidade por leucemia mielóide em homens e mulheres com 70 anos ou mais s na Colômbia e em Bogotá, 1985-2012.....  | 61 |
| Gráfico 7. Tendência das taxas de mortalidade por linfoma de Hodgkin em homens e mulheres de 0 a 14 anos na Colômbia e em Bogotá, 1985-2012 .....       | 67 |
| Gráfico 8. Tendência das taxas de mortalidade por linfoma de Hodgkin em homens e mulheres de 70 ou mais anos na Colômbia e em Bogotá, 1985-2012 .....   | 67 |
| Gráfico 9. Tendência das taxas de mortalidade por linfoma não Hodgkin em homens e mulheres de 0 a 14 anos na Colômbia e em Bogotá, 1985-2012.....       | 68 |
| Gráfico 10. Tendência das taxas de mortalidade por linfoma não Hodgkin em homens e mulheres de 70 ou mais anos na Colômbia e em Bogotá, 1985-2012 ..... | 68 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Distribuição por grupo etário dos óbitos por os diferentes tipos de leucemia segundo sexo, Colômbia, 1985 a 2012. ....                           | 57 |
| Tabela 2. Distribuição por grupo etário dos óbitos por os diferentes tipos de leucemia segundo sexo em Bogotá de 1985 a 2012.....                          | 58 |
| Tabela 3. Variação percentual anual e respetivos intervalos de confiança á 95%, segundo faixa etária para leucemia em Colômbia 1985-2012.....              | 62 |
| Tabela 4. Variação percentual anual e respetivos intervalos de confiança á 95%, segundo faixa etária para leucemia em Bogotá 1985-2012. ....               | 62 |
| Tabela 5. Variação percentual anual e respetivos intervalos de Confiança á 95%, segundo faixa etária para Leucemia Linfóide na Colômbia 1985-2012.....     | 63 |
| Tabela 6. Variação percentual anual e respetivos intervalos de confiança á 95%, segundo faixa etária para Leucemia linfóide em Bogotá 1985-2012 .....      | 63 |
| Tabela 7 Variação percentual anual e respetivos intervalos de confiança a 95%, segundo faixa etária para Leucemia mielóide em Colômbia 1985-2012. ....     | 64 |
| Tabela 8. Variação percentual anual e respetivos intervalos de confiança á 95%, segundo faixa etária para Leucemia mielóide na Bogotá 1985-2012.....       | 64 |
| Tabela 13. Distribuição por grupo etário dos óbitos para os diferentes tipos de linfomas segundo sexo em Colômbia de 1985 a 2012 .....                     | 69 |
| Tabela 14. Distribuição por grupo etário dos óbitos por os diferentes tipos de Linfomas segundo sexo em Bogotá de 1985 a 2012.....                         | 69 |
| Tabela 15. Variação percentual anual e respetivos intervalos de confiança 95%, segundo faixa etária para linfoma de Hodgkin em Colômbia 1985-2012 .....    | 70 |
| Tabela 16. Variação percentual anual e respetivos intervalos de confiança a 95%, segundo faixa etária para linfoma de Hodgkin em Bogotá 1985-2012 .....    | 70 |
| Tabela 17. Variação percentual anual e respetivos intervalos de confiança a 95%, segundo faixa etária para linfoma não Hodgkin em Colômbia 1985-2012. .... | 71 |
| Tabela 18. Variação percentual anual e respetivos intervalos de confiança a 95%, segundo faixa etária para linfoma não Hodgkin em Bogotá 1985-2012. ....   | 71 |

## LISTA DE SIGLAS

|          |  |
|----------|--|
| ACCIS:   | European Automated Childhood Cancer Information System |
| APC:     | Annual percentual change                               |
| ASR:     | Age standardized annual incidence                      |
| CID:     | Classificação Internacional de doenças                 |
| DATASUS: | Departamento de informática do SUS                     |
| DO:      | Declaração de óbito                                    |
| IARC:    | International Agency for Research on Cancer            |
| IBGE     | Instituto brasileiro de geografia e estatística        |
| IC       | Intervalo de Confiança                                 |
| INS      | Instituto Nacional de saúde                            |
| INCA     | Instituto Nacional de Câncer                           |
| INS      | Instituto Nacional de saúde                            |
| LH       | Linfoma de Hodgkin                                     |
| LLA      | Leucemia Linfoblástica Aguda                           |
| LMA      | Leucemia mieloide Aguda                                |
| LMC      | Leucemia mieloide Crônica                              |
| LNH      | Linfoma não-Hodgkin                                    |
| NCI      | National Cancer Institute                              |
| OPAS:    | Organização Panamericana da Saúde                      |
| RCBP:    | Registro de câncer de base populacional                |
| RHC:     | Registro de câncer de base hospitalar                  |
| RT       | Razão de taxas   |
| SEER     | Surveillance, Epidemiology and End Results Program     |
| SIM:     | Sistema de informação sobre mortalidade                |
| SIS:     | Sistema de informação em Saúde                         |
| WHO      | World Health Organization                              |

## SUMÁRIO

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO</b> .....   | <b>12</b> |
| <b>2</b> | <b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....                              | <b>15</b> |
| 2.1      | LEUCEMIAS .....   | 15        |
| 2.1.1    | EPIDEMIOLOGIA DAS LEUCEMIAS .....                               | 17        |
| 2.2      | LINFOMAS .....  | 26        |
| 2.2.1    | EPIDEMIOLOGIA DO LINFOMA DE HODGKIN .....                       | 28        |
| 2.2.2    | EPIDEMIOLOGIA DO LINFOMA NÃO HODGKIN .....                      | 30        |
| 2.3      | CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS .....                    | 40        |
| 2.4      | QUALIDADE DO CERTIFICADO DE MORTE POR CÂNCER NA COLÔMBIA.<br>40 |           |
| 2.5      | ANÁLISE DE TENDÊNCIA.....                                       | 41        |
| 2.6      | ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS DA COLÔMBIA E DE BOGOTÁ .....        | 44        |
| 2.7      | PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS DE SAÚDE NA COLÔMBIA .....                | 45        |
| <b>3</b> | <b>JUSTIFICATIVA</b> .....                                      | <b>49</b> |
| <b>4</b> | <b>OBJETIVOS</b> .....  | <b>50</b> |
| 4.1      | OBJETIVO GERAL .....  | 50        |
| 4.2      | OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....                                     | 50        |
| <b>5</b> | <b>SUJEITOS E MÉTODOS</b> .....                                 | <b>51</b> |
| 5.1      | DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DE ESTUDO .....                        | 51        |
| 5.2      | VARIÁVEIS DO ESTUDO.....  | 51        |
| 5.3      | ANÁLISE ESTATÍSTICA .....                                       | 52        |
| 5.4      | ASPECTOS ÉTICOS .....   | 52        |
| <b>6</b> | <b>RESULTADOS</b> .....   | <b>54</b> |
| 6.1      | LEUCEMIAS .....   | 54        |
| 6.1.1    | LEUCEMIA LINFOIDE .....   | 56        |
| 6.1.2    | LEUCEMIA MIELOIDE .....   | 56        |
| 6.2      | LINFOMA DE HODGKIN.....   | 65        |

|     |   |           |
|-----|---|-----------|
| 6.3 | LINFOMA NÃO HODGKIN .....   | 66        |
| 7   | DISCUSSÃO.....  | 72        |
| 8   | CONSIDERAÇÕES GERAIS.....   | 80        |
| 9   | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....  | 81        |
|     | <b>APÊNDICE B – OUTROS GRÁFICOS DA TENDÊNCIA DE LEUCEMIAS<br/>LINFOIDES.....</b>  | <b>93</b> |
|     | <b>APÊNDICE C- OUTROS GRÁFICOS DA TENDÊNCIA DAS LEUCEMIAS<br/>MIELOIDES.....</b>  | <b>94</b> |
|     | <b>APÊNDICE D- OUTROS GRÁFICOS DA TENDÊNCIA DA LEUCEMIA COM A<br/>TAXA PADRONIZADA PELA IDADE. ....</b>   | <b>95</b> |
|     | <b>APÊNDICE E-VARIAÇÃO PERCENTUAL MÉDIA ANUAL DAS TAXAS<br/>PADRONIZADAS E RESPECTIVOS INTERVALOS DE CONFIANÇA Á 95% PARA<br/>LEUCEMIA EM COLÔMBIA E NA BOGOTA 1985-2012.....</b> | <b>96</b> |
|     | <b>APÊNDICE F – OUTROS GRÁFICOS DA TENDÊNCIA DE LINFOMA DE<br/>HODGKIN.....</b>   | <b>97</b> |
|     | <b>APÊNDICE G – OUTROS GRÁFICOS DA TENDÊNCIA DE LINFOMA NÃO<br/>HODGKIN.....</b>  | <b>98</b> |

\

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo dados de GLOBOCAN (*Cancer Incidence and Mortality Worldwide* - entidade que fornece estimativas contemporâneas para os principais tipos de câncer a nível mundial), esperava-se para o ano 2012 uma incidência de 14 milhões de casos com câncer, 8,2 milhões de óbitos (FERLAY J et al., 2013). Na Colômbia, em 2010 foram registrados 33.450 óbitos por câncer, representando 16,9% do total das mortes, destas 16.381 foram em homens e 17.069 em mulheres, com uma taxa de mortalidade de 72,9 por 100.000 e 74,1 por 100.000 respectivamente (PIÑEROS PETERSEN et al., 2010)

Entre os diferentes tipos de câncer, destacam-se as neoplasias hematopoiéticas (que incluem leucemias e linfomas) que para o ano 2005, constituíam a sexta causa de diagnóstico e a quarta causa de mortalidade por câncer a nível mundial, segundo o artigo publicado por TAI et al., (2005) do programa SEER (*The Surveillance, Epidemiology, and End Results*).

As leucemias são ocasionadas pela proliferação descontrolada de células imaturas da medula óssea e os linfomas são uma doença dos tecidos linfáticos, devido ao crescimento anormal das células do sistema imune (RUIZ ARGUELLES GJ; MCARTHUR JC., 2003).

Nos Estados Unidos, as leucemias foram responsáveis por 30% das neoplasias malignas (todas as causas combinadas) das crianças menores de 15 anos, sendo aproximadamente 75% leucemia linfóide aguda e de 15% a 20% leucemia mielóide aguda (CDC, 2007). Na Colômbia cerca de 50% dos casos novos de leucemia foram diagnosticados em menores de 15 anos, representando 42,5% de todos os cânceres na infância, sendo mais prevalente em meninos do que em meninas (VERA et al., 2012).

Os diferentes tipos de leucemia apresentam uma transição entre a infância e idade adulta, a incidência da leucemia mielóide aguda (LMA) aumentou lentamente enquanto a leucemia linfoblástica aguda (LLA) diminuiu de forma constante. Na faixa etária de 15 a 19 anos, os casos de LLA tiveram uma incidência aproximadamente do dobro da LMA, enquanto na faixa etária a incidência de LMA foi aproximadamente 1,5 vezes a da LLA (BLEYER A, et al., 2006). Para maiores de 30 anos no período de 1973 a 2003, a LLA atingiu uma taxa ajustada por idade de 1,3 por 100.000 pessoas/ano, a LMA de 3,4 por 100.000 pessoas/ano, evidenciando-se as maiores taxas ajustadas para a

leucemia mielóide crônica (LMC): 4,3 por 100.000 pessoas-ano (RIES LAG et al., 2007).

Os países desenvolvidos mostram uma tendência de declínio da mortalidade por leucemia desde os anos 1970, especialmente em crianças, atribuída à melhoria no acesso aos serviços de saúde e à eficácia do tratamento médico (RIES *et al.*, 1999). Segundo dados do SEER, no período de 2002 a 2011, observou-se uma diminuição de 2,0% ao ano na taxa de óbitos por leucemias dos menores de 65 anos, e de 0,5% para quem tinha 65 ou mais anos (HOWLADER N; NOONE AM; KRAPCHO M, 2014).

Em relação à mortalidade, as leucemias foram a sexta causa de morte por câncer nos Estados Unidos no período 2007 a 2011, enquanto na Colômbia ocuparam o oitavo lugar, segundo o atlas de mortalidade do ano 2010 (PIÑEROS PETERSON MARION et al., 2010). Nos Estados Unidos, a distribuição percentual por faixa etária da mortalidade por leucemia, no período de 2007 a 2011, foi maior entre as pessoas de 75 a 80 anos (30,5 %), diferente do comportamento descrito na Colômbia que, no período 2000 a 2006, mais da metade das mortes por leucemias (51%) ocorreram em menores de 45 anos (“Leukemia - SEER Stat Fact Sheets”, 2015; PIÑEROS PETERSEN et al., 2010).

O Linfoma de Hodgkin (LH) apresenta um padrão de incidência bimodal, sendo maior para a faixa etária de 15 a 34 anos, declinando dos 35 aos 54 anos, e aumentando novamente após os 55 anos de idade. Embora a incidência seja relativamente baixa e a possibilidade de cura seja alta, a ocorrência considerável na faixa etária de vida produtiva e as sequelas do tratamento fazem com que o LH tenha um impacto na qualidade de vida de uma importante parcela de população (RIES LAG et al., 2007).

O Linfoma Não Hodgkin (LNH) é o segundo tipo de câncer mais frequente pertencente aos tecidos linfáticos e está entre as 10 principais causas de câncer diagnosticadas na faixa de 64 a 74 anos de idade, nos Estados Unidos (“Non-Hodgkin Lymphoma - SEER Stat Fact Sheets”, 2015a). As taxas de incidência para os LNH mostraram um aumento de 0,5% ao ano, nos últimos dez anos, e a taxa de mortalidade um decréscimo médio de 2,2% ao ano, no período 2008-2012. Na Colômbia, as taxas de mortalidade por LNH, no período de 1985 a 2006, revelaram um aumento médio anual em ambos os sexos, sendo 1,7% para os homens e de 0,7% para as mulheres (PIÑEROS PETERSEN MARION et al., 2010).(HOWLADER N, et al., 2013; PIÑEROS PETERSEN et al., 2010)

Este trabalho faz parte de uma das linhas de pesquisa prioritárias pelo Ministério de Proteção Social da Colômbia denominada “*Epidemiologia descritiva nos sistemas de vigilância de câncer*” (ARIAS S. A et al., 2013), e à linha estratégica número cinco, que trata da gestão do conhecimento e tecnologia, referente ao plano decenal para o controle do câncer na Colômbia, para o período 2012-2021 (MPS; INC, 2012). Espera-se que o presente estudo forneça conhecimentos sobre o comportamento da mortalidade das leucemias e dos linfomas, a partir da análise de uma série histórica da tendência por faixa etária e, desta forma, propicie subsídios em diferentes âmbitos do saber, e como contribuindo para a tomada de decisões da política de saúde pública do país.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 LEUCEMIAS

A leucemia é uma doença do sistema hematopoiético na qual se observa um bloqueio na diferenciação celular de uma célula progenitora, causando o crescimento descontrolado das células em formas imaturas no sangue e a aquisição de resistência aos sinais de apoptose (PUI et al., 2004); (MEJIA JM; ORTIGA MC; FAJARDO A, 2010).

Em condições normais a linhagem linfóide originará os linfócitos B ou T, e a linhagem mielóide dará origem aos eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Portanto, dependendo do tipo de linha celular comprometida, a leucemia é classificada como linfóide ou mielóide segundo critérios morfológicos, citoquímicos e imunofenotípicos (AMBROSI; FALABELLA, 2004). Além disso a leucemia pode também ser classificada como aguda ou crônica. Na leucemia aguda, as células pertencem ao estágio de células progenitoras mais imaturo, enquanto as células malignas crônicas se desenvolvem em estágios de maturação mais tardios (ANJOS; ALVARES-SILVA; BORELLI, 2000); (AMBROSI; FALABELLA, 2004).

De acordo com o projeto SEER, do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, a classificação da leucemia por faixa etária também tem suas próprias características: para aqueles com menos de 15 anos de idade a LLA representa 78% dos casos, enquanto a LMA corresponde a 16% dos casos. A frequência relativa da LMA aumenta na segunda década de vida, enquanto a da LLA diminui. A LMA representa 13-14% nos primeiros 10 anos de vida, enquanto que nas idades entre 15 e 19 anos corresponde a 36% dos pacientes com leucemia. A incidência e a contribuição relativa da LMC também aumentam com a idade, representando cerca de 9% dos pacientes com idade entre 15-19 anos (LINET et al., 1999).

Quanto ao comportamento da doença para as outras faixas etárias 91% dos casos da leucemia são diagnosticados em maiores de 20 anos, entre os quais os tipos mais comuns são a LLC, com 35% dos casos e a LMA com 32% (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

A etiologia das leucemias é pouco compreendida. De acordo com a literatura científica, não se sabe com certeza qual é o mecanismo pelo qual certos grupos populacionais são mais propensos a desenvolver leucemia (CASTRO JIMENEZ M A et

al., 2010). Embora se saiba que fatores ambientais e genéticos estejam relacionados com seu desenvolvimento (FERREIRA et al., 2012a) A teoria conhecida como "*Second Shot*", desenvolvida pela Greaves e colaboradores (GREAVES, 2006) e colaboradores, sugere que mutações comuns decorrentes de exposições na fase fetal podem desencadear leucemia depois que uma segunda mutação ocorre após o nascimento, geralmente durante a infância, o que resultaria na proliferação do clone leucêmico latente. Para que esta segunda mutação ocorra, necessita-se da presença de exposição a agentes químicos, predisposição para reagir a doenças comuns de forma exacerbada, ou ausência de exposição a agentes infecciosos na primeira infância e infecções tardias posteriores. Atualmente se considera que as crianças com um sistema imunológico disfuncional ao nascimento têm um risco maior de desenvolver leucemia porque constitutivamente elas expressam menor proporção de interleucina IL 10, enzima importante para evitar a ativação inflamatória que é, em parte, responsável pela patologia (WIEMELS, 2012).

O processo de gênese tumoral está intimamente associado à reprodução celular ou seja, a os mecanismos que regem o ciclo celular. Para que a cada ciclo duas células-filhas idênticas sejam geradas é necessário que ocorra duplicação e subsequente segregação dos cromossomas e demais componentes da célula. Cromossomos são replicados numa fase conhecida como S (síntese) e segregados para as células filhas na fase M (mitose) do ciclo celular. Esse processo ocorre de forma contínua passando de G1-S-G2-M, sendo G1 e G2 acionando mecanismos de reparo ou interrompendo o processo de divisão celular quando detectam mutações no material genético (WÜNSCH FILHO; GATTÁS, 2001).

Por exemplo, o gene *MLL* (*Mixed Lineage Leukemia*) é importante na regulação e desenvolvimento normal da embriogênese no processo de hematopoese mas, reordenamentos do gene de tipo duplicativo ou translocações ao longo do seu cromossoma chamado 11q23, produzem aberrações no linfócito pré B ou na célula progenitora comum da célula mieloide; portanto esta alteração é encontrada em 85% das crianças menores de um ano e 5% dos adultos. Outro exemplo é a formação do cromossoma Filadélfia (9;22) (q34; q11) a partir da translocação dos genes ABL e BCR nas regiões 9q34 e 22q11 respectivamente. O gene formado BCL/ABL (*Breakepoint Cluster / Abelson*) é considerado de alto risco porque os pacientes apresentam baixa resposta ao tratamento, sendo sua origem na célula progenitora comum mieloide. Ele é encontrado em 3% das crianças com menos de 15 anos, em 30% das pessoas a partir dos

16 anos e ocorre em mais de 50% dos casos de LLA diagnosticados após os 65 anos de idade (GREAVES; WIEMELS, 2003; LEE et al., 2011).

Nas crianças de 1 a 15 anos identificam-se alterações relacionadas com o número de cromossomas (hiperplóidia) e a translocação dos genes TEL (ETV6) no cromossoma 12 e o gene AML1 no cromossoma 21, originando o novo gene denominado TEL/AML1. Essa é considerada uma anormalidade de excelente prognóstico, minimizando a intensidade do tratamento nesta faixa etária (ARTIGAS *et al.*, 2006; PAULSSON; JOHANSSON, 2009).

Como fatores estabelecidos na patogênese da leucemia segundo (RIES LAG et al., 1999b) encontram-se a exposição à radiação ionizante, a predisposição genética como, por exemplo ocorre na Síndrome de Down, neurofibromatose e na anemia de Fanconi (WAKEFORD, 2013). Entre os fatores de risco no período de gestação destacam-se os produtos químicos, como a exposição aos hormônios exógenos (OR 8,76; CI95% 2,85-26,93) (POMBO-DE-OLIVEIRA; KOIFMAN, 2006)(BELSON; KINGSLEY; HOLMES, 2006), os pesticidas (OR = 1,8; CI95% 1,3-2,6) (RUDANT et al., 2007) e a exposição ao benzeno confirmada em vários estudos como de risco para os cânceres hematopoiéticos (ZHANG et al., 2011). A infecção viral pelo vírus linfotrópico de células T (HTLV-1) com uma transmissão silenciosa como relações sexuais, amamentação e transfusões de sangue oriundas de portadores, pode se manifestar por meio de várias doenças, entre elas a leucemia de célula T do adulto (GONCALVES et al., 2010). Para as pessoas da faixa etária de 60 a 75 anos a associação entre o fumo e o incremento do risco para LM é discutida na literatura científica, assim como descreve-se que mais que 90% das leucemias secundárias seriam de origem mieloide, subsequente a tratamento com quimioterapia para as síndromes mielodisplásicas (DESCHLER; LÜBBERT, 2006).

### 2.1.1 EPIDEMIOLOGIA DAS LEUCEMIAS

As taxas de incidência de leucemia nos Estados Unidos (EUA) têm mantido uma tendência estável com um leve aumento em alguns anos, descrito mediante a mudança percentual anual, mediante a sigla em inglês APC durante os períodos (1975-98: 0,2%; 1998-11: 0,9%). Em 1975, a taxa foi de 12,80 casos por 100.000 pessoas-ano, 13,38 para o ano 1985 e 13,11 para 1993, com um aumento um pouco mais notório para o ano 2000 com 13,86 casos por 100,000 de pessoas-ano e; finalmente no ano 2011 se

descreve a maior taxa de incidência com 15,48 por 100.000 pessoas-ano (HOWLADER N; NOONE AM,; KRAPCHO M, 2014). Porém, difere da Europa que, para o ano 2012, revelou uma taxa de incidência padronizada por idade de 8,8 por 100 000 pessoas-ano (FERLAY et al., 2013).

Nos EUA, entre os anos de 2007 e 2011 as leucemias representavam 3,1% de todos os casos diagnosticados de câncer (173,8 por 100.000 habitantes), sendo 10,1% em menores de 20 anos, 5% de 35 a 44 anos, atingindo o máximo valor na faixa etária de 75 a 80 anos com 21,3% (“Leukemia - SEER Stat Fact Sheets”, 2015)

Outro estudo apresentou a taxa de incidência para essas mesmas faixas etárias para homens e mulheres: 5,6 e 4,9 (menores de 15 anos); de 3,6 a 2,8 (entre 15 a 39 anos), 32,9 a 18,8 por 100.000 pessoas-ano (maiores de 40 anos) para homens e mulheres, respectivamente (HOWLADER N et al., 2014a).

Na Colômbia, a taxa de incidência estimada para leucemia ajustada por idade apresentou um comportamento decrescente, no período entre 1995 e 1999, com uma taxa ajustada por idade de 8,4 por 100.000 homens e 7,0 por 100.000 mulheres (INC, 2010) e para o período de 2002 a 2006 uma taxa de mortalidade ajustada por idade foi de 6,8 e 5,7 por 100.000 homens e mulheres, respectivamente.(PIÑEROS PETERSEN et al., 2010)

Os dados do projeto GLOBOCAN indicam para a Colômbia, no ano 2012, um total de 2628 casos de leucemia para ambos os sexos, correspondendo a uma taxa ajustada por idade de 6,3 e 5,4 por 100.000 pessoas-ano. Esses dados são inferiores aos reportados para os Estados Unidos, cujas taxas de incidência ajustadas por idade são de 10,3 por 100.000 homens e 7,1 por 100.000 mulheres. Entretanto, as taxas de incidência na Colômbia são comparáveis às da Argentina, mas maiores do que as de Brasil (5,0 por 100.000 pessoas-ano), Peru (5,3 por 100.000 pessoas-ano) e Chile (5,9 por 100.000 pessoas-ano) (FERLAY J et al., 2013).

Em relação à mortalidade por câncer, as leucemias foram a sexta causa de morte nos Estados Unidos no período 2007 a 2011, sendo a percentagem (30,5%) maior entre as pessoas na faixa etária de 75 a 80 anos (“Leukemia - SEER Stat Fact Sheets”, 2015), enquanto na Colômbia a leucemia ocupou o oitavo lugar, sendo a metade das mortes por leucemias (51%) em menores de 45 anos segundo o atlas de mortalidade do ano 2010 (PIÑEROS PETERSON MARION et al., 2010).

A taxa de mortalidade padronizada estimada para União Europeia, no ano 2012, foi de 4,32 e de 2,59 por 100.000 habitantes para homens e mulheres respectivamente

(11% e 12% menores em comparação com o ano 2007) (BERTUCCIO et al., 2013). Para o período de 2005 a 2009, as taxas padronizadas de leucemia (por 100.000 homens) foram para união Europeia (5,40) e Canadá (4,86), e em latino américa Colômbia (4,29), Argentina (4,38) e Brasil (3,42)(CHATENOUD et al., 2014).

Nos Estados Unidos, segundo dados do SEER, a tendência da taxa de mortalidade ajustada por idade para todas as raças evidenciou um padrão decrescente constante, durante o período de 1975 a 2012 (HOWLADER N; NOONE AM.; KRAPCHO M, 2014). Porém esta variação pode diferir segundo faixa etária; por exemplo, nos países da União Europeia, no período de 1970 a 2007, as taxas de mortalidade por câncer em menores de 15 anos passaram de 52 a 35 por milhão de meninos, e de 43 para 28 por milhão de meninas, com uma mudança percentual anual média, na maioria dos países, entre -2 % e -4 % (BOSETTI et al., 2010), similar ao relatado para os EUA, onde a redução global das taxas de mortalidade para menores de 15 anos no período de 1975 a 1995 foi de 40%, com uma média anual de -2,6 % (RIES LAG et al., 1999b).

Na América Latina também foram observadas importantes reduções: 49,9% na Argentina (1980-2004) e 42,5% para a capital do Brasil (1980-2006) (CURADO et al., 2011(COUTO, ARNALDO CÉZAR; et al., 2010)). Por outro lado, na Colômbia entre 1985 a 2008 (23 anos), a taxa ajustada por idade nos meninos diminuiu de 26,9 mortes por milhão (1985-1989) para 22,1 por milhão (2005-2008), com um percentual de mudança anual de 18% e uma mudança percentual média anual para ambos os sexos de -1% (PIÑEROS; GAMBOA; SUÁREZ, 2011).

Para os adultos jovens (20 a 24 anos), os principais tipos de câncer que levam à morte são as leucemias, juntamente com os tumores sólidos (cerebrais, tumores ósseos e renais (SANTOS et al., 2013). A tendência da mortalidade por leucemia foi descendente para Europa, dando lugar a uma taxa de 24 por milhão de habitantes para o período 1960-1964, e de 19 milhões para o período de 1985 a 1989 entre os indivíduos de 15 a 24 anos. Essa redução na mortalidade também foi observada em adolescentes estadunidenses nas faixas etárias de 10-14 e 15-19 anos, durante o período de 1975 a 1995 (SCHOTTENFELD; JR., 2006).

No período de 1980 a 2004, para as idades de 15 a 24 anos a tendência da mortalidade por leucemia demonstrou diferenças regionais, de aumento para México (25,6 a 30,4 por milhão de habitantes), estabilidade no Brasil (18,1 a 17,7 por milhão de habitantes) e na Colômbia (2,66 a 2,61 por milhão de habitantes) e diminuição na

Argentina (26,4 a 21,5 por milhão de habitantes), com variação percentual para os países de 18,75 %, -2,21 %, -1,88 % e -18,5%, respectivamente. (CURADO et al., 2011a).

Nos Estados Unidos, a taxa de mortalidade por 100.000 pessoas-ano teve diferença de variação ao longo dos anos de 1950 a 2000: nas crianças de 0 a 19 anos evidencia-se uma tendência de declínio a partir do ano 1960; nos adolescentes e adultos jovens de 20 a 44 anos, a tendência tem sido de leve declínio; mantendo-se estável a taxa nas idades de 45 a 64 anos, porém com notável crescimento a partir dos 65 anos (SCHOTTENFELD; JR., 2006).

Os resultados encontrados no Brasil demonstraram tendência significativa de aumento da mortalidade por leucemia, tanto em homens quanto em mulheres, em todas as idades; além disso, na faixa etária truncada (35-64 anos) não foi observada tendência estatisticamente significativa nem nos homens (APC = -0,01%), nem nas mulheres (APC = -0,08%) (CHATENOUD et al., 2010).

O Quadro 1 apresenta os principais estudos da tendência da mortalidade por leucemias.

Quadro 1. Estudos selecionados da tendência de mortalidade por leucemias

| Local do estudo                            | Referência             | População – faixa de idade                  | Medidas                | Principais resultados   |
|--|------------------------|---|------------------------|---|
| Américas (países selecionados) (1980-2010) | Chatenoud et al., 2010 | Todas as idades                             | APC*                   | <b>Homens</b><br>EUA 5,40      Brasil 3,42      Colômbia 4,29<br><br><b>Mulheres</b><br>EUA 3,14      Brasil 2,61      Colômbia 3,24  |
| América Latina (1980 – 2004)               | Curado et al., 2011    | 0-15 anos                                   | APC*                   | <b>Colômbia</b><br><br><b>Homens</b> -0,37<br>(-1,24 a 0,50) <b>Mulheres</b> -0,30<br>(-1,24, a 0,66)   |
| Brasil (1980-2006)                         | Couto AC et al 2010.   | Menores de 15 anos                          | Percentagem de Mudança | <b>Capital</b> <b>Região Metropolitana</b> <b>Interior do estado</b><br><b>Ambos:</b> -42,5%      - 34,0%      - 47,4%<br><b>Masculino:</b> -43,2%      - 51,3%      - 30,8%<br><b>Feminino:</b> -41,6%      - 52,2%      - 45,7%   |
| Brasil (1980-2004)                         | Chatenoud et al., 2010 | Todas as idades<br><br>Idades de 34-65 anos | APC*                   | <b>Todas as idades</b> <b>34 a 65 anos</b><br><br><b>Homens:</b> -0,1% (1980-1994)      4,2% (1980-1994)<br>9,2% (1994-2000)      4,2% (1994-2000)<br><b>Mulheres</b><br>-1,6% (1980-1994)      -6,6% (1980-1994)<br>7,5% (1994-2000)      2,8% (1994-2000)<br><br><b>APC de 34 a 65 anos</b><br>Homens: -0,01 (1980–2004)<br>Mulheres: -0,08 (1980–2004) |

| Brasil (Estados Seleccionados) (1980-2002) | Ribeiro et al., 2007  | 0-14 anos                     | APC*                | <table> <thead> <tr> <th></th> <th>Masculino</th> <th>Feminino</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Rio de Janeiro</b></td> <td>-1,96</td> <td>-2,37</td> </tr> <tr> <td><b>Rio Grande do Norte</b></td> <td>-3,36</td> <td>- 3,63</td> </tr> <tr> <td><b>São Paulo</b></td> <td>- 1,86</td> <td>-1,62</td> </tr> <tr> <td><b>Bahia</b></td> <td>-0.68</td> <td>- 0.45</td> </tr> </tbody> </table> |              | Masculino | Feminino          | <b>Rio de Janeiro</b> | -1,96             | -2,37             | <b>Rio Grande do Norte</b> | -3,36          | - 3,63           | <b>São Paulo</b> | - 1,86 | -1,62 | <b>Bahia</b> | -0.68 | - 0.45 |
|--|-----------------------|-------------------------------|---------------------|--|--------------|-----------|-------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|----------------------------|----------------|------------------|------------------|--------|-------|--------------|-------|--------|
|  | Masculino             | Feminino                      |                     |  |              |           |                   |                       |                   |                   |                            |                |                  |                  |        |       |              |       |        |
| <b>Rio de Janeiro</b>                      | -1,96                 | -2,37                         |                     |  |              |           |                   |                       |                   |                   |                            |                |                  |                  |        |       |              |       |        |
| <b>Rio Grande do Norte</b>                 | -3,36                 | - 3,63                        |                     |  |              |           |                   |                       |                   |                   |                            |                |                  |                  |        |       |              |       |        |
| <b>São Paulo</b>                           | - 1,86                | -1,62                         |                     |  |              |           |                   |                       |                   |                   |                            |                |                  |                  |        |       |              |       |        |
| <b>Bahia</b>                               | -0.68                 | - 0.45                        |                     |  |              |           |                   |                       |                   |                   |                            |                |                  |                  |        |       |              |       |        |
| Colômbia (1985 a 2008)                     | (Piñeros, et al 2007) | 0-14 anos                     | APC*                | <table> <thead> <tr> <th>Ambos sexos.</th> <th>Masculino</th> <th>Feminino</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-18 (-24 a -11)</td> <td>-18(-26 a -9)</td> <td>-19(-28 a -9)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">AAPC: -1( -1.4 a -0.6)</td> </tr> </tbody> </table>  | Ambos sexos. | Masculino | Feminino          | -18 (-24 a -11)       | -18(-26 a -9)     | -19(-28 a -9)     | AAPC: -1( -1.4 a -0.6)     |                |                  |                  |        |       |              |       |        |
| Ambos sexos.                               | Masculino             | Feminino                      |                     |  |              |           |                   |                       |                   |                   |                            |                |                  |                  |        |       |              |       |        |
| -18 (-24 a -11)                            | -18(-26 a -9)         | -19(-28 a -9)                 |                     |  |              |           |                   |                       |                   |                   |                            |                |                  |                  |        |       |              |       |        |
| AAPC: -1( -1.4 a -0.6)                     |                       |                               |                     |  |              |           |                   |                       |                   |                   |                            |                |                  |                  |        |       |              |       |        |
| Croácia (1988-2009)                        | Novak, et al 2012     | Todas as idades               | APC*                | <table> <thead> <tr> <th></th> <th>Homens</th> <th>Mulheres</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Leucemias</td> <td>-0.3 (-1.4 a 0.8)</td> <td>0.1(-1.0 a 1.2)</td> </tr> <tr> <td>LM</td> <td>0.2 (-0.8 a 1)</td> <td>0.3 (-0.8 a 1.3)</td> </tr> </tbody> </table>   |              | Homens    | Mulheres          | Leucemias             | -0.3 (-1.4 a 0.8) | 0.1(-1.0 a 1.2)   | LM                         | 0.2 (-0.8 a 1) | 0.3 (-0.8 a 1.3) |                  |        |       |              |       |        |
|  | Homens                | Mulheres                      |                     |  |              |           |                   |                       |                   |                   |                            |                |                  |                  |        |       |              |       |        |
| Leucemias                                  | -0.3 (-1.4 a 0.8)     | 0.1(-1.0 a 1.2)               |                     |  |              |           |                   |                       |                   |                   |                            |                |                  |                  |        |       |              |       |        |
| LM   | 0.2 (-0.8 a 1)        | 0.3 (-0.8 a 1.3)              |                     |  |              |           |                   |                       |                   |                   |                            |                |                  |                  |        |       |              |       |        |
| EUA (1975-2006)                            | Edwards et al., 2009  | Todas as idades               | APC*                | <table> <thead> <tr> <th>Homens:</th> <th>Mulheres:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-0,8% (1997-2006)</td> <td>-1,2% (1997-2006)</td> </tr> <tr> <td>-0,8% (2002-2006)</td> <td>-1,6% (2002-2006)</td> </tr> </tbody> </table>  | Homens:      | Mulheres: | -0,8% (1997-2006) | -1,2% (1997-2006)     | -0,8% (2002-2006) | -1,6% (2002-2006) |                            |                |                  |                  |        |       |              |       |        |
| Homens:                                    | Mulheres:             |                               |                     |  |              |           |                   |                       |                   |                   |                            |                |                  |                  |        |       |              |       |        |
| -0,8% (1997-2006)                          | -1,2% (1997-2006)     |                               |                     |  |              |           |                   |                       |                   |                   |                            |                |                  |                  |        |       |              |       |        |
| -0,8% (2002-2006)                          | -1,6% (2002-2006)     |                               |                     |  |              |           |                   |                       |                   |                   |                            |                |                  |                  |        |       |              |       |        |
| EUA (2000-2010)                            | Smith et al., 2013    | 0-15 anos                     | APC*                | APC: -3,1  |              |           |                   |                       |                   |                   |                            |                |                  |                  |        |       |              |       |        |
| México                                     | Malvezzi et al.,2004  | Todas as idades de 35-64 anos | Variação percentual | <p><b>Todas as idades</b><br/> <i>Homens:</i> 67,45% (1970/74-1995/99)<br/> <i>Mulheres:</i> 54,13% (1970/74-1995/99)</p> <p><b>De a 35-64 anos:</b><br/> <i>Homens:</i> 54,21% (1970/74-1995/99)<br/> <i>Mulheres:</i> 45,71% (1970/74-1995/99)</p>   |              |           |                   |                       |                   |                   |                            |                |                  |                  |        |       |              |       |        |

|   |                     |   |  |  |
|---|---------------------|---|--|--|
| México<br>(1980-2011)                                 | Torres et al., 2014 | Menores de 15 anos                      | APC*                                       | <p><b>Homens</b><br/>1980-1987 3.9*(2.1, 5.7) 1987-1991 -6.1(-11.9, 0) 1991-1997 2.9*(0, 5.9) 1997-2000 -10.6(-21.3, 1.6) 2000-2011 -0.9*(-1.8, 0)</p> <p><b>Mulheres</b><br/>1980-1998 0 (-0.5, 0.6) 1998-2001 -10.5(-25.3, 7.1) 2001-2011 0.5(-0.9, 1.9)</p> <p>*Mudança percentual anual significativamente diferente de <math>p &lt; 0,05</math></p>   |
| Mundial: União Europeia, EUA e Japão<br>(1960 a 1997) | Levi et al., 2000   | Todas as idades<br><br>Por Faixa etária | Variação Percentual<br><br>De 15 a 44 anos | <p><b>União Europeia:</b><br/>Homens: -11,7% (1960/64-1995/97)<br/>Mulheres: -20,9% (1960/64-1995/97)</p> <p><b>EUA:</b><br/>Homens: -17,1% (1960/64-1995/97)<br/>Mulheres: -24,5% (1960/64-1995/97)</p> <p><b>Japão:</b><br/>Homens: 14,3% (1960/64-1995/97)<br/>Mulheres: -7,4% (1960/64-1995/97)</p> <p><b>Este de Europa</b><br/>Homens: -28% (1960/64-1995/97)<br/>Mulheres: -33,3% (1960/64-1995/97)</p> <p><b>EUA:</b><br/>Homens: -39,3% (1960/64-1995/97)<br/>Mulheres: -40,0% (1960/64-1995/97)</p> <p><b>Japão:</b><br/>Homens: -28,6% (1960/64-1995/97)<br/>Mulheres: -43,5% (1960/64-1995/97)</p> |

| Mundial: Países desenvolvidos selecionados   | Yang et al., 2008      | Menores de 15 anos          | APC*                                 | <p><b>Japão:</b> 1970–1976: -1.10; 1976–2006: -4.77*</p> <p><b>Canadá:</b> 1970–2004: -5.00*</p> <p><b>Estados Unidos</b> 1970–1984: -4.95*; 1984–2005: -3.39*</p> <p><b>Itália</b> 1970–2003: -3.69*</p> <p><b>UK</b> 1970–2005: -3.74*; 2003–2005: -27.41</p> <p><b>Nova Zelândia</b> 1970–1997: -2.12*; 1997–2004: -18.03*</p> <p>*P&lt;0,05</p>   |        |         |          |                       |      |       |                  |      |      |               |      |       |                 |      |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |        |
|--|------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---|--------|---------|----------|-----------------------|------|-------|------------------|------|------|---------------|------|-------|-----------------|------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Mundial América, Ásia e Oceania. (1970-2007) | Chatenout et al., 2010 | Menores de 14 anos          | APC*                                 | <table> <thead> <tr> <th></th> <th>Homens</th> <th>Mulheres</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Estados Unidos</b></td> <td>-4,0</td> <td>-4,0</td> </tr> <tr> <td><b>Argentina</b></td> <td>-2,8</td> <td>-2,4</td> </tr> <tr> <td><b>Japão:</b></td> <td>-4,2</td> <td>- 4,5</td> </tr> <tr> <td><b>Colômbia</b></td> <td>-0,3</td> <td>0,5</td> </tr> </tbody> </table>  |        | Homens  | Mulheres | <b>Estados Unidos</b> | -4,0 | -4,0  | <b>Argentina</b> | -2,8 | -2,4 | <b>Japão:</b> | -4,2 | - 4,5 | <b>Colômbia</b> | -0,3 | 0,5    |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |        |
|  | Homens                 | Mulheres                    |                                      |   |        |         |          |                       |      |       |                  |      |      |               |      |       |                 |      |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |        |
| <b>Estados Unidos</b>                        | -4,0                   | -4,0                        |                                      |   |        |         |          |                       |      |       |                  |      |      |               |      |       |                 |      |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |        |
| <b>Argentina</b>                             | -2,8                   | -2,4                        |                                      |   |        |         |          |                       |      |       |                  |      |      |               |      |       |                 |      |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |        |
| <b>Japão:</b>                                | -4,2                   | - 4,5                       |                                      |   |        |         |          |                       |      |       |                  |      |      |               |      |       |                 |      |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |        |
| <b>Colômbia</b>                              | -0,3                   | 0,5                         |                                      |   |        |         |          |                       |      |       |                  |      |      |               |      |       |                 |      |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |        |
| Sérvia (1991–2010)                           | LLic et al, 2014       | Faixas etárias:             | APC*                                 | <p><b>LL:</b> 0-14 anos: -2.3(25.6 a 1.1)</p> <p><b>LL:</b> 15-44 anos: -0,67 (23.0 a 1.9) e <b>LM</b> -1,7* (23.0 a 20.5)</p> <p><b>Leucemias total</b></p> <p>45-59 anos: -4.2* IC (-6.8 a 21.6)</p> <p>60-69 anos: -0.3 IC (-2.0 a 1.5)</p> <p>70 ou mais : +1.6 IC (-0.2 a 3.4)</p> <p>*Joinpoint significativamente diferente de zero a alpha = 0.05</p>   |        |         |          |                       |      |       |                  |      |      |               |      |       |                 |      |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |        |
| Mundial (1997-2007)                          | Bertuccio et al., 2012 | Faixas etárias 0– 14, 15–44 | Mudança percentual durante o período | <table> <thead> <tr> <th rowspan="2">Idades</th> <th colspan="2">Espanha</th> <th colspan="2">EUA</th> <th colspan="2">Japão</th> </tr> <tr> <th>H</th> <th>M</th> <th>H</th> <th>M</th> <th>H</th> <th>M</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-14</td> <td>-23,38</td> <td>-3,80</td> <td>-17,96</td> <td>-33,46</td> <td>-31,04</td> <td>-43,41</td> </tr> <tr> <td>15-44</td> <td>-18,47</td> <td>-39,98</td> <td>-16,73</td> <td>-11,65</td> <td>-27,56</td> <td>-35,16</td> </tr> </tbody> </table> | Idades | Espanha |          | EUA                   |      | Japão |                  | H    | M    | H             | M    | H     | M               | 0-14 | -23,38 | -3,80 | -17,96 | -33,46 | -31,04 | -43,41 | 15-44 | -18,47 | -39,98 | -16,73 | -11,65 | -27,56 | -35,16 |
| Idades                                       | Espanha                |                             | EUA                                  |   |        | Japão   |          |                       |      |       |                  |      |      |               |      |       |                 |      |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |        |
|  | H                      | M                           | H                                    | M   | H      | M       |          |                       |      |       |                  |      |      |               |      |       |                 |      |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |        |
| 0-14   | -23,38                 | -3,80                       | -17,96                               | -33,46  | -31,04 | -43,41  |          |                       |      |       |                  |      |      |               |      |       |                 |      |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |        |
| 15-44  | -18,47                 | -39,98                      | -16,73                               | -11,65  | -27,56 | -35,16  |          |                       |      |       |                  |      |      |               |      |       |                 |      |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |        |



## 2.2 LINFOMAS

Os linfomas são neoplasias das células do sistema imunitário que, segundo as características morfológicas, imunofenotípicas e imunológicas são agrupadas como Linfoma de Hodgkin (LH), também chamado de Doença de Hodgkin, e Linfoma Não Hodgkin (LNH) (CAMPO et al., 2011); (OTTENSMEIER, 2001).

O Linfoma de Hodgkin (LH) é um câncer do sistema linfático comumente caracterizado pela presença de células Reed-Sternberg, também conhecidas como células tumorais clonais de LH, identificadas pela sua morfologia e imunofenótipo peculiar único, derivadas do centro germinal das células pré apoptóticas B (KÜPPERS; HANSMANN, 2005).

Alguns estudos de base populacional, realizados no período de 1968 a 2004, identificaram o papel do status socioeconômico (SES) desempenha na incidência do LH. A mudança para estilo de vida ocidental, em Cingapura, foi acompanhada por uma mudança na incidência de LH e no Reino Unido, os pacientes que tiveram a maior proporção de privação (menor SES) apresentaram um maior risco de ser positivo ao vírus de Epstein-Barr (EBV) e por tanto contrair LH. Outras investigações encontraram relação entre exposição ocupacional e o risco de HL, apontando associação com a exposição ao pesticida diclorprop (OR 6,35; CI95% 1,56–25,92) e a radiação ionizante de urânio (OR 2,58; IC95% 1,08-6,19), mas radiação ultravioleta foi positivamente associada (OR 2,16; 95% CI 1,31–3,56) (MAGGIONCALDA et al., 2011) .

A associação entre a doença e o vírus de Epstein-Barr (EBV) evidencia-se, uma vez que grande percentagem de pacientes com LH têm altos títulos de anticorpos de EBV, sugerindo que essa infecção pode preceder o desenvolvimento da Doença de Hodgkin (KENNEDY-NASSER ALANA A.; BOLLARD; HANLEY, 2012). Na América do Norte e Europa Ocidental, 30% a 50% dos casos LH são positivos ao EBV, em algumas partes da América Latina, África e Ásia a positividade ao EBV em crianças com LH se aproxima de 100%. A doença de Hodgkin também pode estar relacionada com o vírus da imunodeficiência humana, caracterizados por apresentar um estágio mais avançado com envolvimento extranodal. Do mesmo modo Biggar et al ((BIGGAR et al., 2006) observaram que pessoas com HIV/AIDS são mais propensas a ser diagnosticadas como LH; devido a que os casos de AIDS com imunossupressão moderada (225-249 células T CD4 + / uL) tem maior risco de ter células LH.

Os Linfomas Não-Hodgkin (LNH) são neoplasias originadas nos linfócitos, fazem parte do sistema imunológico, por tanto estas células encontra-se nos nódulos linfáticos e em outros tecidos linfóides, como o baço e a medula óssea (MORTON et al., 2008).

A classificação da Organização Mundial da Saúde reconhece 36 subtipos: 21 de células B e 15 de células T. Os subtipos mais comuns em países desenvolvidos são o linfoma difuso de grandes células B (30-40%) e folicular linfoma (20-30%). Todos os outros subtipos têm frequências menores que 10% (COORY; GILL, 2008).

Portanto, o linfoma difuso pode dividir-se em: a) Linfoma Anaplásico de Células Grandes (ALCL) e b) Linfoma Difuso B de Grandes Células. O ALCL representa cerca de 10% de todos LNH nas crianças e se desenvolve geralmente a partir de Células T maduras. Sua origem pode ser em diversos linfonodos do pescoço ou em outras partes como pele, pulmões, osso, trato digestivo, entre outros órgãos. Já o Linfoma Difuso B de Grandes Células pode afetar qualquer faixa etária, mas ocorre principalmente em pessoas idosas (a média da idade ao diagnóstico é em torno dos 60 anos) e nas crianças, é responsável por cerca de 15% dos linfomas na infância. Geralmente começa como uma massa que cresce rapidamente em um linfonodo no tórax, abdômen, pescoço ou axila. Também pode começar em outras áreas, tais como o intestino, osso, ou até mesmo o cérebro ou a medula espinal (ACS, 2014)

A etiologia dos linfomas não Hodgkin não é bem conhecida, embora se saiba que possivelmente certas alterações do DNA dos linfócitos estejam relacionadas ao seu desenvolvimento. Estas alterações podem ser adquiridas após o nascimento, pela exposição a agentes infecciosos e a produtos químicos (BASSIG et al., 2012). Entre os agentes infecciosos estão o vírus das células T linfotrópico humano (HTLV-1), o vírus Epstein-Barr (EBV) e o vírus herpes humano 8 (HHV8) (PETER H. WIERNIK, et al., 2013). Outros fatores associados de maior importância são os agrotóxicos, o benzeno e algumas drogas de quimioterapia e radioterapia para tratar outros tipos de câncer que, segundo alguns estudos, podem aumentar o risco de desenvolvimento de LNH (MERHI et al., 2007); (LAN et al., 2004); (RUEFFER et al., 2001).

Indivíduos com sistema imunológico enfraquecido têm um maior risco de LNH, como os portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), dado que cerca de 3% dos pacientes com AIDS desenvolvem LNH (ACS, 2014). Da mesma forma, algumas doenças autoimunes, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico (LES), doença de Sjögren, psilose celíaca (enteropatia sensível ao glúten), entre outras, têm

sido associadas com um aumento na taxa de LNH (EKSTROM SMEDBY et al., 2008). Alguns agentes infecciosos também têm sido associados ao surgimento do LNH: *Helicobacter pylori*, *Chlamydia psittaci*, *Campylobacter jejuni* e vírus da hepatite C (SCHOTTENFELD; JR., 2006). Uma possível explicação para essa observação é que o sistema imunológico está constantemente produzindo novos linfócitos para combater a infecção, o que aumenta a probabilidade de ocorrer erro no DNA (ACS, 2014).

O prognóstico para a LNH depende do subtipo histológico, idade no momento do diagnóstico, estágio, número de sítios extranodais, níveis séricos de hemoglobina e lactato-desidrogenase. Estes fatores foram combinados no Índice de Prognóstico Internacional (IPI) para linfomas agressivos (principalmente linfoma difuso de grandes células B) e no Índice Internacional de Prognóstico do Linfoma Folicular (FLIPI) para os linfomas de baixo grau (COORY; GILL, 2008).

## 2.2.1 EPIDEMIOLOGIA DO LINFOMA DE HODGKIN

Estima-se que 8.490 novos casos foram diagnosticados com HL, doença responsável por 1.320 mortes, nos EUA, em 2010. As taxas de incidência para HL têm diminuído ligeiramente em homens (0,6% ao ano), mas aumentado levemente em mulheres (0,4% ao ano), ao longo dos últimos 30 anos. De acordo com dados da vigilância para 2008-2012, do SEER, a taxa de incidência de HL em homens e mulheres nos EUA é de 2,7 por 100.000 pessoas por ano, mostrando maior incidência entre os americanos brancos, seguido negros, hispânicos, asiáticos e americanos. Embora HL possa afetar crianças, especialmente nos países em desenvolvimento, normalmente demonstra uma distribuição bimodal com pico de incidência em adolescentes / jovens adultos e em indivíduos com mais de 55 anos de idade (“Hodgkin Lymphoma - SEER Stat Fact Sheets”, 2015; MAGGIONCALDA et al., 2011).

Com o objetivo de comparar as estimativas em diferentes países, o GLOBOCAN reportou para a Colômbia, em 2012, 404 casos novos para ambos os sexos, correspondendo a uma taxa ajustada por idade de 1,1 e 5,4 por 100.000 pessoas-ano, para mulheres e homens, respectivamente. As taxas de mortalidade para o sexo masculino são superiores às dos EUA (2,8 por 100.000 pessoas-ano), mas comparáveis às de países latino-americanos, como Brasil (1,1/100.000) e Chile (0,8/100.000) (FERLAY et al., 2013).

Para cada caso de LH, oito casos de LNH são diagnosticados, e por cada óbito ocasionado por LH, 14 pessoas morrem em decorrência de LNH. A taxa de sobrevivência relativa em 1 ano para todos os pacientes diagnosticados com LH é de 92%, e aos 5 anos e 10 anos são de 85% e 80%, respectivamente. Entretanto, o mais importante para quem padece da doença é o alto impacto social e na saúde, decorrente do surgimento de doenças secundárias ou oportunistas, devido aos efeitos secundários do tratamento, deixando sequelas permanentes (SCHOTTENFELD; JR., 2006).

Na União Europeia observou-se uma queda da mortalidade por LH de 0,82 para 0,49/100.000 homens (-40%) e de 0,48 para 0,31/100.000 mulheres (-35%), entre 1990-1994 e 2000-2004, Em ambos os sexos, estas quedas foram próximas a 50% em jovens e nos indivíduos de meia idade. Segundo a descrição por regiões, os decréscimos maiores foram observados na Europa Central e Oriental, sendo a Grécia o único país que não registrou tendência decrescente na última década, possivelmente devido a erros de classificação com NHL. No período de 2000-2004, as taxas de mortalidade por HL foram de 1,4/100.000 homens e 0,9/100.000 mulheres para Grécia e para os países da Europa Central e Oriental de 0,6-0,9/100.000 homens e 0,4-0,5/100.000 mulheres (LA VECCHIA et al., 2010).

Ao analisar a variação percentual da mortalidade em homens de 15 a 24 anos, entre os períodos de 1965-1969 e 1995-1998, a redução foi bastante similar nos países desenvolvidos: de 8,6 para 1,9 (77,9%) na União Europeia; de 9,0 para 2,0 (77,8%) nos EUA; e de 0,9 a 0,2 (77,8%) no Japão (LEVI et al., 2003). Vale notar que, para os maiores de 65 anos, a variação média anual foi de -1,3% no período 2002-2011, levando a concluir que houve relativa estabilidade na taxa de mortalidade para esse grupo etário (HOWLADER N et al., 2014b).

Da mesma forma, nos países Bulgária, República Checa, Estônia, Hungria, Lituânia, Polônia, Romênia, Eslováquia e Eslovênia, entre 1980-1984 e 1990-1994, a mortalidade começou a declinar primeiro na faixa etária mais jovem, enquanto tendências ascendentes foram observadas na população com 65 anos ou mais de idade (BOSETTI et al., 2009a).

Com base nos dados do SEER de 2003-2007, as taxas de sobrevivência relativa de 5 anos para os homens e as mulheres brancos foram de 84% e 86%, respectivamente, enquanto para homens e mulheres negros foram de 78% e 86%, respectivamente (MAGGIONCALDA et al., 2011).

### 2.2.2 EPIDEMIOLOGIA DO LINFOMA NÃO HODGKIN

Em nível mundial, a taxa de incidência anual de LNH, no período de 1970 a 1980, apresentou incremento de 3 a 4%, estabilizou-se nos anos de 1990, e voltou a apresentar um aumento anual de 1 a 2% a partir de então. Essa elevação ocorre, especialmente, nos maiores de 55 anos (MÜLLER et al., 2005).

O continente Europeu mostra comportamento semelhante, com aumento nas taxas de incidência de 1 a 5% ao ano, de 1983 a 1997 (ADAMSON et al., 2007). Nos EUA, a porcentagem anual de mudança na taxa de foi de 3% para o período compreendido entre 1975 e 1988, de 1,4% entre 1988 a 2004, e de 0,6% de 2004 a 2011, incremento mais leve em comparação aos outros anos descritos (HOWLADER N, et al., 2014). No período 2007- 2011, as taxas de incidência nos diferentes grupos etários foram de: 1,3 e 4,9 por 100.000 pessoas-ano para homens e mulheres respectivamente, em menores de 15 anos; de 4,9 e 3,3 por 100.000 pessoas-ano na faixa de 15 a 39 anos; e de 50,8 e 34,9 por 100.000 pessoas-ano nos maiores de 40 anos, para homens e mulheres respectivamente (HOWLADER N et al., 2014a).

Na Colômbia, um estudo que estimou as taxas de incidência ajustadas por idade mostrou um comportamento de aumento de LNH: no período 1995-1999 foi de 6,4 e 4,3 por 100.000 para homens e mulheres correspondentemente, enquanto no período 2002-2006 foi de 8,6 e 6,2 para cada 100.000 homens e mulheres, respectivamente (PIÑEROS PETERSEN et al., 2010)

Para o ano 2012, estimou-se 3176 casos novos de LNH na Colômbia, correspondendo a uma taxa ajustada para idade de 8,9 por 100.000 pessoas-ano, no sexo masculino, sendo essa estimativa superior à do Chile (5,1/100.000), da Argentina (5,0/100.000) e do Brasil (3,8/100.000) (FERLAY et al., 2010).

Em relação à mortalidade, o LNH é a oitava causa de morte por câncer nos Estados Unidos. A taxa ajustada por idade foi de 6,2 por 100.000 habitantes por ano, com base no período de 2008 a 2012 (“Non-Hodgkin Lymphoma - SEER Stat Fact Sheets”, 2015b)

Entre final da década de 1990 e início dos anos 2000, a mortalidade por NHL diminuiu de 4,3 para 4,1/100.000 homens e de 2,7 para 2,5/100.000 mulheres, na União Europeia. Da mesma forma, nos EUA as taxas de mortalidade da NHL diminuíram de 6,5 para 5,5/100.000 homens e 4,2 para 3,5/100.000 mulheres, e no Japão, de 3,9 para 3,7/100.000 homens e de 1,98 para 1,99/100.000 mulheres (BOSETTI et al., 2008a).

Segundo faixa etária a variação da tendência da mortalidade nos países desenvolvidos, durante o período de 1965 a 1998, foi de elevação, porém a magnitude do aumento foi muito menor para a faixa de 15-44 anos (+9 % na União Europeia, +39% no EUA e +6 % no Japão) do que nos grupos etários de 45 a 65 anos ou nos idosos, cujo incremento foi superior a 100% nas regiões com maior área geográfica (LEVI et al., 2000).

Na América Latina, verificou-se tendência de declínio das taxas de mortalidade por LNH para as faixas etárias de 20 a 39 anos, de 1998 a 2007, no Rio de Janeiro e em Belo Horizonte (Brasil), resultado possivelmente relacionado com os novos protocolos de tratamento para os indivíduos mais jovens, que poderiam ter contribuído para o aumento da sobrevida e consequente estabilização e/ou declínio das taxas de mortalidade (LAÉRCIO LIMA LUZ, 2010).

Na Colômbia, sabe-se que as taxas de mortalidade por LNH tiveram um incremento significativo para o período de 1985-2006 em ambos os sexos: de 1,7% e 0,7% anual para homens e mulheres (PIÑEROS PETERSON MARION et al., 2010).

Segundo o estudo realizado por (PULTE; GONDOS; BRENNER, 2008), utilizando dados do programa SEER, a sobrevida em 5 anos dos pacientes com NHL melhorou entre a década de 1990 e início do século 21, para todas as idades e todos os subtipos histológicos da doença. Para a faixa etária de 15 a 44 anos, aumentou de 39,2% (1990-1992) para 71,1% (2002-2004), sendo o incremento estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ). Ao analisar por sexo, a magnitude desse aumento foi menor entre as mulheres: de 68,7% para 79,3% ( $p < 0,001$ ), considerando o conjunto das faixas etárias.

O Quadro 2 apresenta os principais estudos de tendência de mortalidade por linfomas.



|   |  |                   |                                 |  |
|---|--|-------------------|---------------------------------|--|
|   |  |                   |                                 | <b>LNH</b><br>Norte -0,05 0,38<br>Nordeste 0,69 1,75<br>Centro oeste -2,63 -6,23<br>Sudeste -3,87 -3,75  |
| Brasil<br>Capitais da<br>região<br>Sudeste<br>(1980-2007) | Luz & Mattos<br>2011                   | Maiores de 20anos | Regressão Polinomial<br>LNH     | Tendência da mortalidade:<br>- <b>São Paulo:</b> crescente e não constante na faixa etária de 40-59 anos e 60 ou mais;<br>- <b>Rio de Janeiro:</b> decrescente e não constante na faixa etária de 20-39 anos (1980-07 e 1980-95).Faixa etária de 60 anos e mais: crescente a maior parte do período, porém estável ao final (1980-07)<br>-BH: (20-39 anos): decrescente a maior parte do período, porém estável ao final (1996-07); (60 ou mais): crescente e constante (1980-07) e (1980-95). |
| Colômbia<br>(1985-2008)                                   | (Piñeros, et al 2007)                  | De 0-14 anos      | LH                              | <b>Ambos os sexos</b><br>-44(-65 a -10)<br>APPC: -2.7 (-4.5 A -0.9)  |
|   |  |                   |                                 | <b>Masculino</b><br>-60(-78 a -28)   |
|   |  |                   |                                 | <b>Feminino</b><br>-14 (-68 a 130)   |
| Colômbia<br>(1985-2008)                                   | (Piñeros, et al 2007)                  | De 0-14 anos      | LNH                             | <b>Ambos os sexos</b><br>PC: -37(-48 a -23)<br>APPC -2.2 (-3.0 a -1.4)   |
|   |  |                   |                                 | <b>Masculino</b><br>PC -43(-55 a -27)  |
|   |  |                   |                                 | <b>Feminino</b><br>PC: -23(-45 a 9)  |
| Croácia<br>(1988-2009)                                    | Novak, et al 2012                      | Todas as idades   | APC*<br>HL<br>LNH               | <b>Homens</b><br>-5.6† -7.3 a -3.9<br>1.6† 0.8 a 2.4   |
|   |  |                   |                                 | <b>Mulheres</b><br>-3.7† -6.3 a -1.0<br>1.8† 0.8 a 2.9   |
| EUA<br>(1975-2006)  | Edwards et al.,2009<br>todas as raças. |                   | APC *<br>LNH<br>Todas as idades | <b>Todas as idades</b><br>Homens: AAPC= -3,0<br>Mulheres: AAPC= -3,7   |

|                               |                       |                 |                           | <p><b>Homens:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Todas as raças: -3,0</li> <li>- Brancos: -2,9</li> <li>- Negros: -3,3</li> <li>- Hispânicos: -3,9</li> <li>- Não hispânicos: -2,8</li> </ul> <p><b>Mulheres:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Todas as raças: -3,3</li> <li>- Brancas: 3,3</li> <li>- Negras: -2,4</li> <li>- Hispânicas: -3,3</li> <li>- Não hispânicas: -3,4</li> </ul>  |               |  |                 |  |  |            |                |  |      |  |  |  |     |       |     |      |     |      |      |      |  |  |  |     |  |  |  |     |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------|---------------------------|---|---------------|--|-----------------|--|--|------------|----------------|--|------|--|--|--|-----|-------|-----|------|-----|------|------|------|--|--|--|-----|--|--|--|-----|
| EUA<br>(2000-2010)            | Smith et al., 2013    | 0-15 anos       | APC*                      | <p><b>LNH:</b> APC: -4,8</p> <p><b>LH:</b> APC: -4,2</p>  |               |  |                 |  |  |            |                |  |      |  |  |  |     |       |     |      |     |      |      |      |  |  |  |     |  |  |  |     |
| Estados Unidos<br>(1975-2010) | Howlader et al., 2013 | 0-15 Anos       | APC*                      | <p><b>LNH:</b> -5.0*</p> <p><b>LH :</b> -4.8*</p> <p>*P&lt;0.05</p>   |               |  |                 |  |  |            |                |  |      |  |  |  |     |       |     |      |     |      |      |      |  |  |  |     |  |  |  |     |
| Estados Unidos<br>(2001-2010) | Howlader et al., 2013 | Faixa etária    | APC*                      | <table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: left;"><b>Homens</b></th> <th colspan="2" style="text-align: right;"><b>Mulheres</b></th> </tr> <tr> <th style="width: 25%;"></th> <th style="width: 25%;">20-64 anos</th> <th style="width: 25%;">65 anos e mais</th> <th style="width: 25%;"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mais</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>LNH</td> <td style="text-align: center;">-0.5*</td> <td style="text-align: center;">0,5</td> <td style="text-align: center;">-0.4</td> </tr> <tr> <td>LH:</td> <td style="text-align: center;">-0.5</td> <td style="text-align: center;">1,4:</td> <td style="text-align: center;">-0.2</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">0,1</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">0,1</td> </tr> </tbody> </table> | <b>Homens</b> |  | <b>Mulheres</b> |  |  | 20-64 anos | 65 anos e mais |  | mais |  |  |  | LNH | -0.5* | 0,5 | -0.4 | LH: | -0.5 | 1,4: | -0.2 |  |  |  | 0,1 |  |  |  | 0,1 |
| <b>Homens</b>                 |                       | <b>Mulheres</b> |                           |   |               |  |                 |  |  |            |                |  |      |  |  |  |     |       |     |      |     |      |      |      |  |  |  |     |  |  |  |     |
|                               | 20-64 anos            | 65 anos e mais  |                           |   |               |  |                 |  |  |            |                |  |      |  |  |  |     |       |     |      |     |      |      |      |  |  |  |     |  |  |  |     |
| mais                          |                       |                 |                           |   |               |  |                 |  |  |            |                |  |      |  |  |  |     |       |     |      |     |      |      |      |  |  |  |     |  |  |  |     |
| LNH                           | -0.5*                 | 0,5             | -0.4                      |   |               |  |                 |  |  |            |                |  |      |  |  |  |     |       |     |      |     |      |      |      |  |  |  |     |  |  |  |     |
| LH:                           | -0.5                  | 1,4:            | -0.2                      |   |               |  |                 |  |  |            |                |  |      |  |  |  |     |       |     |      |     |      |      |      |  |  |  |     |  |  |  |     |
|                               |                       |                 | 0,1                       |   |               |  |                 |  |  |            |                |  |      |  |  |  |     |       |     |      |     |      |      |      |  |  |  |     |  |  |  |     |
|                               |                       |                 | 0,1                       |   |               |  |                 |  |  |            |                |  |      |  |  |  |     |       |     |      |     |      |      |      |  |  |  |     |  |  |  |     |
| Espanha<br>(1977-1981)        | Vera et al., 2005     | 0-15 anos.      | Mudança percentual<br>LNH | <p><b>Ambos os sexos</b> -58 (-27 a -76)*</p> <p><b>Homens</b> -63 (-28 a -81)*</p> <p><b>Mulheres</b> -39 (+75 a -78)</p> <p>*Resultado estatisticamente significativo p &lt;0,05 (ajustado pela idade e sexo).</p>  |               |  |                 |  |  |            |                |  |      |  |  |  |     |       |     |      |     |      |      |      |  |  |  |     |  |  |  |     |

| México<br>(1980-2011)                   | Torres et al., 2014 | De 35 a 65 anos.  | APC*<br>LNH                | <p><b>Homens:</b> 1980-1982: 13.5(-16, 30.9); 1982-1985: -1.6(-14.7, 13.5); 1985-1996: 9.2*(8, 10.5); 1996-2011: 0.6*(0, 1.2)</p> <p><b>Mulheres:</b> 1980-1987: 0.9*(0.4, 1.4); 1987-1990 -1.6(-5.0, 1.9); 1990-1999: -0.1(-0.5, 0.3); 1999-2011: -1.3*(-1.5, -1.1)</p> <p>*Mudança percentual anual significativamente diferente de p&lt;0,05</p>  |  |                    |                   |                   |     |     |     |       |      |      |      |       |         |     |     |       |  |             |            |            |     |      |      |       |      |      |      |       |        |        |      |       |
|---|---------------------|-------------------|----------------------------|--|--|--------------------|-------------------|-------------------|-----|-----|-----|-------|------|------|------|-------|---------|-----|-----|-------|--|-------------|------------|------------|-----|------|------|-------|------|------|------|-------|--------|--------|------|-------|
| Mundo e países selecionados (1990-2006) | Saika & Zhang, 2011 |                   | Descrição da tendência LNH | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Padrões similares para homens e mulheres</li> <li>- <b>Rússia:</b> tendência de aumento nos anos mais recentes</li> <li>- <b>Reino Unido:</b> tendência de declínio a partir de 1995</li> <li>- <b>Austrália e EUA:</b> tendência de decréscimo rápido a partir da segunda metade da década de 90</li> </ul>  |  |                    |                   |                   |     |     |     |       |      |      |      |       |         |     |     |       |  |             |            |            |     |      |      |       |      |      |      |       |        |        |      |       |
| Mundo e países selecionados (1965-1998) | Levi et al. 2002.   | Faixa etária      | APC*<br>LNH                | <p><b>Homem</b></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;"><b>15-44 anos:</b></th> <th style="text-align: center;"><b>45-64 anos</b></th> <th style="text-align: center;"><b>65 ou mais</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UE:</td> <td style="text-align: center;">9,1</td> <td style="text-align: center;">8,2</td> <td style="text-align: center;">162,4</td> </tr> <tr> <td>EUA:</td> <td style="text-align: center;">38,5</td> <td style="text-align: center;">12,3</td> <td style="text-align: center;">156,1</td> </tr> <tr> <td>Japão :</td> <td style="text-align: center;">5,9</td> <td style="text-align: center;">2,3</td> <td style="text-align: center;">126,2</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Mulher</b></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">15-44 anos:</th> <th style="text-align: center;">45-64 anos</th> <th style="text-align: center;">65 ou mais</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UE:</td> <td style="text-align: center;">16,7</td> <td style="text-align: center;">88,9</td> <td style="text-align: center;">183,1</td> </tr> <tr> <td>EUA:</td> <td style="text-align: center;">33,3</td> <td style="text-align: center;">46,0</td> <td style="text-align: center;">152,1</td> </tr> <tr> <td>Japão:</td> <td style="text-align: center;">- 15,2</td> <td style="text-align: center;">25,8</td> <td style="text-align: center;">178,5</td> </tr> </tbody> </table> |  | <b>15-44 anos:</b> | <b>45-64 anos</b> | <b>65 ou mais</b> | UE: | 9,1 | 8,2 | 162,4 | EUA: | 38,5 | 12,3 | 156,1 | Japão : | 5,9 | 2,3 | 126,2 |  | 15-44 anos: | 45-64 anos | 65 ou mais | UE: | 16,7 | 88,9 | 183,1 | EUA: | 33,3 | 46,0 | 152,1 | Japão: | - 15,2 | 25,8 | 178,5 |
|   | <b>15-44 anos:</b>  | <b>45-64 anos</b> | <b>65 ou mais</b>          |  |  |                    |                   |                   |     |     |     |       |      |      |      |       |         |     |     |       |  |             |            |            |     |      |      |       |      |      |      |       |        |        |      |       |
| UE:                                     | 9,1                 | 8,2               | 162,4                      |  |  |                    |                   |                   |     |     |     |       |      |      |      |       |         |     |     |       |  |             |            |            |     |      |      |       |      |      |      |       |        |        |      |       |
| EUA:                                    | 38,5                | 12,3              | 156,1                      |  |  |                    |                   |                   |     |     |     |       |      |      |      |       |         |     |     |       |  |             |            |            |     |      |      |       |      |      |      |       |        |        |      |       |
| Japão :                                 | 5,9                 | 2,3               | 126,2                      |  |  |                    |                   |                   |     |     |     |       |      |      |      |       |         |     |     |       |  |             |            |            |     |      |      |       |      |      |      |       |        |        |      |       |
|   | 15-44 anos:         | 45-64 anos        | 65 ou mais                 |  |  |                    |                   |                   |     |     |     |       |      |      |      |       |         |     |     |       |  |             |            |            |     |      |      |       |      |      |      |       |        |        |      |       |
| UE:                                     | 16,7                | 88,9              | 183,1                      |  |  |                    |                   |                   |     |     |     |       |      |      |      |       |         |     |     |       |  |             |            |            |     |      |      |       |      |      |      |       |        |        |      |       |
| EUA:                                    | 33,3                | 46,0              | 152,1                      |  |  |                    |                   |                   |     |     |     |       |      |      |      |       |         |     |     |       |  |             |            |            |     |      |      |       |      |      |      |       |        |        |      |       |
| Japão:                                  | - 15,2              | 25,8              | 178,5                      |  |  |                    |                   |                   |     |     |     |       |      |      |      |       |         |     |     |       |  |             |            |            |     |      |      |       |      |      |      |       |        |        |      |       |

|   |                           |                               |                              |  |
|---|---------------------------|-------------------------------|------------------------------|--|
| Mundial<br>União<br>Europeia<br>EUA e<br>Japão<br>(1992-97;<br>1997-02) | Bosetti et al.,2008       | Faixa etária de 34-65<br>anos | APC*<br>LNH                  | <p><b>Homens:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- União Europeia: 2,2; -11,6</li> <li>- EUA: -0,9; -24,6</li> <li>- Japão: 2,9; -9,8</li> </ul> <p><b>Mulheres:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- União Europeia: 2,4; -11,4</li> <li>- EUA: -0,2; -22,6</li> <li>- Japão: 3,4; -1,6</li> </ul>  |
| Sérvia<br>(1991–2010)   | LLic et al, 2014          | Faixas etárias                | APC*                         | <p><b>LH ambos</b></p> <p>15-44 anos: +0.5 IC (-1.4 a 2.3)<br/> 45-59 anos: -3.2*IC (-5.1 a -1.3)<br/> 60-69 anos: -3.7*IC (-6.1 a -1.2)<br/> 70 ou mais: +1.0 IC (-1.2 a 3.3)</p> <p>*Joinpoint é significativamente diferente de zero, alpha = 0.05.</p>   |
| Sérvia<br>(1991–2010)   | LLic et al, 2014          | Faixas etárias                | APC*                         | <p><b>LNH ambos</b></p> <p>15-44 anos: 0.0 IC (-1.7 a 1.7)<br/> 45-59 anos: +3.0* IC (2.0 a 4.1)<br/> 60-69 anos: +4.1* IC (2.7 a 5.5)<br/> 70 ou mais: +4.9 IC (3.1 a 6.8)</p> <p>*Joinpoint é significativamente diferente de zero, alpha = 0.05.</p>  |
| União<br>Europeia<br>(1990-2002)  | Karim-Kos et al.,<br>2008 | Todas as idades               | Descrição da tendência<br>LH | <p>Sem câmbios para homens e mulheres em Finlândia, Alemanha e Malta.<br/> Sem câmbios para os homens em: França e Suécia<br/> Diminuição para os homens mulheres em Espanha, Polónia e República Checa.<br/> Diminuição para homens e permanece estável para mulheres em Inglaterra<br/> Diminuição para mulheres e permanece estável para os homens em Noruega<br/> Aumenta nas mulheres em Áustria.</p> |

|   |                     |   |  |  |               |                  |                  |    |     |      |     |      |        |       |     |       |      |  |  |                 |                  |                  |    |     |       |     |      |        |       |     |      |          |  |  |
|---|---------------------|---|--|--|---------------|------------------|------------------|----|-----|------|-----|------|--------|-------|-----|-------|------|--|--|-----------------|------------------|------------------|----|-----|-------|-----|------|--------|-------|-----|------|----------|--|--|
| União Europeia                          | Bosetti et al.,2008 | Faixa Etérea de 35 a 64 anos                                      | APC*<br>Modelo long linear<br>LNH                    | <table border="0"> <tr> <td><b>Homens</b></td> <td><b>1997/1992</b></td> <td><b>2002-1997</b></td> </tr> <tr> <td>UE</td> <td>2,2</td> <td>11,6</td> </tr> <tr> <td>EUA</td> <td>-0,9</td> <td>-24,6*</td> </tr> <tr> <td>Japão</td> <td>2,9</td> <td>-9,8*</td> </tr> <tr> <td><br/></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Mulheres</b></td> <td><b>1997/1992</b></td> <td><b>2002-1997</b></td> </tr> <tr> <td>UE</td> <td>2,4</td> <td>11,4*</td> </tr> <tr> <td>EUA</td> <td>-0,2</td> <td>-22,6*</td> </tr> <tr> <td>Japão</td> <td>3,4</td> <td>-1,6</td> </tr> <tr> <td colspan="3">p &lt; 0.05</td> </tr> </table>  | <b>Homens</b> | <b>1997/1992</b> | <b>2002-1997</b> | UE | 2,2 | 11,6 | EUA | -0,9 | -24,6* | Japão | 2,9 | -9,8* | <br> |  |  | <b>Mulheres</b> | <b>1997/1992</b> | <b>2002-1997</b> | UE | 2,4 | 11,4* | EUA | -0,2 | -22,6* | Japão | 3,4 | -1,6 | p < 0.05 |  |  |
| <b>Homens</b>                           | <b>1997/1992</b>    | <b>2002-1997</b>  |  |  |               |                  |                  |    |     |      |     |      |        |       |     |       |      |  |  |                 |                  |                  |    |     |       |     |      |        |       |     |      |          |  |  |
| UE                                      | 2,2                 | 11,6  |  |  |               |                  |                  |    |     |      |     |      |        |       |     |       |      |  |  |                 |                  |                  |    |     |       |     |      |        |       |     |      |          |  |  |
| EUA                                     | -0,9                | -24,6*  |  |  |               |                  |                  |    |     |      |     |      |        |       |     |       |      |  |  |                 |                  |                  |    |     |       |     |      |        |       |     |      |          |  |  |
| Japão                                   | 2,9                 | -9,8*   |  |  |               |                  |                  |    |     |      |     |      |        |       |     |       |      |  |  |                 |                  |                  |    |     |       |     |      |        |       |     |      |          |  |  |
| <br>                                    |                     |   |  |  |               |                  |                  |    |     |      |     |      |        |       |     |       |      |  |  |                 |                  |                  |    |     |       |     |      |        |       |     |      |          |  |  |
| <b>Mulheres</b>                         | <b>1997/1992</b>    | <b>2002-1997</b>  |  |  |               |                  |                  |    |     |      |     |      |        |       |     |       |      |  |  |                 |                  |                  |    |     |       |     |      |        |       |     |      |          |  |  |
| UE                                      | 2,4                 | 11,4*   |  |  |               |                  |                  |    |     |      |     |      |        |       |     |       |      |  |  |                 |                  |                  |    |     |       |     |      |        |       |     |      |          |  |  |
| EUA                                     | -0,2                | -22,6*  |  |  |               |                  |                  |    |     |      |     |      |        |       |     |       |      |  |  |                 |                  |                  |    |     |       |     |      |        |       |     |      |          |  |  |
| Japão                                   | 3,4                 | -1,6  |  |  |               |                  |                  |    |     |      |     |      |        |       |     |       |      |  |  |                 |                  |                  |    |     |       |     |      |        |       |     |      |          |  |  |
| p < 0.05                                |                     |   |  |  |               |                  |                  |    |     |      |     |      |        |       |     |       |      |  |  |                 |                  |                  |    |     |       |     |      |        |       |     |      |          |  |  |
| União Europeia Central e Este de Europa | Bosetti et al.,2009 | Todas as idades<br>De 20 a 44 anos, 45 a 64 anos e 65 a mais anos | Mudança percentual durante o período de estudo<br>LH | <p><b>Homens todas as idades</b><br/>--Francia 2000-2004: Taxa 0.39/100 000<br/>% de Mudança (1992/1982) -42,0% (1992/2002): -23.5%.<br/>- Espanha 2000-2004: Taxa 0.45/100 000<br/>% de Mudança ( 1992/1982): -28.9 e de (1992/2002): -34.8</p> <p><b>Mulheres todas as idades</b><br/>-Francia 2000-2004: Taxa 0.23/100 000<br/>% de Mudança (1992/1982) -46,9% (1992/2002): -11.5%.<br/>-Espanha 2000-2004: Taxa 0.27/100 000<br/>% de Mudança (1992/1982): -24,5 e de (1992/2002): -27,0</p> <p><b>Homens</b><br/><b>De 20 a 44 anos</b><br/>Grécia<br/>% de Mudança (1992/1982): -15,2%, (1992/2002): -17,9%.<br/>Espanha<br/>% de Mudança (1992/1982): -30,1%, (1992/2002): -36,9%.</p> <p><b>De 45 a mais anos</b><br/>Norte e Este de Europa</p> |               |                  |                  |    |     |      |     |      |        |       |     |       |      |  |  |                 |                  |                  |    |     |       |     |      |        |       |     |      |          |  |  |



|                            |                                 |                     |                  |  |
|----------------------------|---------------------------------|---------------------|------------------|--|
|                            |                                 |                     |                  | <p>34,5                      41,30                      (1982-1992)<br/> -4,3                      5,0                      (1992-2002)</p> <p><b>De 35 a 65 anos</b><br/> 28,0                      33,73                      (1982-1992)<br/> -10,6                      -10,21                      (1992-2002)</p> <p><b>De 35 a 65 anos</b><br/> Homens:                      Mulheres:<br/> 1970-1981 APC: -0.23                      1970-1981 : APC -0.13<br/> 1981-1988 APC: 3.98                      1981-1988: APC 4.52<br/> 1988-1996 APC: 0.96*                      1988-1997 : APC 1.02*<br/> 1996-2003 APC: -2.22                      1997-2003 : APC -3.06</p> <p>*Significativamente diferente de 0 p&lt;0.05</p> |
| Europa<br>(1975-2004)<br>- | La Vecchia <i>et al.</i> , 2010 | Todas as idades     | APC*<br>LNH e LH | <p><b>LNH</b><br/> <b>APC (1995/99 - 2000/04):</b><br/> - ambos os sexos: ~ 7%<br/> - até o fim dos anos 90 tendência de aumento<br/> - &gt;10% na faixa etária 35-64 anos</p> <p><b>LH</b><br/> <b>APC (1990/94- 2000/04):</b><br/> <i>Homens: -40%</i><br/> <i>Mulheres: -35%</i><br/> <i>Ambos os sexos: -50%</i></p>   |
| Sur e Este de Europa       | Eleni et al.,2013               | Menores de 15 anos. | APC*<br>Linfomas | Rússia: -4.6 (-16.6, 9.2),<br>Grécia : 8.2 (0.2, 16.9)   |

\* CPA: Annual percentual change

AAPC: Average annual percent change

ECPA: Estimated Annual Percent Change

### 2.3 CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS

A Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID) é a ferramenta de codificação de morbidades, empregada em epidemiologia, gestão de saúde e clínica médica. Ela é usada para monitorar a incidência e prevalência de doenças e outros problemas de saúde, e assim poder fazer comparações dos problemas da saúde entre as populações de diferentes países, uma vez que todos usam a mesma classificação. O código adjudicado para cada doença é baseado na localização anatômica primária das patologias como ferramenta diagnóstica e como padrão internacional para a coleta da informação, processamento, classificação e apresentação de estatísticas (WHO, 2014a). A 9ª revisão (CID-9) está composta por 17 capítulos, sendo que as neoplasias malignas encontram-se no segundo, categorizadas com os códigos 140 a 208. As neoplasias malignas de tecidos linfáticos e hematopoiéticos correspondem aos códigos 200 a 208 (MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD, 2014).

A versão CID-10 está dividida em 22 capítulos. O Capítulo II corresponde às neoplasias, com códigos C00 a C97 para as malignas. Finalmente as neoplasias primárias dos tecidos linfático e hematopoiético estão categorizadas como C81 a C96 (WHO, 2014b). Esta última classificação é utilizada por Ministério de Saúde e pelo Departamento Nacional de Estadísticas (DANE) na Colômbia desde o ano 1997. Para compatibilizar as duas versões (CID-9 e CID-10) utilizou-se o documento publicado pelo sistema de vigilância em saúde pública e saúde ambiental do governo de Canadá “*ICD-9 a ICD-10 Codificação e Referências sobre as Causas de Morte Agrupamento em Alberta*”, que pode ser consultado na página web (ALBERTA HEALTH & WELLNESS, 2006).

### 2.4 QUALIDADE DO CERTIFICADO DE MORTE POR CÂNCER NA COLÔMBIA

Cendales e colaboradores (2011) realizaram um estudo descritivo dos indicadores de mortalidade por câncer na Colômbia, no período de 2002-2006. Os autores sinalizaram que, no contexto a análise da qualidade da certificação, para que uma causa de morte seja válida deve: 1) ser certificada por um médico; 2) ter a informação da idade; e 3) ter uma causa de morte bem definida. Como um mesmo registro pode ter vários problemas relacionados com essa qualidade, optaram por uma descrição hierárquica, apresentando

em primeiro lugar as mortes que não haviam sido certificadas por médico, em seguida aquelas que tendo sido certificadas por médico não tinham informação de idade e, finalmente, entre as certificadas por médico com informação de idade cuja causa de morte era mal definida. Além de apresentarem a distribuição percentual desses indicadores, os autores realizaram análise fatorial de componentes principais para detectar uma possível estrutura de relação subjacente.

Na análise foram avaliadas 150.163 mortes de câncer no país, das quais 91,5% foram corretamente certificadas, enquanto 6,5% corresponderam a mortes por câncer de localização indeterminada (mal definida). A análise desagregada revelou que, em Bogotá, 92% das mortes foram bem certificadas, com uma porcentagem similar à do país, de mortes por câncer mal definido. Dos 32 departamentos colombianos, 10 apresentaram índices de qualidade da certificação de morte inferiores ao desejável. O estudo concluiu que os dados de mortalidade por câncer gerados na Colômbia são válidos e considerados de alta qualidade, e que se encontram dentro dos pontos de corte estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde. Embora a porcentagem de mortes mal definidas seja baixa, o impacto da falta de qualidade poderia afetar a validade do estudo de tendência de mortalidade em alguns Departamentos<sup>1</sup> ((CENDALES; PARDO, 2011) .

## 2.5 ANÁLISE DE TENDÊNCIA

A organização adequada dos dados em forma de série temporal fornece um diagnóstico dinâmico da ocorrência de um evento na população, informando a evolução dos riscos a que as pessoas estão ou estiveram expostas. Esse conhecimento serve para previsões de diversos tipos, para a formulação de hipóteses casuais e para planejamento e avaliação das ações, identificando necessidades e uso dos recursos em saúde (PEREIRA, 2008).

A análise das mudanças no tempo deve ser realizada no caso que o câncer tenha uma carga importante no perfil atual. Mesmo que não esteja entre as primeiras causas de mortalidade, essa análise é importante já que pode subsidiar estratégias de intervenção

---

<sup>1</sup> Segundo a constituição política da Colômbia de 1991, os departamentos são divisões geográficas com uma descentralização administrativa delimitada

nos âmbitos de prevenção primária e tratamento. Caso a população esteja em uma fase prévia à transição epidemiológica, a análise de tendência permite prever um incremento substantivo da carga da doença a curto e médio prazo (PIÑEROS M; MURILLO R; PORRAS A, 2011).

Entre os componentes da análise de tendência do câncer estão os parâmetros de qualidade e cobertura das bases de dados oficiais e, além disso, é preciso definir as listas de agrupamento. Sugere-se que este procedimento seja executado de acordo com o local de residência, a fim de estabelecer relação entre a doença e a prevalência de fatores de risco na população.

Em relação ao agrupamento por faixa etária recomenda-se por quinquênios ou por faixas mais amplas de idade, a fim de identificar os grupos vulneráveis e planificar ações em saúde, a saber: menores de um ano, 1 a 4 anos, 5 a 14 anos, 15 a 49 anos, 50 a 64 anos e 65 e mais anos. A evolução das taxas nesse último grupo é bastante útil para prever a carga da doença das neoplasias, devido ao impacto do envelhecimento sobre a população (PIÑEROS M; MURILLO R; PORRAS A, 2011).

As publicações científicas apresentam dados de mortalidade por diferentes grupos etários. Em artigos selecionados da análise da mortalidade por cânceres hematopoiéticos os grupos específicos de idade publicados foram: menores de 15 anos (COUTO et al., 2010) menores de 20 anos (FERREIRA, 2010); a idade truncada de 35 a 65 anos (CHATENOUD et al., 2014); e adolescentes e adultos jovens de 15 a 24 anos (CURADO et al., 2011b).

Quando se analisam todas as faixas etárias, revelam-se diferentes distribuições sendo a mais próxima as recomendações por parte da “Guia para o análise da situação do câncer” a seguinte: menores de 15 anos, de 15 a 44 anos, de 45 a 59, de 60 a 69 anos e 70 a mais anos (ANDERSSON et al., 2010; BERTUCCIO et al., 2013; ILIC; ILIC, 2014),

Entre as técnicas estatísticas utilizadas para a análise de dados de série temporal está o modelo de regressão, para identificar a associação entre a variável de interesse (variável resposta, também chamada variável dependente) e um ou mais preditores (também chamados variáveis independentes). Pressupõe-se a existência de uma função de regressão que liga a variável resposta aos preditores e procura-se modelar esta função desconhecida por meio de modelos matemáticos simples e de fácil interpretação. Quando a variável independente representa contagem, e as taxas de incidência são muito baixas (doenças raras) a regressão de Poisson é amplamente utilizada no contexto

de estudos biomédicos (ROUQUAYROL M; ALMEIDA FILHO; NAOMAR DE, 2013)

O modelo incorpora as seguintes variáveis independentes de tempo (anos do calendário). Em consequência, o modelo ajustado que resume a relação entre as variáveis é:

$$E \left[ \log \left( \frac{y_i}{x_i} \right) \right] = \beta_0 + \beta_1 \chi_{1i} + \ln(p_i)$$

$$\left[ \frac{y_i}{x_i} \right] = \text{Taxa de mortalidade}$$

$b_0$ : é a constante do intercepto sobre o eixo y

$b_1$ : corresponde ao coeficiente da inclinação

$\ln(p_i)$ : é um termo referente à população que é agregado ao modelo por se estar avaliando taxas em vez de contagem.

A hipótese do modelo é a existência da evolução linear do logaritmo neperiano do valor esperado para as taxas de mortalidade.

Como medida de resumo, se utiliza o APC, calculado mediante a equação de:

$$APC = (e^{b_1} - 1) * 100 \text{ (ZHICHANG .J, 2010).}$$

Este APC testa a hipótese de que a Variação Percentual Anual é igual a zero, o que equivale a testar a hipótese de que a inclinação da reta na equação acima é igual a zero. Tal hipótese é testada, usando-se a distribuição T com o número de graus de liberdade igual ao número de anos calendário menos dois. O erro padrão de  $b$  (isto é  $SEb$ ) é obtido através do ajuste da regressão (KLEINBAUM; KLEIN, 2010).

O modelo segmentado de Poisson (ou modelo de regressão de *Jointpoint*) identifica os pontos (momentos no tempo) em que se produzem mudanças significativas nas taxas de mortalidade e estima as tendências observadas nessas taxas, identificando os diferentes PCA. A escolha do número de segmentos depende do teste de permutação de Monte Carlo, identificando o número de *Joinpoint* (pontos de inflexão) estatisticamente significativos, sendo a hipótese nula igual a zero, ou seja, uma reta sem pontos de inflexão. Portanto, o método realiza a análise de regressões não lineares e, partir de testes de hipóteses, estima os momentos de mudança na tendência, alcançando o melhor ajuste (ZHICHANG .J, 2010).

## 2.6 ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS DA COLÔMBIA E DE BOGOTÁ

Colômbia, oficialmente a República da Colômbia, é uma república unitária localizada na região noroeste da América do Sul, organizada em 32 departamentos e sua capital Bogotá. Essa é administrativamente um distrito e se localiza na região andina, na parte central do país.

O país ocupa o quarto lugar em extensão territorial na América do Sul, (2.129.748 km<sup>2</sup>), com 48.203.405 habitantes, segundo as estimativas para 2015 do Departamento Administrativo Nacional de Estatística (DANE, 2015). É reconhecido com um dos países mais populosos, depois do Brasil e México, com características multiculturais resultado da miscigenação entre europeus, índios e africanos (HERNANDEZ, 2005).

De acordo com o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), a Colômbia está classificada em 91ª colocação no mundo com um IDH de 0,719 pelo relatório de 2012 (PNUD, 2013). No entanto, nem todas as regiões da Colômbia têm o mesmo nível de desenvolvimento, uma vez que Bogotá tem um IDH de 0,90 e Choco de 0,73 (DANE, 2015), sendo a percentagem da população abaixo da linha da pobreza de 13,1% e 64,0% nas duas regiões, respectivamente (MINISTERIO DE PROTECCIÓN SOCIAL, 2013). A área de maior desenvolvimento corresponde à região andina com cidades como Bogotá, Medellín e Cali, constituindo o chamado "Triângulo Dourado" (BARON.J,D, 2010).

Outros indicadores relevantes são a expectativa de vida, que atualmente é de 75,23 anos, a mortalidade infantil que em 2012 era de 19,01 por mil nascidos vivos (DNP, 2014), o analfabetismo no país que alcançou 6,3% em 2011 (DANE, 2012), ano em que o produto interno bruto per capita (PIB) foi de 7.209,20 dólares, 6,6% dos quais investido na área da saúde. As instituições de saúde, em 2012, eram 3.924 públicas, 14.632 privadas e 74 mistas (MINSALUD, 2013). Mais de 99,2% dos colombianos falam espanhol, embora mais de uma centena de línguas ameríndias sejam faladas no país ("happyplanetindex", 2015; MORENO F,F; OTERO.R,J, 2006).



Figura 1. Mapa da República da Colômbia (Google Maps)

## 2.7 PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS DE SAÚDE NA COLÔMBIA

O acesso ao serviço de saúde colombiano é realizado mediante a filiação ao *Sistema General de Seguridad Social en Salud* (SGSSS), concebido como um seguro de saúde de caráter público-privado, articulado pelos eixos temáticos de modulação, financiamento e prestação dos serviços de saúde, regulamentado pela Lei 100 de 1993. O eixo dos moduladores é coordenada pela ação estratégica de quatro órgãos: a) o Ministério de Proteção Social, desenvolvendo políticas e planos para organização do sistema; b) o Conselho Nacional de Seguridad Social em Saúde que define os valores de seguros e benefícios; c) o Conselho Territorial de Seguridad Social em Saúde que assegura a participação social; e d) a Superintendência Nacional de Saúde, realizando inspeção, vigilância e controle do sistema (COLOMBIA. CONGRESO DE LA REPÚBLICA. CONSTITUCIÓN POLÍTICA DE COLOMBIA, 1993; LONDOÑO J; FRENK J, 1997).

O usuário e sua família podem receber atendimento médico mediante sua participação no sistema de saúde que se dá pelo regime contributivo, e pelo regime subsidiado (Figura 1). Nesse contexto, a definição de regime abarca um conjunto de

regras, normas, instituições, atores e interesses, que caracteriza a provisão de políticas sociais (GOUGH; WOOD; BARRIENTOS, 2008).

O regime contributivo é exclusivo para as pessoas que possuem vínculo empregatício ou trabalho como independente, desde que recebam um salário mínimo legal. A afiliação deve ser realizada por Empresas Promotoras de Saúde do Regime Contributivo (EPS-C), que são encarregadas de realizar a arrecadação mensal, efetuada de maneira compartilhada pelo trabalhador e pelo empregador ou, no caso do trabalhador autônomo, esse paga a totalidade. Além disso, a EPS organiza uma rede de atendimento em saúde, conformando as Instituições Prestadoras de Saúde (IPS) que estão catalogadas como hospitais, consultórios, centro de atendimento e laboratórios destinados a prestar a cesta de benefícios(COLOMBIA. CONSEJO NACIONAL DE SEGURIDAD SOCIAL EN SALUD, 1994)

Caso o usuário não tenha condições de pagar, ele poderá se inscrever no SGSSS pelo Regime Subsidiado (RS) que é financiado pelo Regime Contributivo e outras instâncias, como a arrecadação de impostos de álcool, armas e tabaco, além do aporte de entidades destinadas a oferecer serviços de lazer e financiamento para compra de imóveis, intituladas “Caixas de Compensação Familiar”(COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD, 1995)

Os usuários e familiares de ambos os regimes devem realizar um pagamento adicional, segundo sua capacidade de aporte, cada vez que precisam de atendimento, até que entrem na atenção de alto custo, quando não têm mais que pagar tais tarifas. Essa contribuição tem a finalidade de fomentar a participação do usuário na sustentabilidade das EPS e como medida orientada a racionalizar a utilização de serviços do Plano Obrigatório de Saúde (POS). São isentas dessa taxa as pessoas caracterizadas como nível um na classificação socioeconômica, entre elas as vítimas do conflito armado, os indígenas, os indigentes e a população imigrante.(COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD, 1993)

Os contribuintes e beneficiários do SGSSS têm possibilidade de acessar determinados serviços de saúde incluídos em uma cesta básica, dependendo do regime. No caso do regime contributivo, a cesta denomina-se Plano Obrigatório de Saúde para o Regime Contributivo (POS-C) e inclui ações de promoção e de prevenção, medicamentos essenciais e todos os níveis de complexidade na atenção à saúde. Por outro lado, os usuários do Regime Subsidiado com direito ao Plano Obrigatório de Saúde do Regime Subsidiado (POS-S), somente podiam ter acesso aos serviços de baixa

complexidade do Regime Contributivo, situação foi modificada pela resolução 5521 de 2013 (unificação do POS). Até então, caso precisassem dos serviços médicos de média e alta complexidade, esses seriam prestados pelos hospitais públicos, com pagamento compartilhado entre os usuários e o estado. Quando o usuário necessitava de alguma intervenção ou medicamento que não estivesse incluído na cesta de benefícios de saúde, tinha que fazer o pedido ao Comitê Técnico Científico da EPS e, em algumas situações, entrar na justiça, circunstância que demandava esforço e tempo, atrasando o processo de diagnóstico e tratamento.

Por este motivo, desde sua implantação o Sistema tem tido várias reformas, visando a incrementar o número de atividades e intervenções na saúde pela unificação do POS, preconizada desde a década de 1990 (Lei 100 de 1993), sendo hoje uma realidade em decorrência da sentença da Resolução 5521, sendo que sua implementação vem ocorrendo partir de 2014. De igual maneira a da Lei 1388 do 2010 faz isenção do pagamento por tempos de carência<sup>2</sup> para os menores de 18 anos.

No entanto, a organização atual da rede de prestadores de saúde para as pessoas com câncer no país ainda precisa enfrentar um desafio de tipo geográfico. A maior parte da rede está situada nos centro urbana, limitando o acesso e atendimento oportunos para as pessoas que habitam em outras regiões do país. Segundo Gonzáles, a oferta dos serviços oncológicos em Bogotá é proporcionada prioritariamente por entidades privadas (91% com serviços oncológicos habilitados), com IPS que não integram todas as especialidades requeridas pelos pacientes com câncer, sendo a quimioterapia a modalidade de tratamento mais ofertada pelas entidades estudadas (GONZÁLEZ, 2012).

<sup>2</sup> Decreto 806 , de 1998 , artigo 60, definiu como esses períodos mínimos de contribuição ao Sistema Geral de Seguridad Social em Saúde, que podem ser exigidos pelas EPS para acessar a os serviços de alguns alto -costo incluídos no POS . Durante esse período, o indivíduo não tem o direito de ser atendido pela EPS ao qual está afiliado.

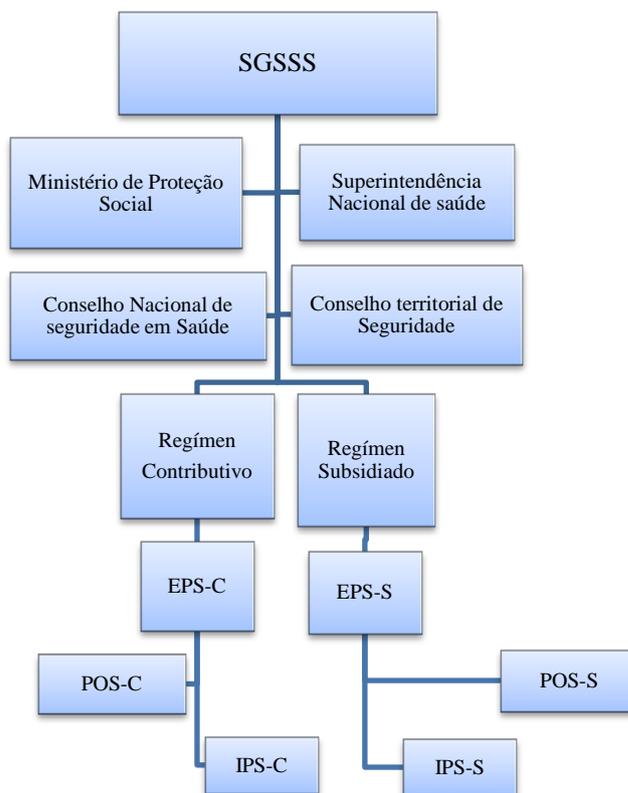


Figura 2. Organização do Sistema General de Seguridade social na Colômbia baseado na lei 1122 de 2007. Autoria própria

### 3 JUSTIFICATIVA

Comparada com outras doenças, a leucemia tem uma incidência relativamente baixa e uma probabilidade de sobrevivência de quase 94% nos países desenvolvidos. Porém o aumento de óbitos nas últimas décadas, a complexidade no tratamento para as diferentes idades e as dificuldades no acesso e aderência ao tratamento, fazem com que a leucemia seja categorizada pelo Ministério da Saúde e Proteção Social da Colômbia como uma doença de preocupação de saúde pública e, portanto, a avaliação de seu comportamento epidemiológico é um tema relevante.

Com relação aos linfomas, a evolução da incidência e da mortalidade em nível mundial mostra grande diversidade, possivelmente atribuível à sua relação com a síndrome da imunodeficiência humana, além das diferenças de socioeconômicas, as quais podem contribuir para a modificação do padrão da doença em diferentes regiões.

Algumas pesquisas realizadas na Colômbia identificaram a tendência da mortalidade por câncer hematopoiético nas crianças, mas não se conhece o comportamento desse conjunto de doenças por grupo etária para a capital do país. Para preencher essa lacuna, o presente trabalho irá analisar as mudanças das taxas de mortalidade para as leucemias e os linfomas, segundo faixa etária, para um período de 27 anos para Bogotá e sua relação com na Colômbia.

Os dados sobre mortalidade são muito importantes, uma vez que são disponíveis mesmo em países onde há poucos dados sobre a incidência de câncer, como é o caso da Colômbia. Nesse contexto, os estudos epidemiológicos baseados em taxas de mortalidade podem ser utilizados como aproximação da morbidade (MINISTERIO DE PROTECCIÓN SOCIAL, UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA, 2010). Assim, o conhecimento do perfil da mortalidade ao longo do tempo é útil para identificar o comportamento da doença no país, servindo de subsídio apropriado para desenhar atividades de avaliação e políticas nacionais de atenção aos indivíduos, assim para dar subsídios de comparação para novas pesquisas sobre efetividade das atuais reformas a lei 100 do Sistema general de Seguridad Social no país.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a tendência da mortalidade por leucemias e linfomas em crianças e adultos residentes na Colômbia e em Bogotá, entre os anos de 1985 e 2012.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever a distribuição proporcional dos óbitos por leucemias e linfomas, segundo sexo e faixa etária na Colômbia, 1985 a 2012.
2. Descrever a distribuição proporcional dos óbitos por leucemias e linfomas segundo sexo e faixa etária em Bogotá, 1985 a 2012.
3. Identificar os períodos nos quais ocorreram mudanças significativas na tendência das taxas de mortalidade por leucemias, segundo sexo e faixa etária, na Colômbia.
4. Identificar os períodos nos quais ocorreram mudanças significativas na tendência das taxas de mortalidade por linfomas, segundo tipo, sexo e faixa etária, em Bogotá.

## 5 SUJEITOS E MÉTODOS

O presente trabalho analisou os dados de mortalidade por neoplasias hematopoiéticas da Colômbia, cuja população é estimada em 47,8 milhões de habitantes, em 2014, e de sua capital, Bogotá, centro financeiro, cultural, administrativo e urbano do país, com 7,2 milhões de habitantes, sendo a quinta cidade mais populosa cidade da América do Sul, por São Paulo, Cidade do México e Nova Iorque .

### 5.1 DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo ecológico descritivo do padrão da mortalidade por câncer hematopoiético, categorizada segundo faixas etárias de 0-14, 15 a 44, 45 a 59, 60 a 69 e maiores de 70 anos, em mulheres, homens e ambos os sexos, no período de 1985 a 2012, residentes da Colômbia e na Bogotá.

As informações dos óbitos os dados populacionais foram provenientes da página web do Departamento Nacional de Estadística (DANE), órgão nacional responsável consolidação validação das estatísticas vitais no território .

### 5.2 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Foram considerados como óbitos por neoplasia hematopoiética aqueles classificados de acordo a nona (CID-9) e a décima revisão da CID (CID-10). São eles:

Quadro 3. Classificação das neoplasias hematopoiéticas de acordo com a CID-9 (1985-1997) e a CID-10 (1998-2012)

| <b>Categoria</b>                       | <b>CID-9</b>                 | <b>CID-10</b> |
|--|------------------------------|---------------|
| Leucemia                               | 204.0-208.9                  | C91.0-C95.9   |
| Leucemia linfoide                      | 204.0-204.9                  | C91.0-C91.9   |
| Leucemia mieloide                      | 205.0-205.9                  | C92.0-C92.9   |
| Leucemia SOE (sem outra especificação) | 208.0-208.9                  | C95.0-C95.9   |
| Linfomas e tumores Não Hodgkin         | 200.0-200.8 e<br>202.0-202.9 | C82.0-C85.9   |
| Linfoma de Hodgkin                     | 201.0-201.9                  | C81.0-C81.9   |

Foram calculadas as taxas brutas de mortalidade, as taxas específicas por faixa etária e sexo, assim como as taxas de mortalidade ajustadas pela população mundial, segundo (SEGI et al., 1960). Essas análises se realizaram com os casos descritos de mortalidade por neoplasias hematopoiéticas em nível nacional e, especificamente, para a capital, Bogotá.

### 5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Em primeiro lugar foi realizada a análise da distribuição de frequências por tipo de câncer e faixa etária avaliando As diferenças entre os sexos com o teste Qui-quadrado de Pearson com nível de significância de 0,05. Depois, os modelos de tendência e variação percentual anual (APC) foram estimados por regressão de Poisson, com o objetivo de verificar mudanças significativas no comportamento das taxas de mortalidade ao longo dos anos:  $APC = e^{(b_t - 1)} * 100$ , sendo considerado como variável dependente o logaritmo da taxa de mortalidade específica e o ano calendário como variável independente. A escolha do melhor modelo foi realizada por método de permutação monte carlo, levando-se em consideração valor de  $p < 0,05$ .

Para a análise estatística foram utilizados os programas SPSS for Windows versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos) e *Joinpoint*, versão 4.1.1.3 (*Estatística Research and Applications Branch, National Cancer Institute, Estados Unidos*).

### 5.4 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi realizado na série de registros anuais de 1985 a 2012, de acesso irrestrito, obtidos em formato eletrônico na página web (<http://www.dane.gov.co/index.php/es/servicios-al-ciudadano>) do Departamento Nacional de Estadísticas (DANE), após solicitação e confirmação por e-mail, do acesso de modo gratuito e sem intermediários. Nessa página, encontra-se toda a informação dos serviços providos pela organização, assim como os telefones e correio eletrônico por meio do qual pode-se entrar em contato com a instituição.

As bases de dados do DANE não contém informações de identificação pessoal, tais como nome ou número de identidade, portanto não se teve acesso a dados pessoais dos indivíduos registrados nos bancos de dado da entidade. Desse modo, o estudo é

considerado como uma pesquisa sem risco, nos termos da Resolução 1993 008430 do Ministério de Proteção Social da Colômbia.

A estruturação e o planejamento do estudo seguiram as regras previstas pela Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa. Ele foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da ENSP (Parecer N 06/2014), segundo os critérios para as pesquisas com domínio público.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 LEUCEMIAS

Na Colômbia, houve um predomínio de óbitos por leucemias em indivíduos do sexo masculino (19.349) em relação ao feminino (16.772), com uma razão 1,2:1. A informação da idade não estava discriminada em 0,64% dos registros dos óbitos. Entre as neoplasias, as leucemias foram causa de morte mais frequente na faixa de 0 a 14 anos (21,5%), sendo o grupo feminino de 5 a 9 anos o mais afetado (33,9%).

Quando foi analisado o comportamento segundo os tipos de leucemia nas diferentes faixas etárias, no grupo de 0 a 14 anos, a Leucemia Linfóide (LL) contribuiu com a maior percentual de casos (59,5%) (Tabela 1). A distribuição por quinquênios nos menores de 15 anos revelou que 37% dos óbitos por LL ocorreram na faixa etária de 5 e 9 anos. Por sua vez, quando se analisou a distribuição etária da Leucemia Mieloide (LM), os óbitos mais frequentes foram entre aqueles entre 10 e 14 anos (36,7%). Já entre os casos de 0 a 4 anos a Leucemia SOE (sem outra especificação) contribuiu com 42,0% dos casos.

Bogotá foi a localidade no país que apresentou a maior proporção de óbitos por leucemias (53,2%), com uma razão de sexo de 1,1:1. Também foi observado que 19,9% dos óbitos por leucemias ocorreram nas idades de 0 a 14 anos, sendo neste grupo que a LL predominou com a ocorrência de 66,4% dos óbitos (Tabela 2).

Quando se analisou os óbitos segundo as tipo de leucemia em Bogotá no grupo de 0 a 14 anos os resultados foram similares aos encontrados na Colômbia, predomínio da LL nas crianças de 5 a 9 anos (36,9%), e a LM foi mais frequente entre aqueles de 0 a 4 anos (37,4%)

Na Colômbia, as taxas de mortalidade por leucemia, padronizadas por idade, no período de 1985 a 2012, variaram de 3,67 a 3,81 óbitos por 100.000 no sexo masculino, e de 3,04 para 3,28 por 100.000 habitantes no sexo feminino. Para a idade de 0 a 14 anos, as taxas apresentaram um padrão de diminuição durante o período de estudo, sendo a APC= -0,9% (IC95%: -1,3 a -0,5) (Tabela 3). Nos meninos a menor taxa ocorreu no ano de 2012, com 1,8 óbitos por 100.000, enquanto para as meninas foram nos anos 2007 e 2010, com taxas de 1,61 e 1,68 por 100.000, respectivamente (Gráfico 1).

Em relação às faixas de 15-44 e 45-59 anos, houve flutuações no comportamento para homens e mulheres, obtendo-se um decréscimo não significativo de APC = 0,1% para ambos os sexos, com intervalo de confiança a 95% de -0,4 a 0,2% e de -0,4 e 0,3%, respectivamente (Apêndice A). A análise da tendência da taxa de mortalidade, para a faixa etária de 60 a 69 anos, revelou um aumento estatisticamente significativo para os homens com APC = 1,0% (IC95%: 0,4-1,5). Finalmente, se constatou um aumento significativo na taxa de mortalidade para os maiores de 70 anos, mais acentuado para as mulheres (APC = 2,2%; IC95%: 1,7 e 2,8) (Gráfico 2).

Em relação a Bogotá, observou-se uma diminuição das taxas padronizadas de mortalidade para leucemias 9,0 para 7,04 por 100.000 homens e de 6,46 para 4,98 por 100.000 mulheres. Quanto à distribuição etária, as crianças de 0 a 14 anos mostraram uma redução significativa nas taxas de mortalidade, sendo maior para aquelas do sexo feminino (APC= -2,3%; IC95%: -3,2 a -1,4) (Gráfico 1).

De forma similar homens e mulheres de 15 a 44 anos apresentaram durante o período de estudo, uma queda estatisticamente significativa nas taxas mortalidade, sendo maior para os homens (APC= -1,7%; IC95%: -2,2 a -1,2) atingindo uma das menores taxas reportadas desde o ano 2010, sendo para o ano 2012: 3,85 e 2,98 por 100 000 habitantes, para homens e mulheres respectivamente (Apêndice B).

Na faixa etária de 45 a 59 anos, também se revelou uma variação percentual anual média negativa, estatisticamente significativa para ambos os sexos, sendo maior para o sexo masculino APC= -2,1% (IC95%: -3 a -1,1). As menores taxas reportadas para o ano 2012 foram de 5,81 e 6,02 por 100.000 habitantes, para homens e mulheres respectivamente. Quanto à mortalidade para a faixa etária entre 60 a 69 anos, os intervalos de confiança mostraram diminuição estatisticamente significativa apenas para as mulheres APC = -1,5% (IC95%: -2,7 a -0,3) (Tabela 4). As mulheres maiores de 70 anos também apresentaram também uma tendência com significância estadística, mas de crescimento com APC = 1,3% (IC95%: 0,4 a 2,2) (Gráfico 2).

### 6.1.1 LEUCEMIA LINFOIDE

As taxas ajustada de mortalidade para leucemia linfóide na Colômbia, para o sexo masculino, apresentaram uma tendência de crescimento com significância estatística (APC=1,0%; IC95%: 0,6-1,4), com magnitude variando de 1,31 para 1,6 por 100.000 homens entre 1985 e 2012, enquanto para o sexo feminino o CPA foi de 1,4% (IC95%: 1,0-1,8) (Apêndice E), e a taxa padronizada de mortalidade variou de 1,01 para 1,38 por 100.000 mulheres. As taxas de mortalidade específicas por idade, no país, revelaram tendência estável para os menores de 15 anos nos dois sexos, e aumento para as faixas etárias entre 15 e 44 anos e entre 45 a 59 anos, sendo a variação estatisticamente significativa para as mulheres: APC= 2,1% (IC95%:1,6 - 2,7), na primeira e APC= 2,0% (IC95%: 0,5 - 3,4) na segunda faixa etária (Tabela 5).

De maneira similar, a variação percentual anual foi positiva para os grupos etários de 60 a 69 e de 70 ou mais anos, sendo estatisticamente significativa para os homens APC= 1,1% (IC95%: 0,3 a 2,0 e mulheres APC= 2,0% (IC95%: 1,0 a 3,0) desse último grupo: (Gráfico 3).

Em Bogotá, o comportamento das taxas específicas por idade foram decrescentes e estatisticamente significativos para os homens nas faixas de 0-14, 15-44 e 45-59 anos, apresentando maior magnitude para aqueles de 45 a 59 anos (APC= 2,2%; IC95%: -3,6 a 0,7) e para os menores de 14 anos (APC=1,3%; IC95% -2,3 a -0,3) (Tabela 6 e Apêndice B). Por sua vez, para as mulheres a tendência foi decrescente para as pessoas menores de 14 anos, APC= -1,4% (IC95%: -2,5 a -0,2), e para os outros grupos etários se observou estabilidade (Tabela 6).

### 6.1.2 LEUCEMIA MIELOIDE

Na Colômbia, foi observado um aumento percentual anual das taxas padronizadas de óbito por LM no sexo masculino de 2,6% (IC95%: 2,0 a 3,2) .sendo que as taxas variaram de 0,85 para 1,53 por 100.000 habitantes, nos anos de 1985 e 2002, respectivamente (Apêndice D). Já no sexo feminino o incremento anual foi de 2,1% (IC95%: 1,5 a 1,7), enquanto as taxas aumentaram de 0,72 para 1,31 por 100.000 mulheres de 1985 a 2012, respectivamente. Com relação á tendência por faixa etária as pessoas com idade de 70 ou mais anos, foi observado um considerável aumento nas

taxas de óbito específicas para ambos os sexos: APC = 4,1% (IC95%: 3,3 a 4,9) em homens e APC = 4,0% (IC95%: 2,3 a 4,9) em mulheres (Gráfico 7).

De forma similar, em Bogotá também se evidenciou um comportamento estável das taxas padronizadas com uma APC = 0,5% (IC95%: -0,4 a 1,5), com suas taxas variando de 2,91 para 3,1 óbitos por 100.000 homens. Nas mulheres se observou de maneira similar uma variação de (APC 0,5%; IC95%: -0,6 a 1,3). Em relação à tendência da mortalidade por faixa etária, verificou-se um comportamento flutuante para ambos os sexos, portanto com uma variação estatisticamente não significativa durante o período de estudo, salvo para os maiores de 70 anos, cujo crescimento foi estatisticamente significativo para homens (APC = 2,2%; IC95%: 0,7 a 3,7) e mulheres (APC = 3,1%; IC95%: 1,7 a 4,4) (Tabela.8).

Tabela 1. Distribuição por grupo etário dos óbitos por os diferentes tipos de leucemia segundo sexo, Colômbia, 1985 a 2012.

| Faixa Etária                   | Total |       | Masculino |       | Feminino |       | Valor de p* |
|--------------------------------|-------|-------|-----------|-------|----------|-------|-------------|
|                                | N     | %     | n         | %     | n        | %     |             |
| <b>Leucemia linfóide</b>       |       |       |           |       |          |       | <0,001      |
| 0-14 anos                      | 4591  | 31,6  | 2524      | 31,7  | 2067     | 31,4  |             |
| 15-44 anos                     | 4839  | 33,3  | 2806      | 35,3  | 2033     | 30,9  |             |
| 45 e 69 anos                   | 2691  | 18,5  | 1335      | 16,8  | 1356     | 20,6  |             |
| 70 ou mais anos                | 2408  | 16,6  | 1289      | 16,2  | 1119     | 17,0  |             |
| Total                          | 14529 | 100,0 | 7954      | 100,0 | 6575     | 100,0 |             |
| <b>Leucemia mielóide</b>       |       |       |           |       |          |       | 0,025       |
| 0-14 anos                      | 1445  | 11,8  | 787       | 12,1  | 658      | 11,4  |             |
| 15-44 anos                     | 4002  | 32,6  | 2181      | 33,4  | 1821     | 31,6  |             |
| 45 e 69 anos                   | 3967  | 32,3  | 2049      | 31,4  | 1918     | 33,2  |             |
| 70 ou mais anos                | 2877  | 23,4  | 1505      | 23,1  | 1372     | 23,8  |             |
| Total                          | 12291 | 100,0 | 6522      | 100,0 | 5769     | 100,0 |             |
| <b>Leucemia não específica</b> |       |       |           |       |          |       | 0,023       |
| 0-14 anos                      | 1645  | 18,7  | 858       | 18,7  | 787      | 18,8  |             |
| 15-44 anos                     | 2669  | 30,4  | 1457      | 31,7  | 1212     | 28,9  |             |
| 45 e 69 anos                   | 2343  | 26,7  | 1191      | 25,9  | 1152     | 27,4  |             |
| 70 ou mais anos                | 2131  | 24,3  | 1085      | 23,6  | 1046     | 24,9  |             |
| Total                          | 8788  | 100,0 | 4591      | 100,0 | 4197     | 100,0 |             |

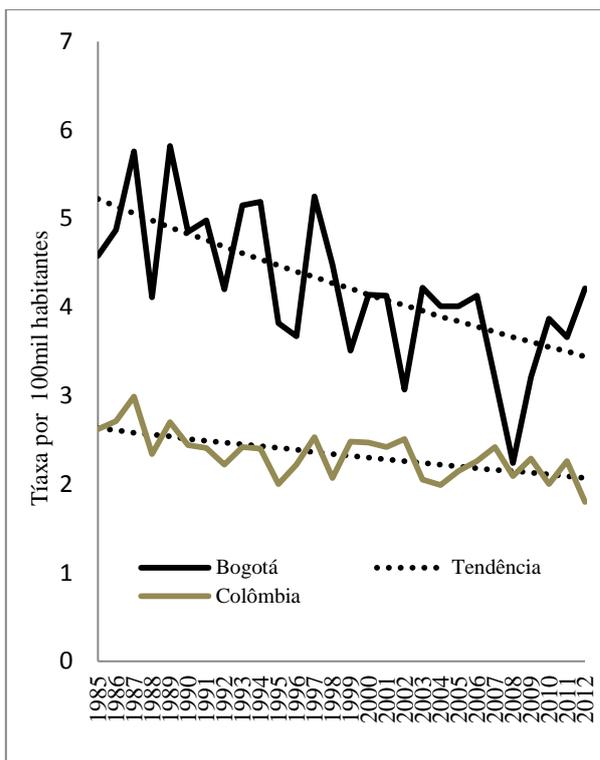
\* Qui-quadrado de Pearson para relação entre faixa etária e sexo

Tabela 2. Distribuição por grupo etário dos óbitos por os diferentes tipos de leucemia segundo sexo em Bogotá de 1985 a 2012

| <b>Faixa Etária</b>            | <b>Masculino</b> |          | <b>Feminino</b> |          | <b>Total</b> |          | <b>Valor de p*</b> |
|--------------------------------|------------------|----------|-----------------|----------|--------------|----------|--------------------|
|                                | <b>n</b>         | <b>%</b> | <b>n</b>        | <b>%</b> | <b>N</b>     | <b>%</b> |                    |
| <b>Leucemia linfóide</b>       |                  |          |                 |          |              |          | 0,035              |
| 0-14 anos                      | 711              | 29,0     | 595             | 29,9     | 1306         | 29,4     |                    |
| 15-44 anos                     | 943              | 38,4     | 684             | 34,4     | 1627         | 36,6     |                    |
| 45-69 anos                     | 433              | 17,7     | 406             | 20,4     | 839          | 18,9     |                    |
| 70 ou mais anos                | 368              | 15       | 303             | 15,2     | 671          | 15,1     |                    |
| Total                          | 2455             | 100      | 1988            | 100      | 4443         | 100      |                    |
| <b>Leucemia mielóide</b>       |                  |          |                 |          |              |          | 0,369              |
| 0-14 anos                      | 218              | 10,3     | 198             | 10,3     | 416          | 10,3     |                    |
| 15-44 anos                     | 717              | 33,9     | 612             | 31,7     | 1329         | 32,9     |                    |
| 45-69                          | 679              | 32,1     | 671             | 34,8     | 1350         | 33,4     |                    |
| 70 ou mais anos                | 499              | 23,6     | 450             | 23,3     | 949          | 23,5     |                    |
| Total                          | 2113             | 100      | 1931            | 100      | 4044         | 100      |                    |
| <b>Leucemia não específica</b> |                  |          |                 |          |              |          | 0,029              |
| 0-14 anos                      | 118              | 17,8     | 113             | 16,8     | 231          | 17,29    |                    |
| 15-44 anos                     | 229              | 34,5     | 191             | 28,4     | 420          | 31,44    |                    |
| 45-69 anos                     | 178              | 26,8     | 186             | 27,7     | 364          | 27,25    |                    |
| 70 ou mais anos                | 138              | 20,8     | 183             | 27,2     | 321          | 24,03    |                    |
| Total                          | 663              | 100      | 673             | 100      | 1336         | 100      |                    |

\* Qui-quadrado de Pearson para relação entre faixa etária e sexo

Homens



Mulheres

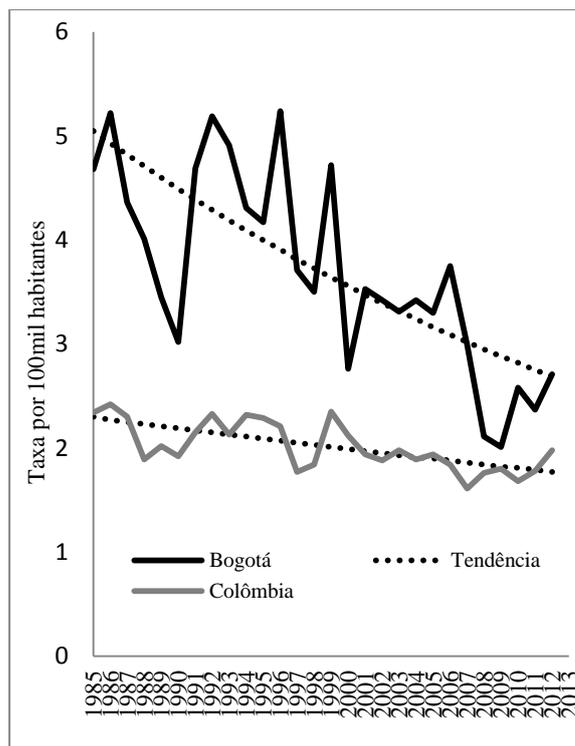


Gráfico 1. Tendência das taxas de mortalidade por leucemia em homens e mulheres de 0 a 14 anos na Colômbia e em Bogotá, 1985-2012

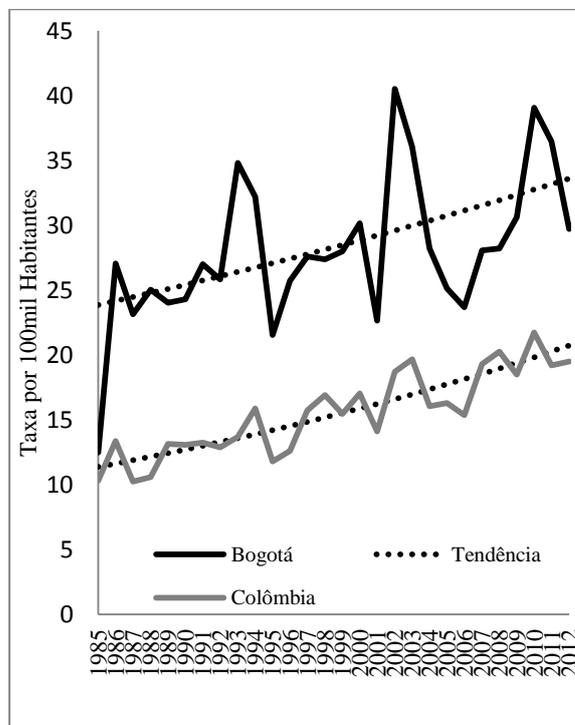
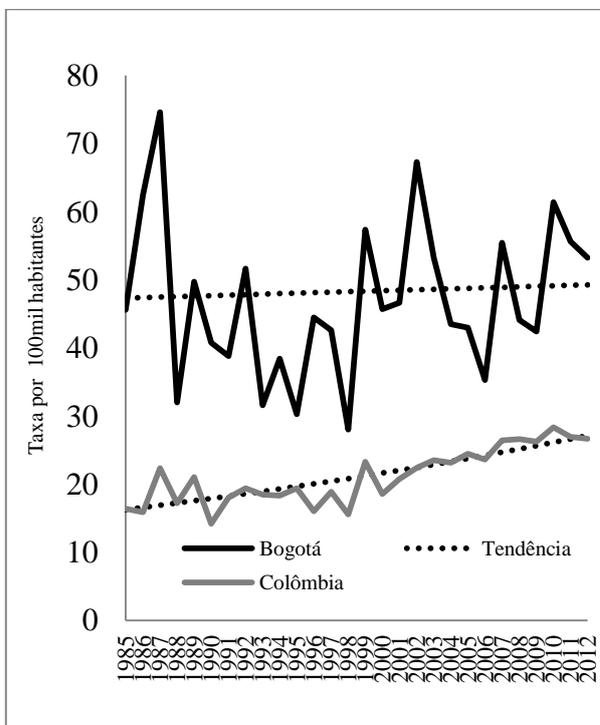
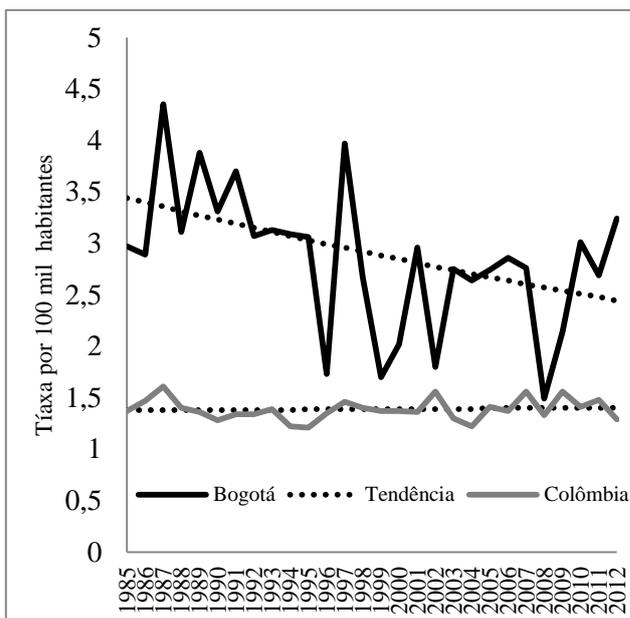


Gráfico 2. Tendência das taxas de mortalidade por leucemia em homens e mulheres com 70 ou mais anos na Colômbia e em Bogotá, 1985-2012.

Homens



Mulheres

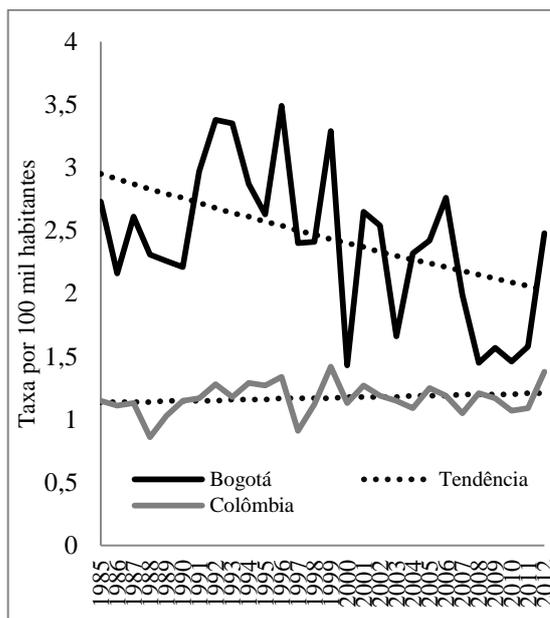


Gráfico 3. Tendência das taxas de mortalidade por leucemia linfóide em homens e mulheres de 0 a 14 anos na Colômbia em Bogotá, 1985-2012

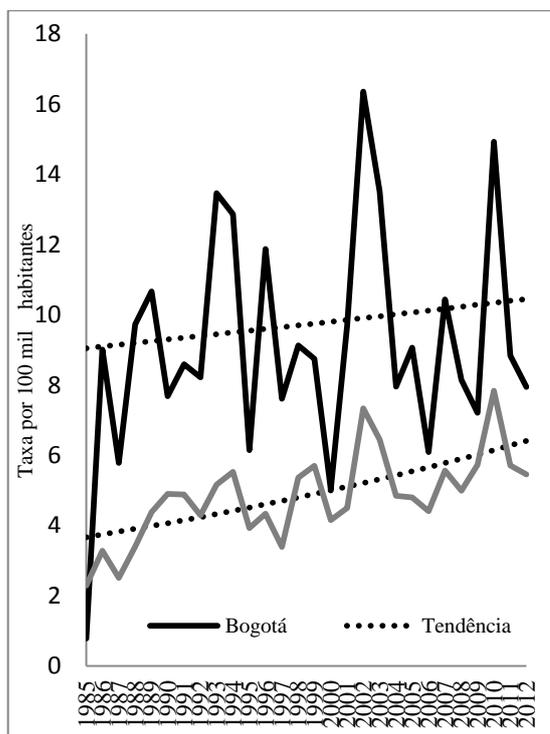
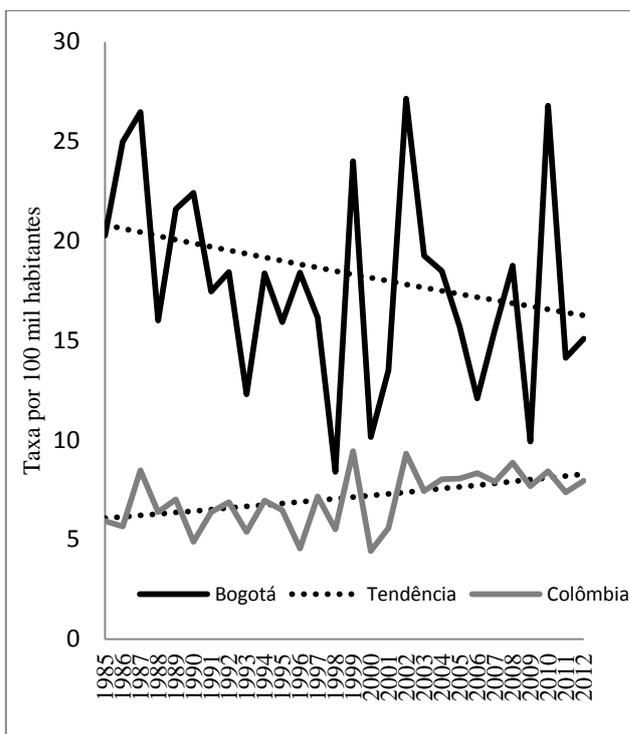
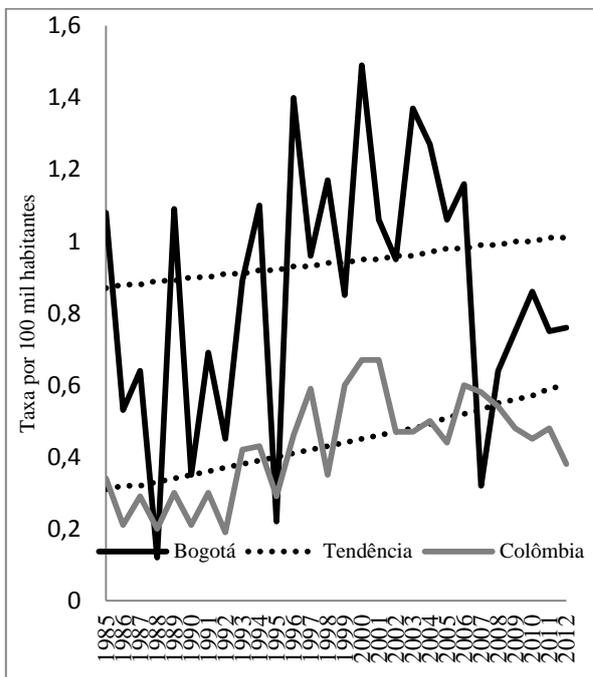


Gráfico 4. Tendência das taxas de mortalidade por leucemia Linfoide em homens e mulheres com 70 a mais anos na Colômbia e em Bogotá, 1985-2012

## Homens



## Mulheres

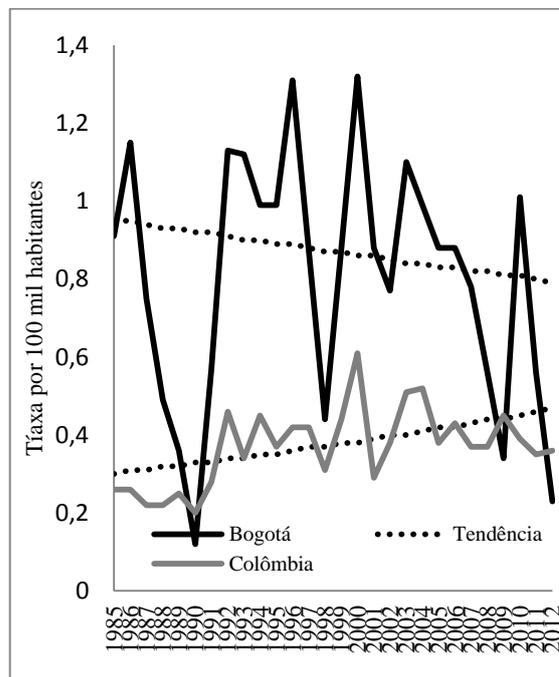


Gráfico 4. Tendência das taxas de mortalidade por leucemia mieloide em homens e mulheres de 0 a 14 anos na Colômbia e em Bogotá, 1985-2012.

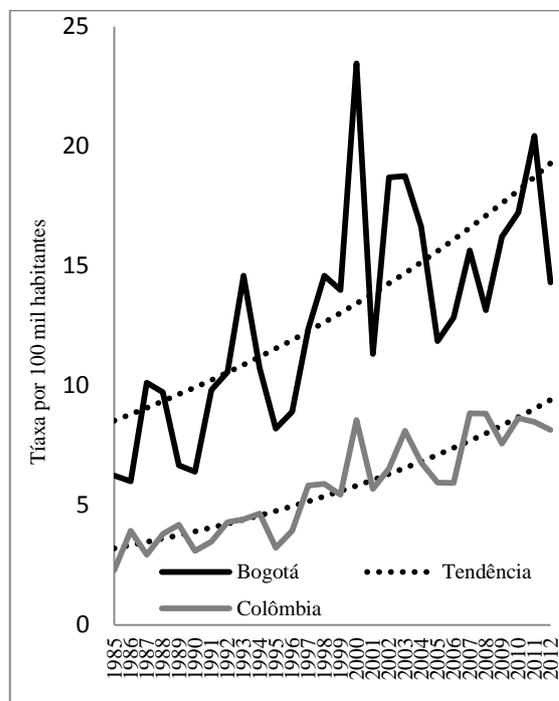
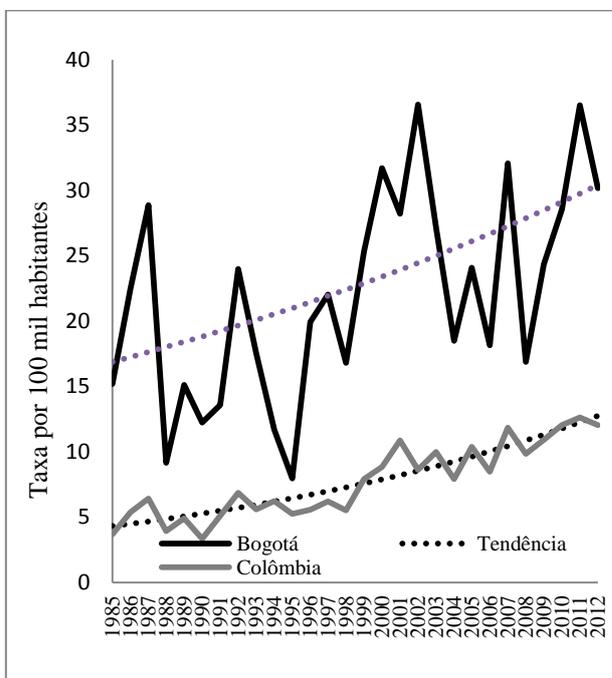


Gráfico 5. Tendência das taxas de mortalidade por leucemia mielóide em homens e mulheres com 70 anos ou mais na Colômbia e em Bogotá, 1985-2012.

Tabela 3. Variação percentual anual e respectivos intervalos de confiança á 95%, segundo faixa etária para leucemia em Colômbia 1985-2012.

| Colômbia         | Período     | APC   | IC95% |      |
|------------------|-------------|-------|-------|------|
| <b>Masculino</b> |             |       |       |      |
| 0-14             | 1985-2012   | -0.9* | -1.3  | -0.5 |
| 15-44            | 1985 - 2012 | 0     | -0.4  | 0.4  |
| 45-59            | 1985 - 2012 | -0.2  | -0.7  | 0.2  |
| 60-69            | 1985 - 2012 | 1.0*  | 0.4   | 1.5  |
| 70 ou mais anos  | 1985 - 2012 | 1.9*  | 1.4   | 2.4  |
| <b>Feminino</b>  |             |       |       |      |
| 0-14             | 1985-2012   | -1.0* | -1.4  | -0.6 |
| 15-44            | 1985 - 2012 | -0.2  | -0.6  | -0.2 |
| 45-59            | 1985 - 2012 | 0.1   | -0.4  | 0.6  |
| 60-69            | 1985 - 2012 | 0.6   | -0.1  | 1.2  |
| 70 ou mais anos  | 1985 - 2012 | 2.3*  | 1.7   | 2.8  |

\* p<0,05

Tabela 4. Variação percentual anual e respectivos intervalos de confiança á 95%, segundo faixa etária para leucemia em Bogotá 1985-2012.

| Bogotá           | Período     | APC   | IC95% |      |
|------------------|-------------|-------|-------|------|
| <b>Masculino</b> |             |       |       |      |
| 0-14             | 1985-2012   | -1.5* | -2.2  | -0.8 |
| 15-44            | 1985 - 2012 | -1.7* | -2.2  | -1.2 |
| 45-59            | 1985 - 2012 | -2.1* | -3    | -1.1 |
| 60-69            | 1985 - 2012 | -0.7  | -1.9  | 0.6  |
| 70 ou mais anos  | 1985 - 2012 | 0.2   | -1    | 1.3  |
| <b>Feminino</b>  |             |       |       |      |
| 0-14             | 1985-2012   | -2.3* | -3.2  | -1.4 |
| 15-44            | 1985 - 2012 | -1.3* | -1.9  | -0.7 |
| 45-59            | 1985 - 2012 | -1.1* | -2    | -0.1 |
| 60-69            | 1985 - 2012 | -1,5* | -2,7  | -0,3 |
| 70 ou mais anos  | 1985 - 2012 | 1,3*  | 0,4   | 2,2  |

\* p<0,05

Tabela 5. Variação percentual anual e respectivos intervalos de Confiança á 95%, segundo faixa etária para Leucemia Linfoide na Colômbia 1985-2012

| Colômbia         | Período     | APC  | IC95% |     |
|------------------|-------------|------|-------|-----|
| <b>Masculino</b> |             |      |       |     |
| 0-14             | 1985-2012   | 0,1  | -0,3  | 0,4 |
| 15-44            | 1985 - 2012 | 1,7* | 1,2   | 2,3 |
| 45-59            | 1985 - 2012 | 1,0* | 0,2   | 1,9 |
| 60-69            | 1985 - 2012 | 1,0  | -0,2  | 2,2 |
| 70 ou mais anos  | 1985 - 2012 | 1,1* | 0,3   | 2,0 |
| <b>Feminino</b>  |             |      |       |     |
| 0-14             | 1985-2012   | 0,2  | -0,3  | 0,7 |
| 15-44            | 1985 - 2012 | 2,1* | 1,6   | 2,7 |
| 45-59            | 1985 - 2012 | 2,0* | 0,5   | 3,4 |
| 60-69            | 1985 - 2012 | 1,0  | -0,0  | 2,1 |
| 70 ou mais anos  | 1985 - 2012 | 2,0* | 1,0   | 3,0 |

\* p<0,05

Tabela 6. Variação percentual anual e respectivos intervalos de confiança á 95%, segundo faixa etária para Leucemia linfóide em Bogotá 1985-2012

| Bogotá           | Período     | APC   | IC95% |      |
|------------------|-------------|-------|-------|------|
| <b>Masculino</b> |             |       |       |      |
| 0-14             | 1985-2012   | -1,3* | -2,3  | -0,3 |
| 15-44            | 1985 - 2012 | -0,6* | -1,3  | 0,1  |
| 45-59            | 1985 - 2012 | -2,2* | -3,6  | -0,7 |
| 60-69            | 1985 - 2012 | -1,7  | 3,4   | 0,1  |
| 70 ou mais anos  | 1985 - 2012 | -0,9  | -2,2  | 0,4  |
| <b>Feminino</b>  |             |       |       |      |
| 0-14             | 1985-2012   | -1,4* | -2,5  | -0,2 |
| 15-44            | 1985 - 2012 | 0,0   | -1,1  | 1,0  |
| 45-59            | 1985 - 2012 | 0,6   | -1,4  | 2,6  |
| 60-69            | 1985 - 2012 | -1,2  | -3,1  | 0,7  |
| 70 ou mais anos  | 1985 - 2012 | 0,7   | -1,0  | 2,3  |

\* p<0,05

Tabela 7 Variação percentual anual e respectivos intervalos de confiança a 95%, segundo faixa etária para Leucemia mielóide em Colômbia 1985-2012.

| Colômbia        | Período     | APC  | IC95% |     |
|-----------------|-------------|------|-------|-----|
| Masculino       |             |      |       |     |
| 0-14            | 1985-2012   | 2,7* | 1,2   | 4,1 |
| 15-44           | 1985 - 2012 | 1,5* | 0,6   | 2,4 |
| 45-59           | 1985 - 2012 | 1,1* | 0,2   | 2   |
| 60-69           | 1985 - 2012 | 3,8* | 2,8   | 4,7 |
| 70 ou mais anos | 1985 - 2012 | 4,1* | 3,3   | 4,9 |
| Feminino        |             |      |       |     |
| 0-14            | 1985-2012   | 1,6* | 0,6   | 2,9 |
| 15-44           | 1985 - 2012 | 1,1* | 0,3   | 2   |
| 45-59           | 1985 - 2012 | 1,5* | 0,8   | 2,3 |
| 60-69           | 1985 - 2012 | 2,3* | 1,3   | 3,4 |
| 70 ou mais anos | 1985 - 2012 | 4,0* | 3,2   | 4,9 |

\* p<0,05

Tabela 8. Variação percentual anual e respectivos intervalos de confiança á 95%, segundo faixa etária para Leucemia mielóide na Bogotá 1985-2012

| Bogotá          | Período     | APC  | IC95% |      |
|-----------------|-------------|------|-------|------|
| Masculino       |             |      |       |      |
| 0-14            | 1985-2012   | 0,6  | -1,5  | 2,7  |
| 15-44           | 1985 - 2012 | -0,7 | -1,8  | 0,4  |
| 45-59           | 1985 - 2012 | -1,2 | -2,6  | 0,1  |
| 60-69           | 1985 - 2012 | 0,6  | -1,2  | 2,5  |
| 70 ou mais anos | 1985 - 2012 | 2,2* | 0,7   | 3,7  |
| Feminino        |             |      |       |      |
| 0-14            | 1985-2012   | -0,7 | -2,7  | 1,3  |
| 15-44           | 1985 - 2012 | -0,9 | -2,2  | 0,4  |
| 45-59           | 1985 - 2012 | -0,2 | -1,6  | -1,1 |
| 60-69           | 1985 - 2012 | 0,5  | -1,1  | 2,2  |
| 70 ou mais anos | 1985 - 2012 | 3,1* | 1,7   | 4,4  |

\* p<0,05

## 6.2 LINFOMA DE HODGKIN

Na Colômbia, ocorreram 3932 óbitos para LH, no período de 1985 a 2012, sendo que 0,7% não tinham informação de idade. A razão homem/mulher foi de 1:1,6. A faixa etária de 0 a 14 anos mostrou a menor proporção entre todos os cânceres hematopoiéticos (2,8%) (Tabela 13). O quinquênio com maior número de casos foi o de 10 a 14 anos, representando 52,8% dos casos para ambos os sexos, sendo maior para o sexo masculino

Em Bogotá, ocorreram 962 óbitos, dos quais 0,2% não apresentavam a informação da idade. Quando comparados com os demais departamentos, Bogotá apresentou a maior proporção dos óbitos por LH: 24,5% (Tabela. 14). Entre as pessoas menores de 15 anos, o óbito por LH foi mais frequente naquelas com idade compreendida entre 10 e 14 anos (57,8%), acentuando-se esta proporção para os homens

As taxas ajustadas de mortalidade por LH, no país, apresentaram um comportamento diferenciado entre os dois sexos, identificando-se uma queda estatisticamente significativa para os homens (APC = -1,7; IC95%: -2,6 a -0,8), no período de 1985 a 2012. Ao analisar por faixa etária, a variação percentual média anual, verificou-se uma tendência de decréscimo para os homens em quase todas as faixas etárias de maior magnitude para os menores de 15 anos (APC = -3,9%; IC95%: -5,8 a -2,1), com exceção dos maiores de 70 anos, em que se observou um padrão de estabilidade (APC = 0,1%; IC95%: -1,7 a 1,9). Para o sexo feminino, observou-se um comportamento constante para a faixa de 0 a 14 anos, e de variação positiva e estatisticamente significativa para as pessoas maiores de 70 anos (APC= 2,2%; IC95%: 0,3 a 4,1) (Tabela 15).

Em Bogotá, a mudança percentual média anual de mortalidade específica para LH apresentou uma tendência decrescente, estatisticamente significativa somente nos menores de 14 anos do sexo masculino (APC= -3,7%; IC95%: -6,1 a -1,2) (Tabela 12).

Por fim, as análises das taxas de mortalidade por sexo evidenciam um comportamento oscilante, identificando-se uma queda com significância estatística nas pessoas menores de 14 anos, tanto no país quanto na capital (Gráfico 7).

### 6.3 LINFOMA NÃO HODGKIN

O número de óbitos por LNH na Colômbia, durante o período de estudo, foi de 18625, sendo que 0,3% sem informação de idade. Houve predomínio do sexo masculino, em uma proporção de 1,3:1 (Tabela 13). Na faixa etária de 0 a 14 anos, observou-se uma maior proporção dos casos naqueles entre 5-9 anos (39,0%)

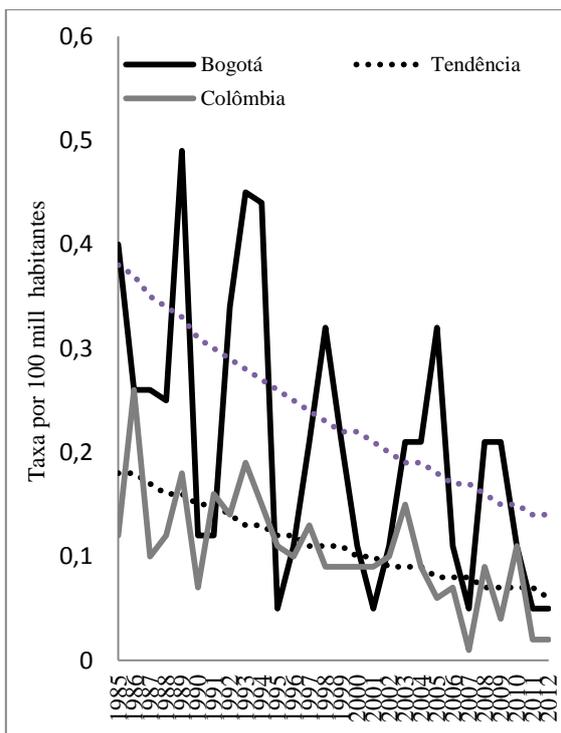
Em Bogotá, ocorreram 5688 óbitos por LNH, representando 30,5% do total de óbitos por esta causa no país, sendo a percentagem de óbitos sem informação de idade de 0,05% e a relação masculino/feminino de 1,2:1 (Tabela 14) As pessoas de 0 a 14 anos evidenciaram o menor número de óbitos, destacando-se dentro deste grupo a idade de 5 a 9 (3,8%) com predomínio para os homens.

A variação histórica das taxas ajustadas de mortalidade para LNH Colômbia foi de 2,11 para 2,77 por 100.000 homens (APC = -1,0%; IC95%: -2,6 a -1,3) e de 1,34 a 1,85 por 100.000 mulheres (APC = 1,5%; IC95%: 1,1 a 1,8) (Apêndice H e I)

Na Colômbia, observou-se uma tendência decrescente e estatisticamente significativa na mortalidade por LNH no grupo etário de 0-14 anos em ambos os sexos, sendo mais acentuada para o sexo masculino (APC = -3,1%; IC95%: -3,9 a -3,2). Por outro lado, para os maiores de 70 anos, a tendência foi de crescimento estatisticamente significativo para ambos os sexos (Tabela 17).

Na capital, observou-se uma variação negativa importante nas taxas específicas por grupo etário, sendo mais acentuado nos menores de 15 anos APC = -3,9% (IC95%: -4,7 a -1,0 para os homens e um APC = -3,9% (IC95%: -6,0 a -1,7 para as mulheres (gráfico 8). No entanto, ao se analisar os indivíduos com mais de 70 anos o comportamento foi de estabilidade para o homens (APC = 0,6%; IC95%: -0,1 a 1,4) e para as mulheres (APC = 1,7% IC95%: 0,6 a 2,8) (Tabela 18 gráfico 9).

Homens



Mulheres

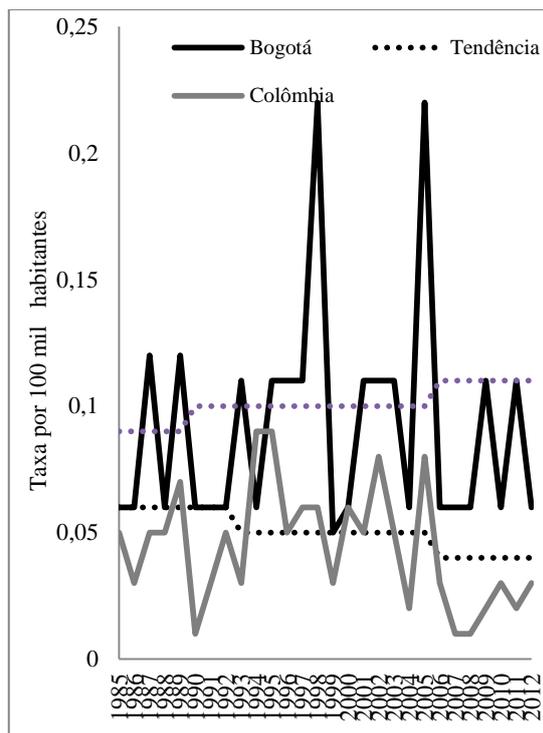


Gráfico 6. Tendência das taxas de mortalidade por linfoma de Hodgkin em homens e mulheres de 0 a 14 anos na Colômbia e em Bogotá, 1985-2012

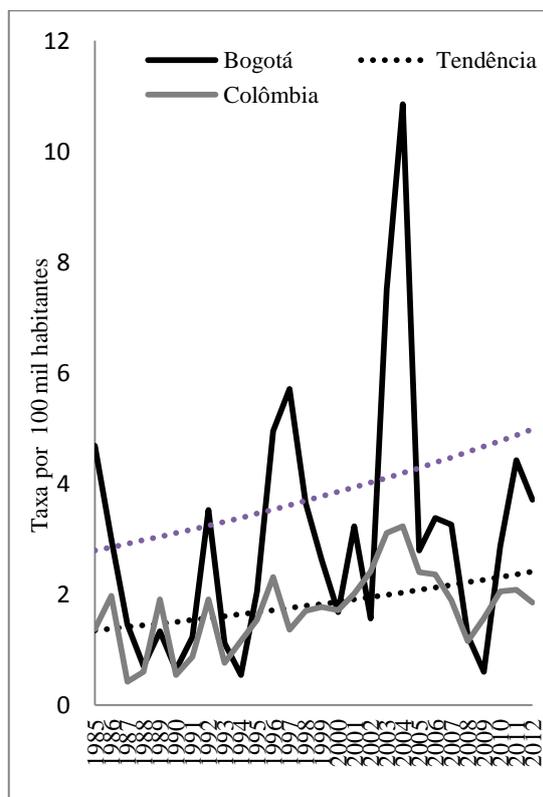
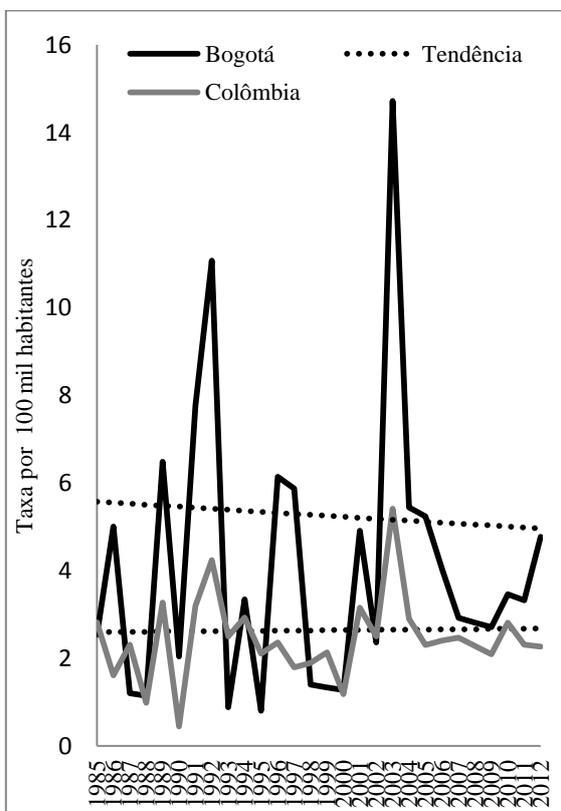


Gráfico 7. Tendência das taxas de mortalidade por linfoma de Hodgkin em homens e mulheres de 70 ou mais anos na Colômbia e em Bogotá, 1985-2012

Homens

Mulheres

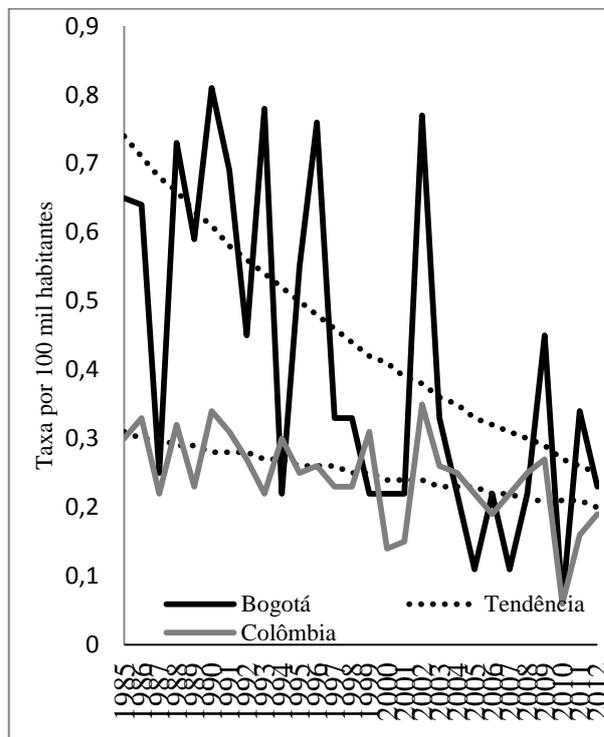
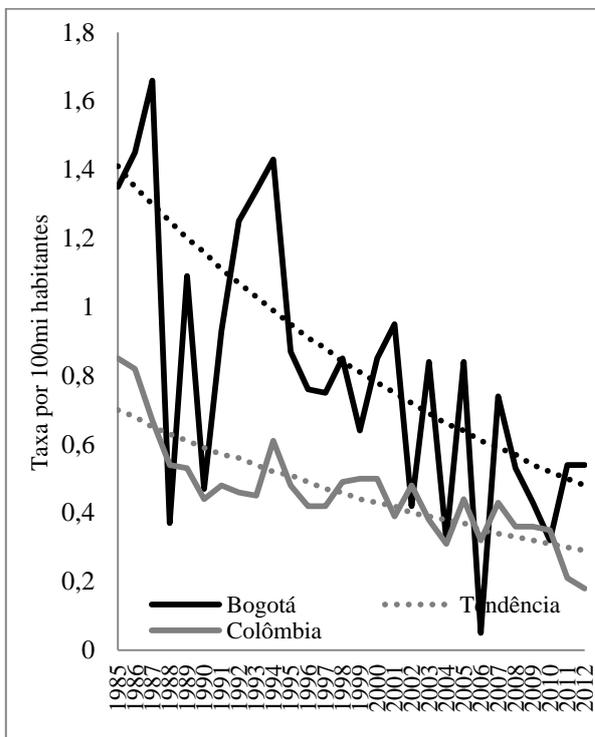


Gráfico 8. Tendência das taxas de mortalidade por linfoma não Hodgkin em homens e mulheres de 0 a 14 anos na Colômbia e em Bogotá, 1985-2012.

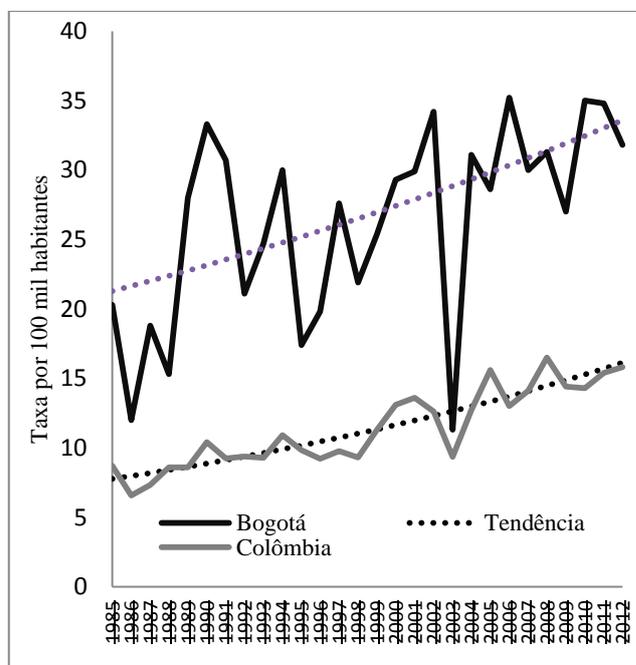
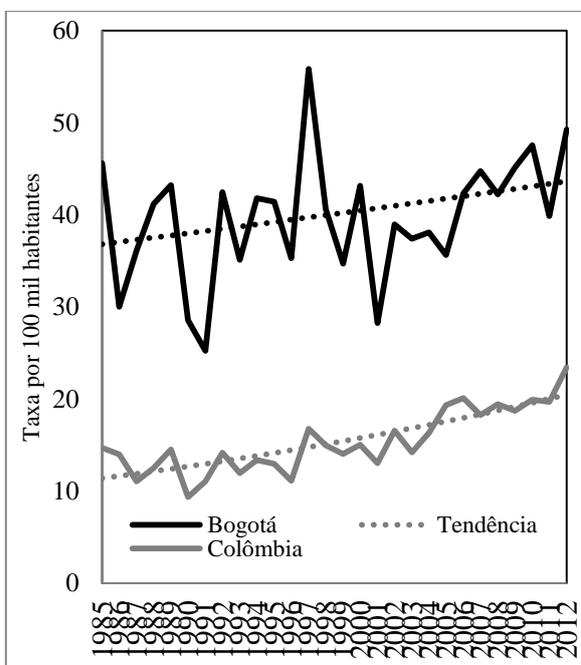


Gráfico 9. Tendência das taxas de mortalidade por linfoma não Hodgkin em homens e mulheres de 70 ou mais anos na Colômbia e em Bogotá, 1985-2012

Tabela 9. Distribuição por grupo etário dos óbitos para os diferentes tipos de linfomas segundo sexo em Colômbia de 1985 a 2012

| Faixa Etária        | Masculino |      | Feminino |      | Valor de p |
|---------------------|-----------|------|----------|------|------------|
|                     | n         | %    | n        | %    |            |
| Linfoma de Hodgkin  |           |      |          |      |            |
| 0-14 anos           | 189       | 7,9  | 76       | 5,0  | <0,01      |
| 15-44 anos          | 858       | 36,1 | 461      | 30,2 |            |
| 45-59 anos          | 493       | 15   | 299      | 19,6 |            |
| 60-69 anos          | 395       | 16,6 | 287      | 18,8 |            |
| 70 ou mais anos     | 444       | 18,7 | 401      | 26,3 |            |
| Total               | 2379      | 100  | 1524     | 100  |            |
| Linfoma não Hodgkin |           |      |          |      |            |
| 0-14 anos           | 827       | 7,8  | 429      | 5,4  | <0,01      |
| 15-44 anos          | 2432      | 22,9 | 1390     | 17,5 |            |
| 45-59 anos          | 2329      | 21,9 | 1656     | 20,8 |            |
| 60-69 anos          | 2145      | 20,2 | 1796     | 22,6 |            |
| 70 ou mais anos     | 2885      | 27,2 | 2675     | 33,7 |            |
| Total               | 10618     | 100  | 7946     | 100  |            |

\* Qui-quadrado de Pearson para relação entre faixa etária e sexo

Tabela 10. Distribuição por grupo etário dos óbitos por os diferentes tipos de Linfomas segundo sexo em Bogotá de 1985 a 2012

| Faixa Etária        | Masculino |      | Feminino |      | Valor de P |
|---------------------|-----------|------|----------|------|------------|
|                     | n         | %    | n        | %    |            |
| Linfoma Hodgkin     |           |      |          |      |            |
| 0-14 anos           | 49        | 8,8  | 15       | 3,7  | <0,01      |
| 15-44 anos          | 224       | 40,1 | 123      | 30,7 |            |
| 45-59 anos          | 112       | 20   | 93       | 23,2 |            |
| 60-69 anos          | 88        | 15,7 | 68       | 17   |            |
| 70 ou mais anos     | 86        | 15,4 | 102      | 25,4 |            |
| Total               | 559       | 100  | 401      | 100  |            |
| Linfoma não Hodgkin |           |      |          |      |            |
| 0-14 anos           | 199       | 6,4  | 100      | 3,9  | <0,01      |
| 15-44 anos          | 725       | 23,4 | 419      | 16,2 |            |
| 45-59 anos          | 670       | 21,6 | 542      | 21   |            |
| 60-69 anos          | 647       | 20,9 | 627      | 24,3 |            |
| 70 ou mais anos     | 860       | 27,7 | 896      | 34,7 |            |
| Total               | 3101      | 100  | 2584     | 100  |            |

\* Qui-quadrado de Pearson para relação entre faixa etária e sexo

Tabela 11. Variação percentual anual e respectivos intervalos de confiança 95%, segundo faixa etária para linfoma de Hodgkin em Colômbia 1985-2012

| Colômbia         | Período     | APC   | IC95% |      |
|------------------|-------------|-------|-------|------|
| <b>Masculino</b> |             |       |       |      |
| 0-14             | 1985-2012   | -3,9* | -5,8  | -2,1 |
| 15-44            | 1985 - 2012 | -2,3* | -3,0  | -1,5 |
| 45-59            | 1985 - 2012 | -2,4* | -4,1  | -0,6 |
| 60-69            | 1985 - 2012 | -1,6* | -2,8  | -0,5 |
| 70 ou mais anos  | 1985 - 2012 | 0,1   | -1,7  | 1,9  |
| <b>Feminino</b>  |             |       |       |      |
| 0-14             | 1985-2012   | -1,6  | -4,2  | 1,0  |
| 15-44            | 1985 - 2012 | -1,1  | -2,6  | 0,4  |
| 45-59            | 1985 - 2012 | -1,5  | -3,3  | 0,3  |
| 60-69            | 1985 - 2012 | -0,8  | -2,7  | 1,2  |
| 70 ou mais anos  | 1985 - 2012 | 2,2*  | 0,3   | 4,1  |

\*  $p < 0,05$

Tabela 12. Variação percentual anual e respectivos intervalos de confiança a 95%, segundo faixa etária para linfoma de Hodgkin em Bogotá 1985-2012

| Bogotá           | Período     | APC   | IC95% |      |
|------------------|-------------|-------|-------|------|
| <b>Masculino</b> |             |       |       |      |
| 0-14             | 1985-2012   | -3,7* | -6,1  | -1,2 |
| 15-44            | 1985 - 2012 | -4,1  | -6,1  | -2,0 |
| 45-59            | 1985 - 2012 | -2,5  | -5,2  | 0,3  |
| 60-69            | 1985 - 2012 | -2,0  | -4,6  | 0,6  |
| 70 ou mais anos  | 1985 - 2012 | -0,4  | -3,8  | 3,1  |
| <b>Feminino</b>  |             |       |       |      |
| 0-14             | 1985-2012   | 0,7   | -1,7  | 3,1  |
| 15-44            | 1985 - 2012 | -1,9  | -4,2  | 0,3  |
| 45-59            | 1985 - 2012 | -3,0  | -6,4  | 0,6  |
| 60-69            | 1985 - 2012 | 1,6   | -2,5  | 6,0  |
| 70 ou mais anos  | 1985 - 2012 | 2,2   | -1,0  | 5,6  |

\*  $p < 0,05$

Tabela 13. Variação percentual anual e respectivos intervalos de confiança a 95%, segundo faixa etária para linfoma não Hodgkin em Colômbia 1985-2012.

| Colômbia        | Período     | APC   | IC95% |      |
|-----------------|-------------|-------|-------|------|
| Masculino       |             |       |       |      |
| 0-14            | 1985-2012   | -3,1* | -3,9  | -3,2 |
| 15-44           | 1985 - 2012 | 0,2   | -0,4  | 0,7  |
| 45-59           | 1985 - 2012 | 0,6*  | 0,1   | 1,2  |
| 60-69           | 1985 - 2012 | 1,4*  | 0,8   | 1,9  |
| 70 ou mais anos | 1985 - 2012 | 2,2*  | 1,6   | 2,8  |
| Feminino        |             |       |       |      |
| 0-14            | 1985-2012   | -1,5* | -2,6  | -0,4 |
| 15-44           | 1985 - 2012 | 1,0*  | 0,3   | 1,8  |
| 45-59           | 1985 - 2012 | 0,4*  | -0,3  | 1,1  |
| 60-69           | 1985 - 2012 | 1,8*  | 1,3   | 2,4  |
| 70 ou mais anos | 1985-2012   | 2,8*  | 2,2   | 3,3  |

\* p<0,05

Tabela 14. Variação percentual anual e respectivos intervalos de confiança a 95%, segundo faixa etária para linfoma não Hodgkin em Bogotá 1985-2012.

| Bogotá    | Período     | APC   | IC95% |      |
|-----------|-------------|-------|-------|------|
| Masculino |             |       |       |      |
| 0-14      | 1985-2012   | -3,9* | -5,5  | -2,2 |
| 15-44     | 1985 - 2012 | -1,4* | -2,7  | -0,1 |
| 45-59     | 1985 - 2012 | -1,3* | -2,2  | -0,4 |
| 60-69     | 1985 - 2012 | -1,4* | -2,3  | -0,4 |
| 70-Mas    | 1985 - 2012 | 0,6   | -0,1  | 1,4  |
| Feminino  |             |       |       |      |
| 0-14      | 1985-2012   | -3,9  | -6,1  | -1,6 |
| 15-44     | 1985 - 2012 | -0,4  | -1,8  | 1,0  |
| 45-59     | 1985 - 2012 | -2,2  | -3,4  | -4,0 |
| 60-69     | 1985 - 2012 | -0,7  | -1,6  | 0,3  |
| 70-Mas    | 1985 - 2012 | 1,7*  | 0,6   | 2,8  |

\* p<0,05

## 7 DISCUSSÃO

Estudos populacionais de mortalidade, especialmente quando dados de incidência não estão disponíveis, permitem avaliar a evolução de eventos relacionados à saúde das populações, possibilitando identificar modificações ocorridas e fornecendo elementos que auxiliam no desenho de intervenções que visam promover a saúde. A análise da evolução temporal das taxas de mortalidade por câncer hematopoiético, por sexo e idade em Bogotá e na Colômbia, regiões objeto deste estudo, constituíram-se em um importante instrumento de avaliação do esforço empreendido no país para controle da doença, assim como das possíveis desigualdades existentes na saúde das populações (FARIA J, 2010; VANDA I, 2011).

Uma revisão sistemática realizada por Levi e colaboradores (LEVI et al., 2000) que investigou o comportamento da leucemia ao longo dos anos na Europa, concluiu que a mortalidade tem apresentado uma tendência de declínio, desde a década de 1960 na população adulta de até 60 anos, e que esta queda foi mais evidente nas crianças do que em adultos. Na faixa de 60-69 anos, o decréscimo da mortalidade ocorreu a partir dos anos 1970. Esta situação há sido atribuída à adoção e ao aprimoramento dos protocolos de tratamento, que impactaram no aumento da sobrevivência nas últimas décadas (SEIBEL, 2008).

Segundo os achados do presente estudo, as taxas de mortalidade para leucemias padronizadas por idade na Colômbia no ano 2012 (3,73 e 3,43 por 100.000 pessoas para homens e mulheres) são menores quando comparadas com Estados Unidos (5,4 por 100.000 homens e 3,3 por 100.000 mulheres), mas similares em comparação com alguns países latino-americanos como Brasil, com 3,6 e 2,71 por 100.000 habitantes, e Venezuela, com 3,4 e 2,7 por 100.000 habitantes, para homens e mulheres, respectivamente (FERLAY J et al., 2013; INCA, 2013). As taxas padronizadas de Bogotá (6,62 e 5,28 por 100 000 habitantes para homens e mulheres respectivamente) foram maiores que as encontradas no Rio de Janeiro (3,92 e 2,7 por 100 000 habitantes), São Paulo (3,72 e 2,7 por 100 000) e Brasília (4,59 e 2,3 por 100 000 habitantes), mas similares às das cidades de Tabasco, Puebla, Distrito Federal, Baja California Sur, Nayarit, Yucatan, Michoacan, Tlaxcala, Jalisco e Colima em México, cujas taxas são maiores de 3,5 óbitos por 100.000 habitantes (“Câncer na Criança e no Adolescente no Brasil”, 2007; TIRADO LL; MOHAR A, 2007).

Quando foram analisadas as taxas mortalidade específicas por idade para as leucemias, foram observados diversos padrões. No grupo de 0-14 anos, a Colômbia revelou uma tendência declinante estatisticamente significativa APC: -0,9\* IC 95% (-1,3<sup>a</sup>-0,5) e APC -1,5\* IC 95% (-2,2 a -0,8) para homens e mulheres respectivamente confirmando os achados de um estudo prévio (PIÑEROS; GAMBOA; SUÁREZ, 2011), e pode ser decorrente do padrão desfavorável encontrado para leucemia Mieloide dado a maior proporção de eventos adversos relacionados com a terapia (SILVA; ZANDONADE; ZOUAIN-FIGUEIREDO, 2014; SLATS et al., 2005). Visando a fazer uma aproximação com os artigos selecionados a queda foi menor em comparação com Estados Unidos, observando-se um decréscimo anual de -4,85% e -2,91%, para homens e mulheres durante o período de 1980-2009) assim como para outros países: Espanha (-3,64 e -3,15%, 1971-2005), França (-5,30% e -5,14%, 1978-2006) e Japão (-4,8% e -4,5%, 1970-2006) (BOSETTI et al., 2007; YANG et al., 2008)

O decréscimo observado em Bogotá (APC= -1,5% e -2,3% para homens e mulheres respectivamente) pode ser em parte atribuído à redução estatisticamente significativa observada para as leucemias linfóides nos menores de 14 anos y segundo os artigos revisados foi similar para as mulheres ao registrado em Rio de Janeiro (-1,98% em homens e -2,37% em mulheres), mas de magnitude inferior em relação com São Paulo (-1,85% a -1,62%), no período 1980-2002 (RIBEIRO; LOPES; DE CAMARGO, 2007). e com cidade de Madrid, Espanha, devido a que apresentou uma queda de -4,6% em homens e -2,4 % em mulheres, no período de 1977 a 2001, sendo no sexo masculino com significância estatística (VERA LÓPEZ et al., 2005) .

As elevadas magnitudes da tendência da mortalidade por leucemia podem ser resultado do aumento real da incidência da doença, situação que não pode ser avaliada com exatidão com um estudo de mortalidade. O registro de base populacional de câncer está em processo de construção, de acordo com a Resolução 4496 de 2012, do Ministério de Salude da Colômbia. Quando considerado os dados provenientes do Registro de Câncer de Base Populacional de Cali, a taxa de incidência anual média para os menores de 15 anos foi de 63,6 casos por milhão, no período de 1999 a 2003 (BRAVO LE et al., 2009), similar à registrada na Cidade de México (60,2 por milhão de pessoas-ano, 1996-2002) (FAJARDO-GUTIÉRREZ et al., 2007), porém inferior às observadas nas cidades de São Paulo (47,50 por milhão da população menores 15

anos) (DE CAMARGO et al., 2010) e Shanghai, na China (48 por milhão, 2002-2005 ) (BAO et al., 2009). Entretanto foram maiores que a registrada nos EUA (41,9 por milhão, 1992-2004) (LINABERY; ROSS, 2008) e no sul de Europa (38,2 por milhão de pessoas-ano 1978-1997) (COEBERGH et al., 2006).

Para a população geral de Bogotá, o informe do Instituto Nacional de Saúde da cidade estimou uma taxa incidência para leucemia de 8,2 por 100.000 habitantes, superior à registrada em Cali (7,4 por 100.000 habitantes) no período de 2002-2006 (PARDO C; CEDALES R, 2010).

Uma hipótese que deve ser discutida, dada a discreta diminuição na mortalidade infantil por leucemia em Bogotá, refere-se aos problemas decorrentes da falta de infra-estrutura médica adequada e das barreiras na atenção que impedem uma aderência adequada na terapia, produzindo como resultado a progressão da doença (VERA LÓPEZ et al., 2005). Um estudo realizado por Suárez e colaboradores concluiu que o risco de recaída da doença ou morte para as crianças no país foi quase quatro vezes maior no grupo de pacientes que abandonou o tratamento (HR: 3,90; IC95%: 2,27- 6,77) (SUÁREZ et al., 2011).

Na Espanha, o avanço observado na sobrevida em cinco anos para leucemia (de 70 para 75%) foi atribuído às melhorias nas medidas terapêuticas com utilização de agentes quimioterápicos, técnicas de irradiação, técnicas cirúrgicas e transplantes de medula óssea (VERA LÓPEZ et al., 2005).

Embora o tratamento oncológico seja gratuito na Argentina, a sobrevida para leucemia é inferior quando comparada com diversos registros internacionais, e uma explicação seria o fato de que quatro em cada dez pacientes pediátricos necessitam migrar para efetuar seu tratamento nos principais hospitais pediátricos do país (ABRIATA, 2010).

Situação similar ocorre em Bogotá que abriga a maior parte de centros de atenção oncológica, embora 91% deles sejam de caráter privado, o que dificulta o acesso a população proveniente de regimes subsidiado e vinculado, pois estes teriam que disputar uma vaga para ter acesso de saúde nos hospitais no Estado (GONZÁLEZ, 2012). Segundo estimativas do Observatório Nacional de Câncer da Colômbia sobre afiliação para o ano 2011, a maioria dos usuários pertencia ao regime subsidiado (51,1%). Em 2007, uma parcela de 14,7% estava no regime vinculado, entre elas as pessoas desabrigadas, desmobilizados, moradores de rua, populações indígenas, crianças abandonadas (ICBF) e mães solteiras. A mesma entidade revelou que para o

ano 2013, 27 entidades de saúde tinham desabastecimento de 4 medicamentos essenciais no tratamento para a leucemia, revelando uma vez mais as dificuldades para adesão à terapia adequada (MINSALUD, 2013).

Um estudo revelou que, em 2005, dos 3.391 pacientes provenientes de várias regiões, tratados no Instituto Nacional de Cancerologia, 176 (5,2%) conseguiram moradias provisórias em Bogotá. Foi também identificado que a maioria desses pacientes beneficiados era do sexo masculino ((GARCÍA-UBAQUE; QUINTERO-MATALLANA, 2008).

A tendência decrescente da mortalidade por leucemia observada no país e na capital, sendo mais expressiva em Bogotá (estatisticamente significativa nas faixas etárias de 15-44 e de 45-59 anos, em ambos os sexos), possivelmente é atribuída à tendência de redução da mortalidade por LL em todas as idades e responde a um padrão de tendência observado na literatura internacional (LEVI et al., 2000) (BERTUCCIO et al., 2013; CHATENOUUD et al., 2014). Na América Latina, o padrão é ambivalente, sendo de aumento no Brasil (0,92 e 0,71 por 100.000 homens e mulheres, respectivamente), no período de 1988 a 2004, indicando alguma demora na adoção de tratamentos modernos e efetivos para essa neoplasia (CHATENOUUD et al., 2010), enquanto no México a mortalidade por leucemia revelou uma tendência decrescente -33,7% (IC95% -46,8 a -17,3) e -29,3% (IC95% -41,2 a -14,9, respetivamente) no período 1997 a 2000, mas os autores atribuem seus achados ao subregistro e/ou erros de classificação dos casos e óbitos (TORRES-SÁNCHEZ et al., 2014).

Segundo avaliação do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos, os grupos de adolescentes e adultos jovens de 15 a 39 anos, são aqueles menos propensos a demandar serviços de saúde e a participar de projetos de pesquisa, sendo tratados com protocolos voltados para adultos. Em um estudo desenhado com o protocolo pediátrico ALL-96, administrou-se a um grupo de 35 adolescentes (de 15 a 18 anos de idade) e 46 adultos jovens (de 19 a 30 anos) e, tendo encontrado resultados comparáveis para ambos os grupos, os autores justificaram a proposta de uso do protocolo pediátrico para este grupos de idades (KENT et al., 2009).

A faixa etária de 60 a 69 anos revelou diferenças no padrão da tendência nas duas áreas estudadas: enquanto na Colômbia houve um aumento das taxas (0,8%), em Bogotá o comportamento foi de discreta queda (-1,1%), estatisticamente significativa para ambos os sexos. Observou-se a menor redução quando comparada com as outras

faixas de idade (18%), sendo este fato evidenciado em alguns estudos internacionais selecionados (BERTUCCIO et al., 2013; ILIC; ILIC, 2014).

A tendência de crescimento com significância estatística, encontrada na Colômbia e em Bogotá nos maiores de 70 anos, coincide com os resultados evidenciados na literatura e, provavelmente, está relacionada com o aumento da exposição a fatores de risco associados a leucemias e à menor sobrevida observada neste grupo etário (LEVI et al., 2001).

Os avanços na quimioterapia e radioterapia permitiram a queda da mortalidade para o **Linfoma de Hodking** (LH) desde a década de 1960, tornando-o uma doença curável nos EUA, Europa Ocidental e Japão. Na Colômbia, a queda apresentou significância estatística somente para os homens, deixando em evidência que o declínio observado é menor do que o relatado na literatura internacional, tendo alcançado em 2012 uma taxa padroizada de 3,61 por 100.000 homens e de 2,97 por 100.000 mulheres. Essas taxas são similares as observada na França e Espanha no período 2000-2004 (BOSETTI et al., 2009b).

O decréscimo para o LH na Colômbia, no grupo de 0-14 anos do sexo masculino, foi muito menor em comparação com EUA (APC: -5%, 2001-2010) e Brasil (APC: -4,23%, 1975-2005), mas em Bogotá foi registrada uma tendência similar à região Centro-Oeste do Brasil (APC:- 2,66, de 1975 a 2005) (HOWLADER N et al., 2014b; INCA, 2007). Da mesma forma, a tendência decrescente na faixa etária de 15 a 44 anos, em homens na Colômbia, foi muito menor que a observada em países da região norte e este da Europa (BOSETTI et al., 2009b).

Com relação a latino américa a CHATENAUD et al., (2014) identificou queda com significância estadística na mortalidade por LH nas idades de 35 a 64, porém o decréscimo registrado nas mulheres não apresentou significância estatística, de maneira similar com os achados encontrados neste estudo para Colômbia(CHATENAUD et al., 2014) .

Na Europa, a tendência da mortalidade para os maiores de 65 anos revelou um tendência positiva durante o período de 1982 a 1992, em ambos os sexos, como ocorreu na Colômbia durante todo o período de estudo (BOSETTI et al., 2009b).

As taxas de mortalidade padronizadas pela idade para **Linfoma não Hodking** (LNH), apresentaram uma tendência de crescimento, tanto em Bogotá como na Colômbia no período de estudo. No Brasil a região Centro-Oeste apresentou um

crescimento de 50% e de 57,1% para os homens e mulheres respectivamente e para a região Sudeste o crescimento foi de 5,3% e 8,3% para homens e mulheres respectivamente durante o período de 1980 a 1995 (WÜNSCH FILHO; MONCAU, 2002). Em vários países desenvolvidos, entre eles EUA e a União Europeia, no período de 1960 a 1995 observou-se um incremento, porém a partir da última data foi registrada uma tendência decrescente (BOSETTI et al., 2008b; HOWLADER N, et al., 2014). A diminuição da mortalidade por LNH nos países desenvolvidos nas últimas duas décadas foi atribuída principalmente a introdução da terapia antirretroviral, devido á confeição com HIV (COLLIER et al., 1996).

A série histórica das taxas de mortalidade para as crianças de 0-14 anos mostrou um declínio significativo para Colômbia (APC= -3,1% para meninos e -1,5% para meninas), sendo superado por países como EUA e Japão (APC= -8,6% e -11,8%, respectivamente, 1970-2006) (YANG et al., 2008). Em latino américa a variação percentual anual estimada para Brasil foi de -2,55 e 2,40 para o sexo masculino e feminino, respectivamente, durante o período de 1979 a 2005 (“Câncer na Criança e no Adolescente no Brasil”, 2007) e por tanto é considerada similar com Colômbia.

Em Bogotá a tendência foi também de declínio, mas de maior magnitude que na Colômbia, sendo estatisticamente significativa para os homens e mulheres com um APC = -3,9% com um intervalo de confiança á 95% de -5,5 a -2,2 e -6,0 a -1,7 para homens e mulheres respectivamente. Outras cidades também demonstraram uma tendência decrescente como com Madri, Espanha, sendo a mudança percentual anual de -9,37% (IC 95% -19,73 a 2,32%) para ambos sexos, 1992-2001 (VERA L et al., 2005) e o Sudeste do Brasil (APC = -3,78 e 3,87, para homens mulheres, 1979-2005) (“Câncer na Criança e no Adolescente no Brasil”, 2007),

A queda da mortalidade por LNH em crianças latino-americanas pode ser reflexo dos avanços no tratamento, revelado no estudo EURO CARE (*European Registry-Based Study on Survival and Care of Cancer*), entre 1983 e 1995, ao descrever a probabilidade de sobrevida maior nas crianças com leucemia e linfoma em comparação com os outros grupos de idade (GATTA et al., 2013). Entretanto, condições ambientais, suscetibilidade genética, exposições ambientais, aspectos da infraestrutura e acesso aos serviços de saúde, podem influir na diversidade geográfica da incidência da doença. As taxas de incidência revelam estes diferenciais, sendo observado 16,69 casos por milhão de habitantes, entre 2001 e 2004, em São Paulo, Brasil (FERREIRA et al., 2012b), 8,9 por milhão de pessoas-ano, em 1996-2002, na

cidade do México (FAJARDO-GUTIÉRREZ et al., 2007) e 7,3 por milhão de habitantes, em 2002-2005, em Shanghai, China (BAO et al., 2009). Em Cali, Colômbia, o registro de Câncer de Base Populacional registrou uma incidência de 18,9 casos por milhão de habitantes-ano, durante o período de 1999-2003, para linfomas e neoplasias retículo-epiteliais, (BRAVO LE et al., 2009).

A tendência de crescimento do LNH, na faixa etária de 15 a 44 anos, para ambos sexos na Colômbia, foi também encontrada em Sérvia (APC=0,5; IC 95% -1,4 a 2,3) (ILIC; ILIC, 2014), Espanha (77,8%) e EUA (38,5%), no período compreendido de 1965-1969 a 1995-1998 (LEVI et al., 2002). Uma possível hipótese explicativa para o aumento das taxas nesta faixa etária seria uma maior incidência da doença, dada a confeitão com a Síndrome da Imunodeficiência Humana (DAL MASO; FRANCESCHI, 2003) e a alta prevalência observada no país quando comparado com norte a América e Europa Ocidental e Central (TEVA et al., 2012).

Entre os fatores de risco associados ao LNH estão as atividades relacionadas com a agricultura, a indústria petroleira e a imprensa que são reconhecidas como atividades importantes na economia da Colômbia. Também descreve se a região Pacífica e os departamentos do Valle del Cauca na Colômbia como lugares endêmicos por o vírus linfo trópico de humano de células T (HTLV-I), e por tanto o risco de morrer por LNH é maior nestas cidades (PIÑEROS PETERSON MARION et al., 2010).

A tendência ao decréscimo não constante das taxas de mortalidade LNH para o grupo de 15 a 44 anos em Bogotá, também foi encontrada nas cidades de Rio de Janeiro e Belo Horizonte, na faixa etária de 20 a 39 anos, no período de 1980 a 2007, concluindo que os resultados observados poderiam estar refletindo, em parte, os avanços no tratamento e a melhoria no acesso ao diagnóstico do LNH, nas capitais da região Sudeste do Brasil. (LAÉRCIO LIMA LUZ, 2010).

As diferenças observadas na tendência da mortalidade por LNH entre homens e mulheres em Bogotá, foram também encontradas para alguns países da União Europeia, como a Grécia (APC= -7,4% e 0,0%) e o Reino Unido (APC= -13,2% e 0,0) (LEVI et al., 2002). No Japão, na faixa etária de 35 a 64 anos, a tendência de decréscimo foi maior em homens (APC = -9,8%) do que em mulheres (APC = -1,6%), no período de 1992 a 2002 (BOSETTI et al., 2008a). Já para a América Latina, reportou-se no Equador um APC = 3,4% para homens e APC = -1,9% para mulheres,

e na Argentina, APC = -1,1% e APC = -1,2 para homens e mulheres, respectivamente, no período de 1997-2010 (CHATENOUD et al., 2013).

Para os grupos de idade entre os 45 a 69 anos foi evidente o crescimento, com significância estatística, da mortalidade por LNH para ambos sexos, na Colômbia, no período de 1969–1998, de acordo com o estudo de (LEVI et al., 2002) e colaboradores (LEVI et al., 2000), mas diferiu dos dados encontrados para Bogotá, sugerindo uma possível melhoria na disponibilidade de centros de tratamento médico e uma maior sobrevivência, em decorrência da adoção de protocolos internacionais, os quais impactaram nas taxas de mortalidade nestes grupos de idade nas últimas décadas na capital (BOSETTI et al., 2007; COX et al., 2014; LA VECCHIA et al., 2010).

O aumento da mortalidade em maiores de 70 anos é evidente em alguns estudos internacionais (ILIC; ILIC, 2014; LEVI et al., 2002; LUZ; MATTOS, 2011) e concorda com os achados da Colômbia e de Bogotá, possivelmente em decorrência da maior incidência do LNH em indivíduos mais idosos, com menor impacto do tratamento e uma possível melhoria do registro dos certificados de morte (LEVI et al., 2001).

A distribuição do LNH segundo faixas etárias, para Colômbia e para Bogotá, foi similar para as idades acima de 15 anos, mas este padrão não corresponde com a incidência bimodal na faixa etária de 15 a 44 anos e nos maiores de 65 anos reportada por Globocan, em 2002 (TIRADO-GÓMEZ; MOHAR BETANCOURT, 2007). A exposição a fatores de riscos diversos, segundo faixa etária, e as comorbidades associadas poderiam explicar este comportamento.

Uma limitação do presente estudo é que, embora o DANE tenha disponibilizado as instruções relativas às variáveis existentes no banco, havia informações faltantes para algumas delas (como idade, por exemplo), em diversos registros, restringindo a análise desses dados. Outra limitação é ao fato de que no período considerado no estudo, duas diferentes revisões da CID foram utilizadas, tendo essa questão sido enfrentada pela utilização de um guia de equivalência entre os códigos, publicado pelo grupo *Health Surveillances System Series*.

Por outro lado, o presente estudo utilizou um banco de dados de base populacional, gerando informação relevante para o conhecimento das neoplasias hematopoiéticas para Colômbia e Bogotá.

## 8 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A tendência de declínio da mortalidade para leucemias e dos linfomas não Hodgking em menores de 15 anos, observada na Colômbia e em Bogotá, pode evidenciar o avanço do tratamento nesta faixa etária, fato similar aos relatados em países industrializados.

A população maior de 70 anos apresentou um crescimento nas taxas de mortalidade para os diferentes tipos de tumores hematopoiéticos estudados.

As diferentes tendências da mortalidade por câncer hematopoiético nas diversas faixas etárias são, na verdade, em parte atribuíveis à diferente composição dos cânceres, ao impacto do tratamento e, provavelmente, a mudanças na qualidade da certificação dos óbitos.

Mesmo que a comparação da tendência das taxas de mortalidade de Colômbia em relação às observadas na capital, seja estatisticamente limitada, permite sugerir possíveis desigualdades no acesso a os serviços de saúde, e na infra-estrutura médica entre estas duas áreas de abrangência. Além disso, as divergências em relação a outros países, aponta a necessidade de se pôr em prática a Lei 1388, a Resolução 2590 de 2012 e os guias de atenção integral (GAI), adotados na Resolução 1442, de 6 de maio de 2013, para a detecção precoce e tratamento oportuno dos cânceres hematopoiéticos.

O estudo permite ressaltar a importância de contar com pesquisas que abordem o itinerário terapêutico para as neoplasias hematopoiéticas, a fim de conhecer os sinais e sintomas mais frequentes, assim como para identificar os indicadores relacionados aos princípios de acesso e resolutividade preconizado na legislação do *Sistema General de Seguridad Social en Salud*. E, ainda, a disponibilidade de testes de diagnóstico que permitam identificar os tumores com qualidade científica, minimizando os erros de registro e provendo um material idôneo para a realização de novas pesquisas.

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRIATA, M. **Câncer na população com menos de 15 anos na Argentina**. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. \*\* ROHA-Fundación Kaleidos,, 2010. Disponível em: <<http://www.saludinvestiga.org.ar/rasp/articulos/volumen3/sala-ca-menores15.pdf>>. Acesso em: 5 maio. 2015

ACS. **Guide : Non-Hodgkin Lymphoma**. Saúde. Disponível em: <<http://www.cancer.org/cancer/non-hodgkinlymphoma/index>>. Acesso em: 30 out. 2014.

ADAMSON, P. et al. Time trends in the registration of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in Europe. **European Journal of Cancer**, v. 43, n. 2, p. 391–401, jan. 2007.

ALBERTA HEALTH & WELLNESS. **ICD-9 to ICD-10 Coding with Reference to Causes of Death Grouping in Alberta Working Document (version 1.0)**. Disponível em: <[www.health.gov.ab.ca](http://www.health.gov.ab.ca)>.

AMBROSI, F. C.; FALABELLA, F. F. **Hematología.Volumen 6 de Fundamentos de Medicina**CIB (Corporacion para Investigaciones Biologicas, , 2004.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts and Figures**. Disponível em: <<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151.pdf>>. Acesso em: 25 out. 2014.

ANDERSSON, T. M.-L. et al. Temporal trends in the proportion cured among adults diagnosed with acute myeloid leukaemia in Sweden 1973-2001, a population-based study. **British Journal of Haematology**, v. 148, n. 6, p. 918–924, mar. 2010.

ANJOS, A. R. DOS; ALVARES-SILVA, M.; BORELLI, P. Matriz Extracelular e Leucemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 22, n. 3, dez. 2000.

ARIAS S. A et al. **Prioridades de investigación para el control del cáncer en Colombia**Altus en Linea Ano 8 - Número 4 | Maio do 2013 | ISSN: 2216-005, , 2013. Disponível em: <<file:///D:/Users/TOSHIBA/Downloads/00b49528ca784e07f4000000.pdf>>. Acesso em: 23 out. 2014

BAO, P.-P. et al. Time trends and characteristics of childhood cancer among children age 0-14 in Shanghai. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 53, n. 1, p. 13–16, 15 jul. 2009.

BARON,J,D. **Economía, geografía y café en los Andes Occidentales de Colombia**Federación de Cafeteros, , 2010. Disponível em: <[http://www.federaciondecafeteros.org/static/files/Economia\\_geografia\\_cafe.pdf](http://www.federaciondecafeteros.org/static/files/Economia_geografia_cafe.pdf)>. Acesso em: 25 maio. 2015

BASSIG, B. A. et al. Current Understanding of Lifestyle and Environmental Factors and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma: An Epidemiological Update. **Journal of Cancer Epidemiology**, v. 2012, p. 1–27, 2012.

BELSON, M.; KINGSLEY, B.; HOLMES, A. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review. **Environmental Health Perspectives**, v. 115, n. 1, p. 138–145, 30 nov. 2006.

BERTUCCIO, P. et al. Trends in mortality from leukemia in Europe: An update to 2009 and a projection to 2012. **International Journal of Cancer**, v. 132, n. 2, p. 427–436, 15 jan. 2013.

BIGGAR, R. J. et al. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. **Blood**, v. 108, n. 12, p. 3786–3791, 1 dez. 2006.

BLEYER A, et al. Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000. n. National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda, MD, p. 286, 2006.

BOSETTI, C. et al. Cancer mortality in the European Union, 1970-2003, with a joinpoint analysis. **Annals of Oncology**, v. 19, n. 4, p. 631–640, 5 out. 2007.

BOSETTI, C. et al. Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: the end of an epidemic? **International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer**, v. 123, n. 8, p. 1917–1923, 15 out. 2008a.

BOSETTI, C. et al. Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: The end of an epidemic? **International Journal of Cancer**, v. 123, n. 8, p. 1917–1923, 15 out. 2008b.

BOSETTI, C. et al. The recent decline in mortality from Hodgkin lymphomas in central and eastern Europe. **Annals of Oncology**, v. 20, n. 4, p. 767–774, 19 jan. 2009a.

BOSETTI, C. et al. The recent decline in mortality from Hodgkin lymphomas in central and eastern Europe. **Annals of Oncology**, v. 20, n. 4, p. 767–774, 19 jan. 2009b.

BOSETTI, C. et al. Childhood cancer mortality in Europe, 1970–2007. **European Journal of Cancer**, v. 46, n. 2, p. 384–394, jan. 2010.

BRAVO LE et al. **Cancer Infantil en Cali, Colômbia,1994-2003**Registro Poblacional de Câncer de Cali, , 2009.

CAMPO, E. et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. **Blood**, v. 117, n. 19, p. 5019–5032, 12 maio 2011.

**Câncer na Criança e no Adolescente no Brasil**. Descritivo. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/tumores\\_infantis/](http://www.inca.gov.br/tumores_infantis/)>. Acesso em: 14 jul. 2015.

CASTRO JIMENEZ M A et al. **Epidemiologia Aguda en pediatría: incidencia, mortalidad y asociaciones causales**, 2010. Disponível em: <<http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/428>>

CDC. **Trends in childhood cancer mortality — United States, 1990–2004**.United States, 1990–2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007; 56(48):1257–61, , 2007.

CENDALES, R.; PARDO, C. La calidad de certificación de la mortalidad en Colombia, 2002-2006. **Revista de Salud Pública**, v. 13, p. 229–238, 2011.

CHATENOUD, L. et al. Trends in cancer mortality in Brazil, 1980-2004. **European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)**, v. 19, n. 2, p. 79–86, mar. 2010.

CHATENOUD, L. et al. Hodgkin's lymphoma mortality in the Americas, 1997-2008: Achievements and persistent inadequacies: Hodgkin's lymphoma mortality in the Americas. **International Journal of Cancer**, v. 133, n. 3, p. 687–694, 1 ago. 2013.

CHATENOUD, L. et al. Trends in mortality from major cancers in the Americas: 1980-2010. **Annals of Oncology**, v. 25, n. 9, p. 1843–1853, 1 set. 2014.

COEBERGH, J. W. W. et al. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. **European Journal of Cancer**, v. 42, n. 13, p. 2019–2036, set. 2006.

COLLIER, A. C. et al. Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. AIDS Clinical Trials Group. **The New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 16, p. 1011–1017, 18 abr. 1996.

COLOMBIA. CONGRESO DE LA REPÚBLICA. CONSTITUCIÓN POLÍTICA DE COLOMBIA. Lei 100. Por la cual se crea el sistema de seguridad social integral y se dictan otras disposiciones. . 1993, p. 90.

COLOMBIA. CONSEJO NACIONAL DE SEGURIDAD SOCIAL EN SALUD. Acuerdo 008. Por el cual se adopta el Plan Obligatorio de Salud para el Régimen Contributivo del Sistema General de Seguridad Social en Salud. . 1994.

COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD. Acuerdo 30. Por el cual se define el régimen de pagos compartidos y cuotas moderadoras dentro del Sistema General de Seguridad Social en Salud. . 1993.

COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD. Decreto 2357. Por medio del cual se reglamentan algunos aspectos del régimen subsidiado del Sistema de Seguridad Social en Salud. . 1995.

COORY, M.; GILL, D. Decreasing mortality from non-Hodgkin lymphoma in Australia. **Internal Medicine Journal**, v. 38, n. 12, p. 921–924, dez. 2008.

COUTO, A. C. et al. Tendência de mortalidade por leucemia infantil num período de 25 anos. **Jornal de Pediatria**, v. 86, n. 5, p. 405–410, out. 2010.

COUTO, ARNALDO CÉZAR; et al. Tendência de mortalidade por leucemia infantil num período de 25 anos / Trends in childhood leukemia mortality over a 25-year period. n. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):405-410: Leukemia, child, mortality, Brazil., 2010.

COX, B. et al. Epidemic of Non-Hodgkin Lymphoma in New Zealand Remains Unexplained. **Journal of Cancer Epidemiology**, v. 2014, p. 1–6, 2014.

CURADO, M. P. et al. Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America. **Revista Panamericana De Salud Pública = Pan American Journal of Public Health**, v. 29, n. 2, p. 96–102, fev. 2011a.

CURADO, M. P. et al. Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America. **Revista Panamericana De Salud Pública = Pan American Journal of Public Health**, v. 29, n. 2, p. 96–102, fev. 2011b.

DAL MASO, L.; FRANCESCHI, S. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS. **The Lancet. Oncology**, v. 4, n. 2, p. 110–119, fev. 2003.

DANE. **ENCUESTA NACIONAL DE CALIDAD DE VIDA** Impreso en la Dirección de Difusión, Mercadeo y Cultura Estadística Departamento Administrativo Nacional de Estadística - DANE, , 17 abr. 2012. Disponível em: <[http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/condiciones\\_vida/calidad\\_vida/Boletin\\_Prensa\\_ECV\\_2011.pdf](http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/condiciones_vida/calidad_vida/Boletin_Prensa_ECV_2011.pdf)>. Acesso em: 25 maio. 2015

DANE. **Demografía y Población**, 24 maio 2015. Disponível em: <<http://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion>>. Acesso em: 24 maio. 2015

DE CAMARGO, B. et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: First report of 14 population-based cancer registries. **International Journal of Cancer**, v. 126, n. 3, p. 715–720, 1 fev. 2010.

DESCHLER, B.; LÜBBERT, M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. **Cancer**, v. 107, n. 9, p. 2099–2107, 1 nov. 2006.

DNP. **Capítulo 7. Poblacion e indicadores sociales**. Estadísticas. Disponível em: <<https://www.dnp.gov.co/estudios-y-publicaciones/estudios-economicos/Paginas/estadisticas-historicas-de-colombia.aspx>>. Acesso em: 25 maio. 2015.

EKSTROM SMEDBY, K. et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. **Blood**, v. 111, n. 8, p. 4029–4038, 11 jan. 2008.

FAJARDO-GUTIÉRREZ, A. et al. Incidence of cancer in children residing in ten jurisdictions of the Mexican Republic: importance of the Cancer registry (a population-based study). **BMC Cancer**, v. 7, n. 1, p. 68, 2007.

FARIA J. **Mortalidade rodoviária em Portugal: Uma abordagem sócio-demográfica**. Lisboa: ISCTE, 2010.

FERLAY, J. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. **International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer**, v. 127, n. 12, p. 2893–2917, 15 dez. 2010.

FERLAY J et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. **Internet**, n. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. **European Journal of Cancer**, v. 49, n. 6, p. 1374–1403, abr. 2013.

FERREIRA, J.M. **Incidência, mortalidade e sobrevida de leucemia e linfoma no Município de Fortaleza, Ceará**. bases.bireme.br: FIO-CRUZ, 2010.

FERREIRA, J. M. DE O. et al. Lymphoma subtype incidence rates in children and adolescents: First report from Brazil. **Cancer Epidemiology**, v. 36, n. 4, p. e221–e226, ago. 2012a.

FERREIRA, J. M. DE O. et al. Lymphoma subtype incidence rates in children and adolescents: First report from Brazil. **Cancer Epidemiology**, v. 36, n. 4, p. e221–e226, ago. 2012b.

GARCÍA-UBAQUE, J. C.; QUINTERO-MATALLANA, C. S. Barreras Geográficas y Económicas para el Acceso a los Servicios Oncológicos del Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá. **Revista de Salud Pública**, v. 10, p. 583–592, 2008.

GATTA, G. et al. Survival and cure trends for European children, adolescents and young adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia from 1982 to 2002. **Haematologica**, v. 98, n. 5, p. 744–752, 1 maio 2013.

GONCALVES, D. U. et al. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1-Associated Diseases. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 23, n. 3, p. 577–589, 1 jul. 2010.

GONZÁLEZ. **Diagnóstico de instituciones prestadoras de salud con habilitación de servicios oncológicos en Bogotá, Colombia**, 1 jun. 2012. Disponível em: <<http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/gerepolsal/article/view/330>>. Acesso em: 4 abr. 2015

GOUGH, I.; WOOD, G. D.; BARRIENTOS, A. **Insecurity and welfare regimes in Asia, Africa and Latin America: social policy in development contexts**. Cambridge: Cambridge University Press, 2008.

GREAVES, M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. **Nature Reviews. Cancer**, v. 6, n. 3, p. 193–203, mar. 2006.

GREAVES, M. F.; WIEMELS, J. Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. **Nature Reviews. Cancer**, v. 3, n. 9, p. 639–649, set. 2003.

**happyplanetindex**. Informativo. Disponível em: <[www.happyplanetindex.org/data/](http://www.happyplanetindex.org/data/)>.

HERNANDEZ. **La visibilización estadística de los grupos étnicos colombianos**DANE, , 2005. Disponível em: <[http://www.dane.gov.co/files/censo2005/etnia/sys/visibilidad\\_estadistica\\_etnicos.pdf](http://www.dane.gov.co/files/censo2005/etnia/sys/visibilidad_estadistica_etnicos.pdf)>. Acesso em: 25 maio. 2015

**Hodgkin Lymphoma - SEER Stat Fact Sheets**. Disponível em: <<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>>. Acesso em: 1 jul. 2015.

HOWLADER N, et al. **SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD**based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, Abril 2013, , 2013. Disponível em: <[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/)>. Acesso em: 4 jul. 2015

HOWLADER N et al. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. Section 32 Adolescent and Young Adult Cancer by Site Incidence. Tabela 32.8, SEER Incidência and U.S. Mortality Rates and Trends for the Top 5 Cancer Sites by Age All Races, Both Sexes, 1975-2007**National Cancer Institute. Bethesda, MD, , 2014a. Disponível em: <[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2011/results\\_merged/sect\\_32\\_aya.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/results_merged/sect_32_aya.pdf)>. Acesso em: 27 out. 2014

HOWLADER N et al. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011** **Figura 1.6 Trends in US Death Rates by Age Group and Primary Cancer Site 2002-2011** National Cancer Institute. Bethesda, MD, , 2014b. Disponível em: <[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2011](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011)>. Acesso em: 12 fev. 2014

HOWLADER N, et al. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. CRS sections , Non Hodgking Lymphoma** National Cancer Institute. Bethesda, MD, , 2014. Disponível em: <[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2011/sections.html](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/sections.html)>. Acesso em: 30 nov. 2014

HOWLADER N; NOONE AM; KRAPCHO M. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. Table 1.11 Age Distribution (%) of Incidence Cases by Site, 2007-2011 All Races, Both Sexes** National Cancer Institute. Bethesda, , 2014. Disponível em: <[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2011/results\\_merged/topic\\_age\\_dist.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/results_merged/topic_age_dist.pdf),>. Acesso em: 25 out. 2014

HOWLADER N; NOONE AM,; KRAPCHO M. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, Tabla 13.1 Leukemia, National Cancer Institute. Bethesda, MD** National Cancer Institute. Bethesda, , 2014. Disponível em: <[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2011/results\\_merged/sect\\_13\\_leukemia.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/results_merged/sect_13_leukemia.pdf)>. Acesso em: 25 out. 2012

ILIC, M.; ILIC, I. Malignant Lymphatic and Hematopoietic Neoplasms Mortality in Serbia, 1991–2010: A Joinpoint Regression Analysis. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, p. e109379, 21 out. 2014.

INC. Incidência estimada y mortalidade por Câncer em Colômbia 2002-2006. 2010.

INCA. **Câncer na Criança e no adolescente no Brasil**, 2007. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/tumores\\_infantis/](http://www.inca.gov.br/tumores_infantis/)>. Acesso em: 4 maio. 2015

INCA. **Atlas On-line de Mortalidade** Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise da Situação de Saúde, , 2013. Disponível em: <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml>>. Acesso em: 5 ago. 2015

KENNEDY-NASSER ALANA A.; BOLLARD, C. M.; HANLEY, P. **Hodgkin Disease and the Role of the Immune System** *Pediatr Hematol Oncol*. Author manuscript; available in PMC 2012 April 1., , 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3168532/>>

KENT, E. E. et al. Leukemia survival in children, adolescents, and young adults: influence of socioeconomic status and other demographic factors. **Cancer Causes & Control**, v. 20, n. 8, p. 1409–1420, out. 2009.

KLEINBAUM, D. G.; KLEIN, M. **Logistic Regression: A Self-Learning Text**. 3rd ed. 2010 edition ed. New York, NY: Springer, 2010.

KÜPPERS, R.; HANSMANN, M.-L. The Hodgkin and Reed/Sternberg cell. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 37, n. 3, p. 511–517, mar. 2005.

LAÉRCIO LIMA LUZ. **Tendência das taxas de mortalidade por linfoma Não Hodgkin na região sudeste do Brasil, 1980-2007** Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca-ENSP/ FIOCRUZ., , 2010.

LAN, Q. et al. Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. **Science (New York, N.Y.)**, v. 306, n. 5702, p. 1774–1776, 3 dez. 2004.

LA VECCHIA, C. et al. Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975. **Annals of Oncology**, v. 21, n. 6, p. 1323–1360, 1 jun. 2010.

LEE, H. J. et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Current treatment and future perspectives. **Cancer**, v. 117, n. 8, p. 1583–1594, 15 abr. 2011.

**Leukemia - SEER Stat Fact Sheets.** Disponível em:

<<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html>>. Acesso em: 1 jul. 2015.

LEVI, F. et al. Trends in mortality from leukemia in subsequent age groups. **Leukemia**, v. 14, n. 11, p. 1980–1985, nov. 2000.

LEVI, F. et al. Changed trends of cancer mortality in the elderly. **Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO**, v. 12, n. 10, p. 1467–1477, out. 2001.

LEVI, F. et al. Trends in mortality from non-Hodgkin's lymphomas. **Leukemia Research**, v. 26, n. 10, p. 903–908, out. 2002.

LEVI, F. et al. Trends in cancer mortality at age 15 to 24 years in Europe. **European Journal of Cancer**, v. 39, n. 18, p. 2611–2621, dez. 2003.

LINABERY, A. M.; ROSS, J. A. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992–2004). **Cancer**, v. 112, n. 2, p. 416–432, 15 jan. 2008.

LINET, M. S. et al. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 91, n. 12, p. 1051–1058, 16 jun. 1999.

LONDOÑO J; FRENK J. **Pluralismo Estructurado: Hacia un Modelo Innovador para la Reforma de los Sistemas de Salud en América Latina** Banco Interamericano de Desarrollo Oficina del Economista Jefe Documento de Trabajo 353, , 1997. Disponível em: <<http://www.iadb.org/res/publications/pubfiles/pubwp-353.pdf>>

LUZ, L. L.; MATTOS, I. E. Tendência das taxas de mortalidade por linfoma não-Hodgkin na Região Sudeste do Brasil, 1980-2007. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 7, p. 1340–1348, jul. 2011.

MAGGIONCALDA, A. et al. Clinical, Molecular, and Environmental Risk Factors for Hodgkin Lymphoma. **Advances in Hematology**, v. 2011, p. 1–10, 2011.

MEJIA JM; ORTIGA MC; FAJARDO A. **Epidemiologia de la leucemia en niños**, 2010. Disponível em: <<http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDREVISTA=46&IDARTICULO=4984&IDPUBLICACION=626>>

MERHI, M. et al. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. **Cancer causes & control: CCC**, v. 18, n. 10, p. 1209–1226, dez. 2007.

MINISTERIO DE PROTECCIÓN SOCIAL. **Indicadores básicos 2012: Situación de salud en Colombia** Minsalud, , 2013. Disponível em: <[http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Paginas/results.aspx?k=\(\(dcispartof:%22indicadores%20basicos%22\)\)](http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Paginas/results.aspx?k=((dcispartof:%22indicadores%20basicos%22)))>. Acesso em: 25 maio. 2015

MINISTERIO DE PROTECCIÓN SOCIAL, UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA. **Análisis de la situación de salud en Colombia, 2002-2007**, 2010. Disponível em: <<http://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/ASIS-Tomo%20III Morbilidad%20y%20mortalidad%20de%20la%20poblaci%C3%B3n%20colombiana.pdf>>

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. **Clasificación Internacional de las enfermedades CID-9** Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación, , 2014. Disponível em: <[https://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index\\_9\\_mc.html](https://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index_9_mc.html)>

MINSALUD. **Câncer Infantil 2014. Observatorio Nacional de Cancer-ONC Colombia.**, 2013. Disponível em: <<http://www.sispro.gov.co/Pages/Observatorios/cancer.aspx>>. Acesso em: 5 set. 2015

MORENO F,F; OTERO.R,J. **Demografía de la lengua española** La Fundación Telefónica y el Instituto Complutense de Estudios Internacionales, , 2006. Disponível em: <<http://web.archive.org/web/20141006173819/http://eprints.ucm.es/8936/1/DT03-06.pdf>>. Acesso em: 25 maio. 2015

MORTON, L. M. et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes. **Blood**, v. 112, n. 13, p. 5150–5160, 15 dez. 2008.

MPS; INC. **Plan Nacional para el control do cancer na Colômbia 2012-2020**, 2012. Disponível em: <<http://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Plan%20nacional%20para%20el%20control%20del%20c%C3%A1ncer%20en%20Colombia.pdf>>. Acesso em: 30 out. 2014

MÜLLER, A. M. S. et al. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. **Annals of Hematology**, v. 84, n. 1, p. 1–12, jan. 2005.

**Non-Hodgkin Lymphoma - SEER Stat Fact Sheets.** Disponível em: <<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>>. Acesso em: 1 jul. 2015a.

**Non-Hodgkin Lymphoma - SEER Stat Fact Sheets.** Disponível em: <<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>>. Acesso em: 1 jul. 2015b.

OTTENSMEIER, C. The classification of lymphomas and leukemias. **Chemico-Biological Interactions**, v. 135-136, p. 653–664, jun. 2001.

PARDO C; CEDALES R. **Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006**, 2010. Disponível em: <<http://www.cancer.gov.co/contenido/contenido.aspx?catID=437&conID=758&pagID=1350>>

PEREIRA, M. G. **Epidemiologia teoria e prática.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

PETER H. WIERNIK, et al. **Neoplastic Diseases of the Blood**. [s.l.] Springer, 2013. v. Part II: Acute Leukemias

PIÑEROS, M.; GAMBOA, O.; SUÁREZ, A. Mortalidad por cáncer infantil en Colombia durante 1985 a 2008. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 30, p. 15–21, 2011.

PIÑEROS M; MURILLO R; PORRAS A. **Guia para el análisis de la situación de cáncerMPS**, , 2011.

PIÑEROS PETERSEN, M. et al. **Atlas de mortalidad por cáncer en colombia 2010**. [s.l.] Instituto Nacional de Cancerología; Instituto Geográfico Agustín Codazzi, 2010.

PIÑEROS PETERSEN MARION et al. Atlas de mortalidade por Câncer en Colombia. 2010.

PIÑEROS PETERSON MARION et al. Atlas de mortalidad por cáncer en colombia. 2010.

PNUD. **Informe Regional de Desarrollo Humano 2013-2014. Seguridad Ciudadana con rostro humano: diagnóstico y propuestas para América Latina**, 2013. Disponível em: <<http://www.latinamerica.undp.org/content/dam/rblac/img/IDH/IDH-AL%20Informe%20completo.pdf>>. Acesso em: 25 maio. 2015

POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S.; KOIFMAN, S. Infant acute leukemia and maternal exposures during pregnancy. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 15, n. 12, p. 2336–2341, dez. 2006.

PUI, C.-H. et al. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. **Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program**, p. 118–145, 2004.

PULTE, D.; GONDOS, A.; BRENNER, H. Ongoing improvement in outcomes for patients diagnosed as having Non-Hodgkin lymphoma from the 1990s to the early 21st century. **Archives of Internal Medicine**, v. 168, n. 5, p. 469–476, 10 mar. 2008.

RIBEIRO, K. B.; LOPES, L. F.; DE CAMARGO, B. Trends in childhood leukemia mortality in Brazil and correlation with social inequalities. **Cancer**, v. 110, n. 8, p. 1823–1831, 15 out. 2007.

RIES LAG et al. **Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995** Bethesda: National Cancer Institute, , 1999a. Disponível em: <<http://seer.cancer.gov/publications/childhood/>>. Acesso em: 28 nov. 2014

RIES LAG et al. **Cancer incidence survival among children and adolescents. Bethesda, MD: United States SEER Program 1975- 1995**. Disponível em: <<http://seer.cancer.gov/archive/publications/childhood/childhood-monograph.pdf>>.

RIES LAG et al. SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. n. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215, Bethesda, MD, 2007.

ROUQUAYROL M; ALMEIDA FILHO; NAOMAR DE. **Epidemiologia & saúde**. 7. ed. [s.l.] MedBook, 2013.

- RUDANT, J. et al. Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: The ESCALE study (SFCE). **Environmental Health Perspectives**, v. 115, n. 12, p. 1787–1793, dez. 2007.
- RUEFFER, U. et al. Non-Hodgkin's lymphoma after primary Hodgkin's disease in the German Hodgkin's Lymphoma Study Group: incidence, treatment, and prognosis. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 19, n. 7, p. 2026–2032, 1 abr. 2001.
- RUIZ ARGUELLES GJ; MCARTHUR JC. **Leucemias Agudas Fundamentos de Hematología**. [s.l.] Agrupación Mexicana para el estudio de la hematología, 2003.
- SANTOS, S. DA S. et al. Cancer incidence, hospital morbidity, and mortality in young adults in Brazil. **Cadernos De Saúde Pública**, v. 29, n. 5, p. 1029–1040, maio 2013.
- SCHOTTENFELD, D.; JR., J. F. F. **Cancer Epidemiology and Prevention**. [s.l.] Division of Cancer Epidemiology and Genetics National Cancer Institute Joseph F. Fraumeni Jr. Director, 2006.
- SEGI, M. et al. The age-adjusted death rates for malignant neoplasms in some selected sites in 23 countries in 1954-1955 and their geographical correlation. **The Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 72, p. 91–103, 25 ago. 1960.
- SEIBEL, N. L. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Adolescents: Peaks and Pitfalls. **Hematology**, v. 2008, n. 1, p. 374–380, 1 jan. 2008.
- SILVA, F. F.; ZANDONADE, E.; ZOUAIN-FIGUEIREDO, G. P. Analysis of childhood leukemia mortality trends in Brazil, from 1980 to 2010. **Jornal de Pediatria**, v. 90, n. 6, p. 587–592, nov. 2014.
- SLATS, A. M. et al. Causes of death--other than progressive leukemia--in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukemia (AML): the Dutch Childhood Oncology Group experience. **Leukemia**, v. 19, n. 4, p. 537–544, abr. 2005.
- SUÁREZ, A. et al. Abandono del tratamiento: una causa de muerte evitable en el niño con cáncer. **Revista Colombiana de Cancerología**, v. 15, n. 1, p. 22–29, jan. 2011.
- TAI, P. et al. Minimum follow-up time required for the estimation of statistical cure of cancer patients: verification using data from 42 cancer sites in the SEER database. **BMC cancer**, v. 5, p. 48, 2005.
- TEVA, I. et al. Situación epidemiológica actual del VIH/SIDA en Latinoamérica en la primera década del siglo XXI: Análisis de las diferencias entre países. **Revista médica de Chile**, v. 140, n. 1, p. 50–58, jan. 2012.
- TIRADO-GÓMEZ; MOHAR BETANCOURT. **Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas** Instituto Nacional de Cancerología, , 2007.
- TIRADO LL; MOHAR A. Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas. **Instituto Nacional de Cancerología de México**, v. 2, p. 109–120, 2007.
- TORRES-SÁNCHEZ et al. **Tendencias en la mortalidad por cáncer en México de 1980 a 2011** Centro de Investigaciones en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos, México., , 2014.

VANDA I. **Mortalidade e Conforto bioclimático em Coimbra – estudo da vulnerabilidade das populações ao frio**. Portugal: Universidade de Coimbra, 2011.

VERA, A. M. et al. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. **Biomédica**, v. 32, p. 355–364, 2012.

VERA LÓPEZ, I. et al. Mortalidad por cáncer en niños y adolescentes de la Comunidad de Madrid, 1977-2001. **Anales de Pediatría**, v. 62, n. 5, p. 420–426, maio 2005.

WAKEFORD, R. The risk of childhood leukaemia following exposure to ionising radiation—a review. **Journal of Radiological Protection**, v. 33, n. 1, p. 1–25, mar. 2013.

WHO. **Classifications. International Classification of Diseases (ICD)**, 2014a. Disponível em: <<http://www.who.int/classifications/icd/en/>>

WHO. **Classifications. International Classification of Diseases (ICD)**. Disponível em: <<http://www.who.int/classifications/icd/en/#>>.

WIEMELS, J. Perspectives on the causes of childhood leukemia. **Chemico-Biological Interactions**, v. 196, n. 3, p. 59–67, 5 abr. 2012.

WÜNSCH FILHO, V.; GATTÁS, G. J. F. Biomarcadores moleculares em câncer: implicações para a pesquisa epidemiológica e a saúde pública. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 17, n. 3, jun. 2001.

WÜNSCH FILHO, V.; MONCAU, J. E. Mortalidade por câncer no Brasil 1980-1995: padrões regionais e tendências temporais. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 48, n. 3, p. 250–257, set. 2002.

YANG, L. et al. Childhood cancer in Japan: focusing on trend in mortality from 1970 to 2006. **Annals of Oncology**, v. 20, n. 1, p. 166–174, 22 jul. 2008.

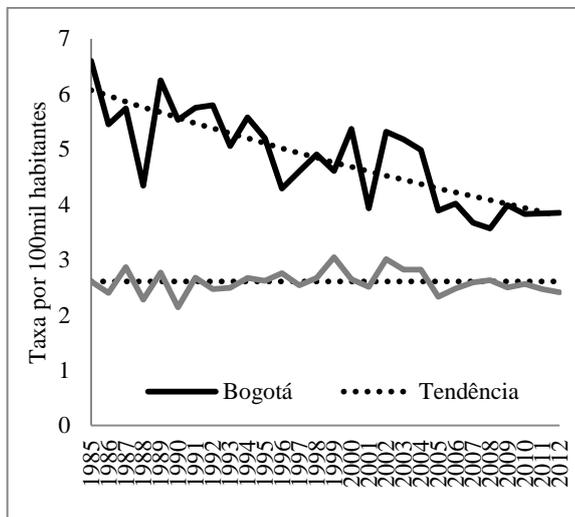
ZHANG, L. et al. Chromosome-wide aneuploidy study (CWAS) in workers exposed to an established leukemogen, benzene. **Carcinogenesis**, v. 32, n. 4, p. 605–612, 1 abr. 2011.

ZHICHANG .J. **Joinpoint Trend Analysis of Cancer Incidence and Mortality using Alberta Data**Cancer Surveillance, Surveillance and Health Status Assessment, Alberta Health Services, , 2010. Disponível em: <[https://www.google.com.br/?gfe\\_rd=cr&ei=sZ9kVdnaMIik8wFRxIHIAQ&gws\\_rd=ssl#q=ALBERTA+HEALTH+SERVICE+JOINT+TREND](https://www.google.com.br/?gfe_rd=cr&ei=sZ9kVdnaMIik8wFRxIHIAQ&gws_rd=ssl#q=ALBERTA+HEALTH+SERVICE+JOINT+TREND)>. Acesso em: 15 abr. 2015

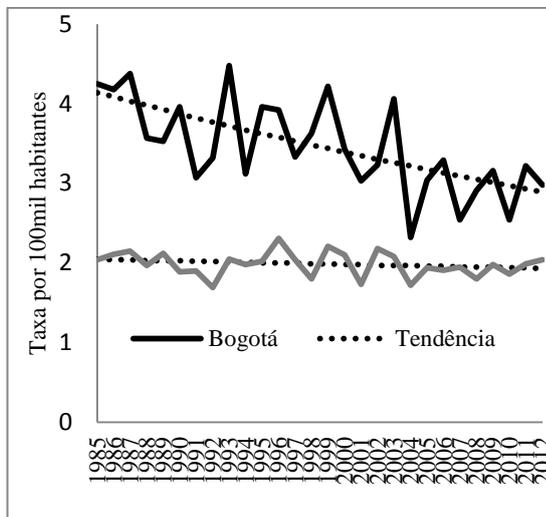
# APÊNDICES

## APÊNDICE A – OUTROS GRÁFICOS DA TENDÊNCIA DAS LEUCEMIAS

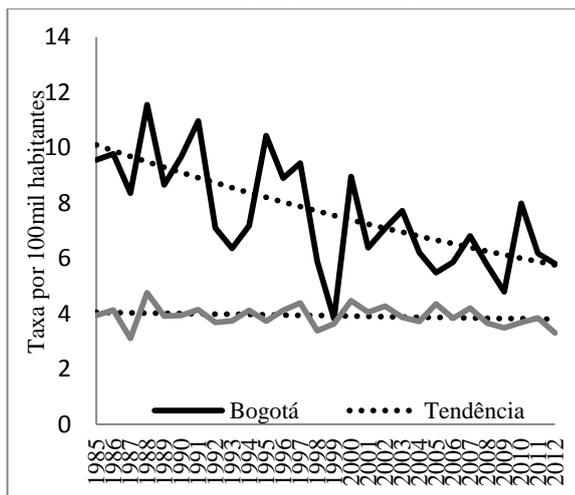
Homens



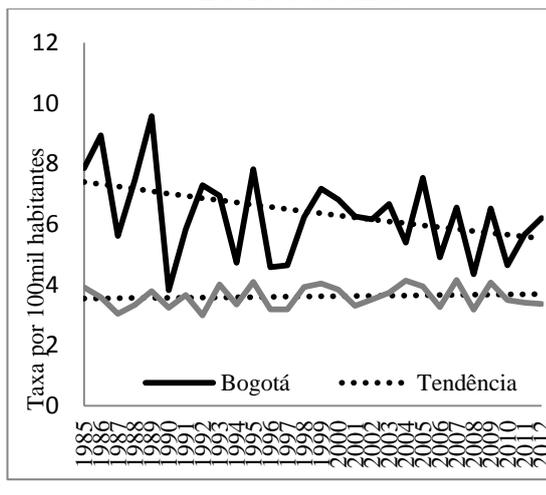
Mulheres



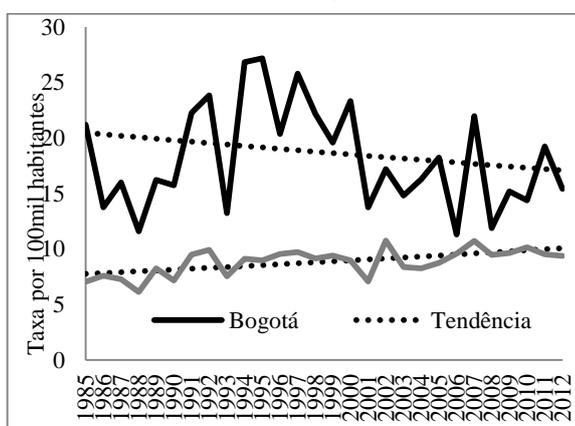
De 15 a 44 anos



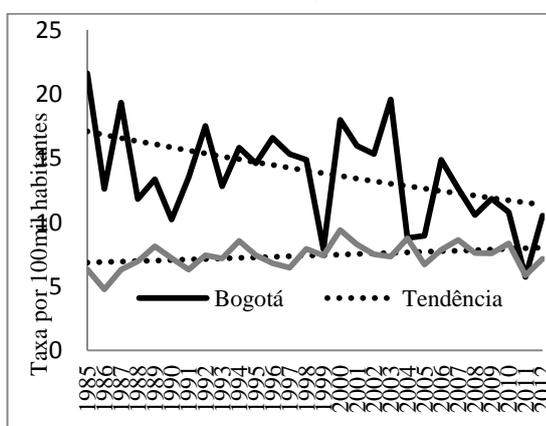
De 15 a 44 anos



De 45 a 59 anos



De 45 a 59 anos



De 60 a 69 anos

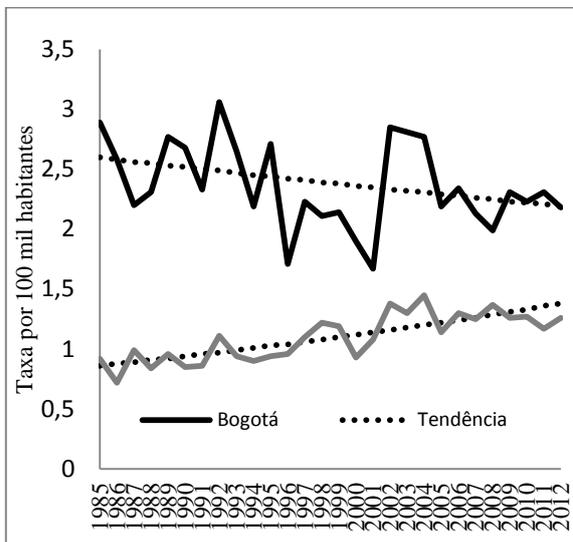


De 60 a 69 anos

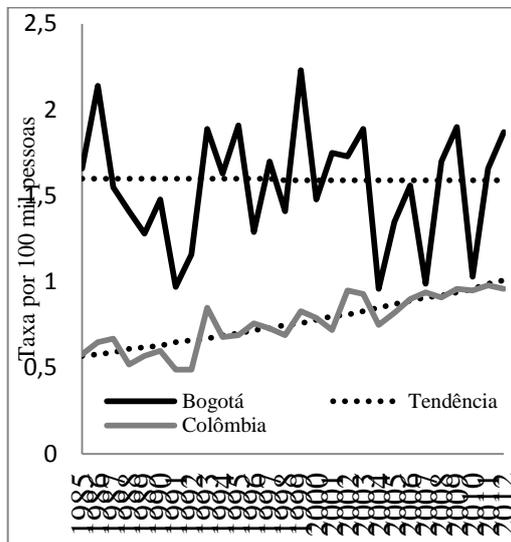


APÊNDICE B – OUTROS GRÁFICOS DA TENDÊNCIA DE LEUCEMIAS LINFOIDES

Homens

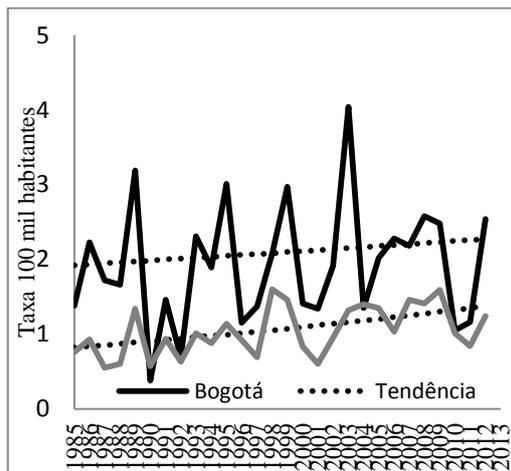
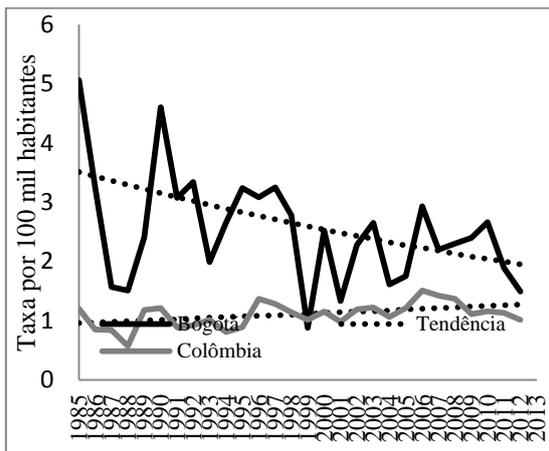


Mulheres



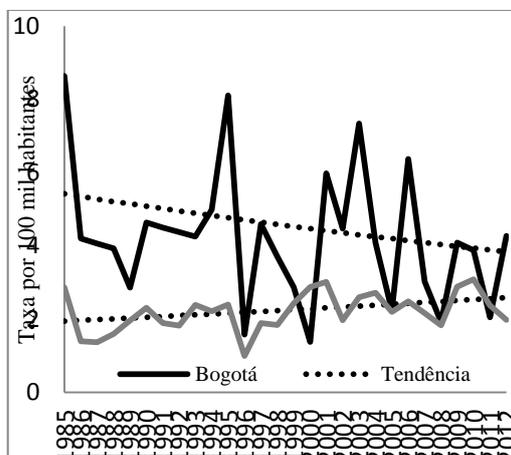
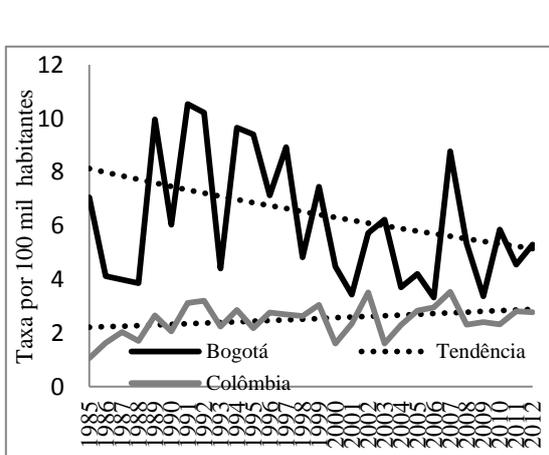
De 15 a 44 anos

De 15 a 44 anos



De 45 a 59 anos

De 45 a 59 anos

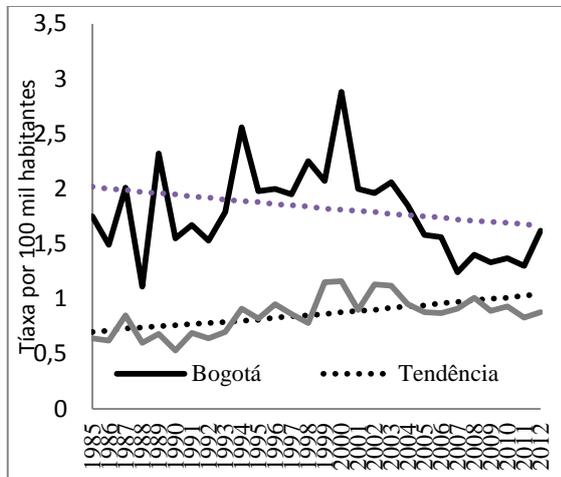


De 60 a 69 anos

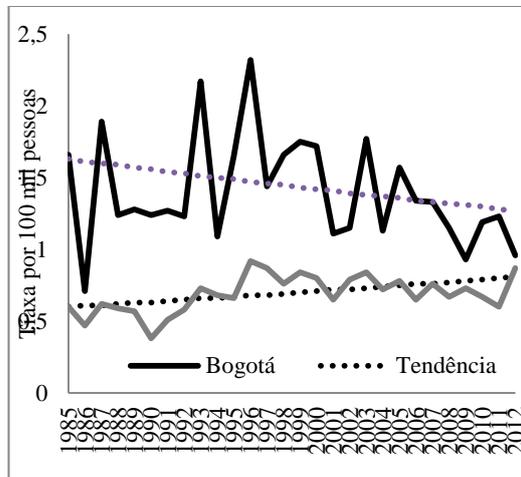
De 60 a 69 anos

**APÊNDICE C- OUTROS GRÁFICOS DA TENDÊNCIA DAS LEUCEMIAS MIELOIDES**

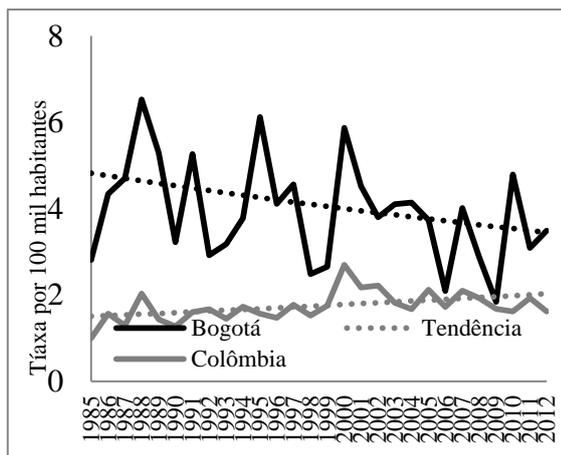
**Homens**



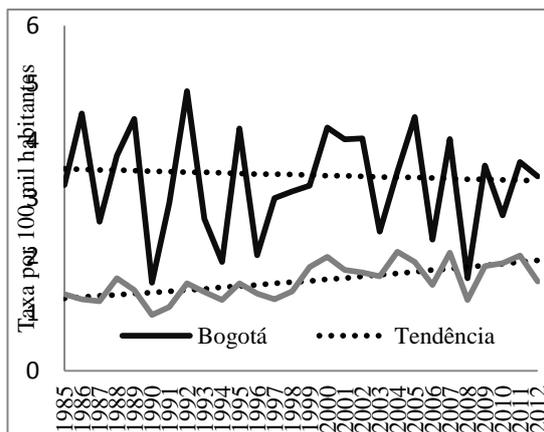
**Mulheres**



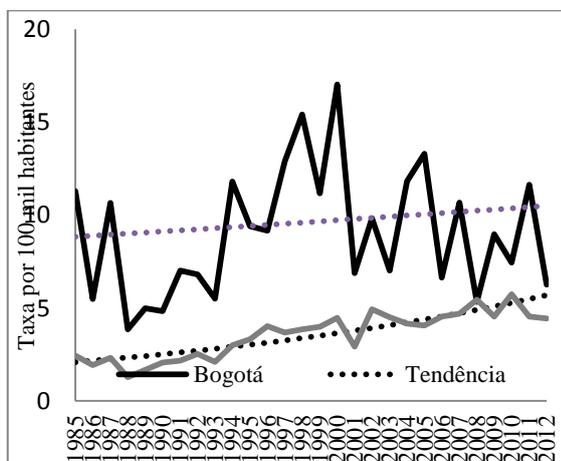
**De 15 a 44 anos**



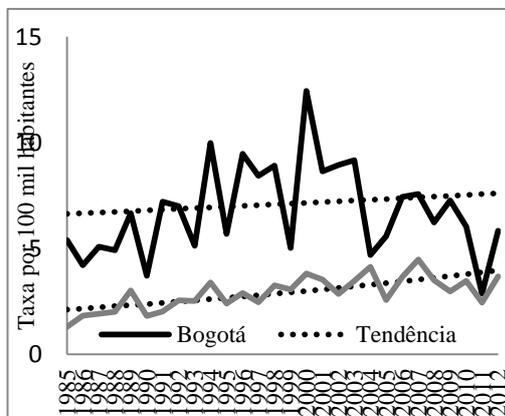
**De 15 a 44 anos**



**De 45 a 59 anos**



**De 45 a 59 anos**



**De 60 a 69 anos**

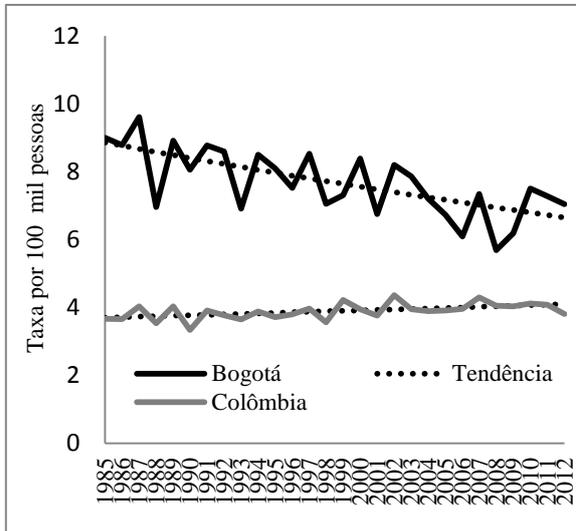


**De 60 a 69 anos**

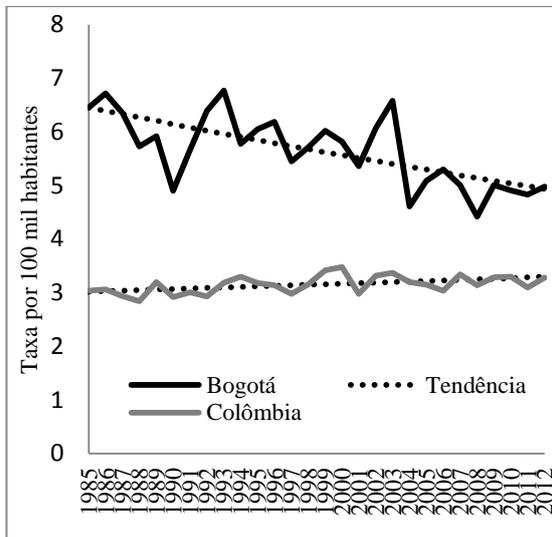


APENDICE D- OUTROS GRÁFICOS DA TENDÊNCIA DA LEUCEMIA COM A TAXA PADRONIZADA PELA IDADE.

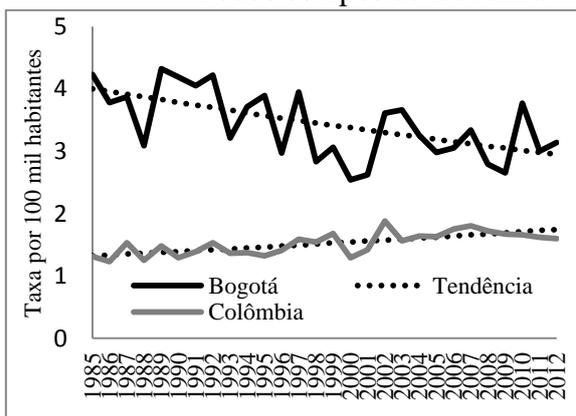
Homens



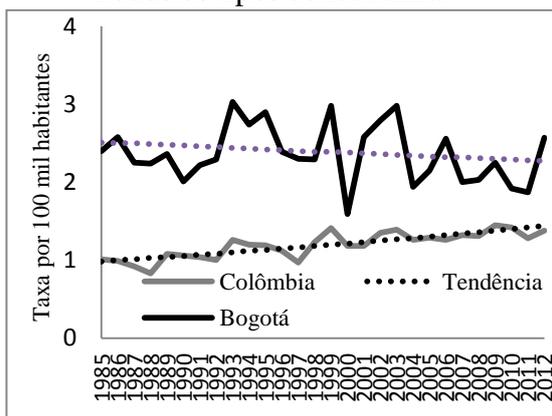
Mulheres



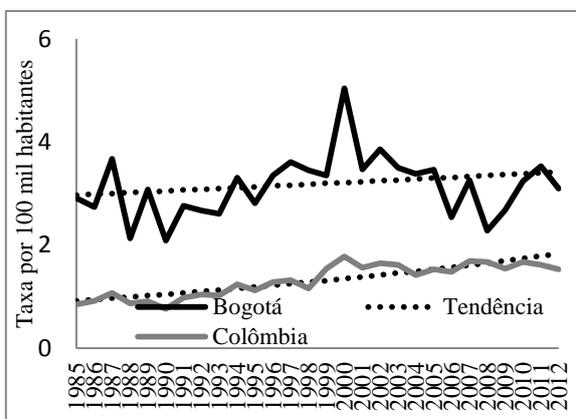
Todos os tipos de leucemia



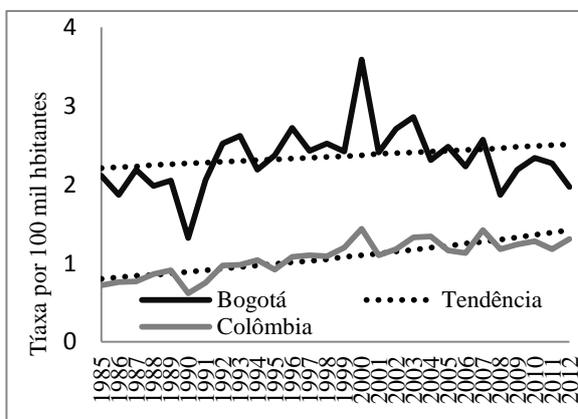
Todos os tipos de leucemia



LLA



LLA



LMA



LMA



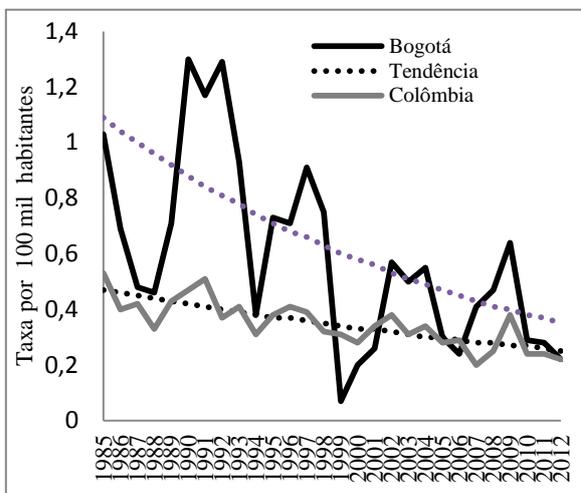
APENDICE E-VARIAÇÃO PERCENTUAL MÉDIA ANUAL DAS TAXAS  
PADRONIZADAS E RESPETIVOS INTERVALOS DE CONFIANÇA Á 95%  
PARA LEUCEMIA EM COLÔMBIA E NA BOGOTA 1985-2012.

| Colômbia         | APC              | IC95% |     | Bogotá           | APC               | IC95% |      |
|------------------|------------------|-------|-----|------------------|-------------------|-------|------|
| <b>Masculino</b> |                  |       |     | <b>Masculino</b> |                   |       |      |
| LLA              | 1.0 <sup>^</sup> | 0.6   | 1.4 | LLA              | -1.1 <sup>^</sup> | -1.7  | -0.5 |
| LMA              | 2.6 <sup>^</sup> | 2.0   | 3.2 | LMA              | 0.5               | -0.4  | 1.5  |
| Leucemias        | 0.4 <sup>^</sup> | 0.1   | 0.6 | Leucemias        | -1.1 <sup>^</sup> | -1.5  | -0.6 |
| <b>Feminino</b>  |                  |       |     | <b>Feminino</b>  |                   |       |      |
| LLA              | 1.4 <sup>^</sup> | 1.0   | 1.8 | LLA              | -0.4              | -1.1  | 0.4  |
| LMA              | 2.1 <sup>^</sup> | 1.5   | 2.7 | LMA              | 0.5               | -0.4  | 1.3  |
| Leucemias        | 0.3 <sup>^</sup> | 0.1   | 0.5 | Leucemias        | -1.0 <sup>^</sup> | -1.4  | -0.6 |

\* p<0,05

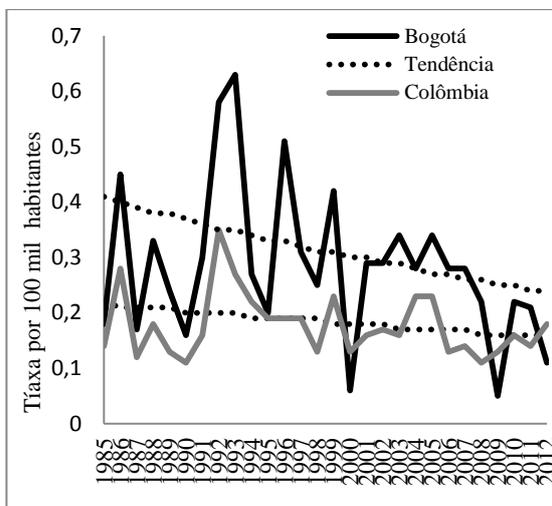
APÊNDICE F – OUTROS GRÁFICOS DA TENDÊNCIA DE LINFOMA DE HODGKIN

Homens

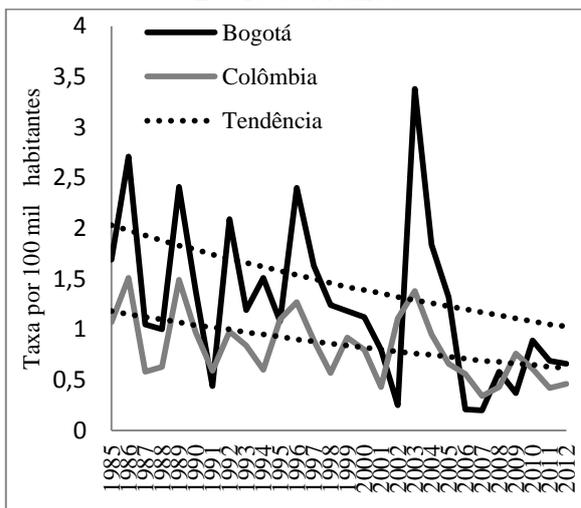


De 15 a 44 anos

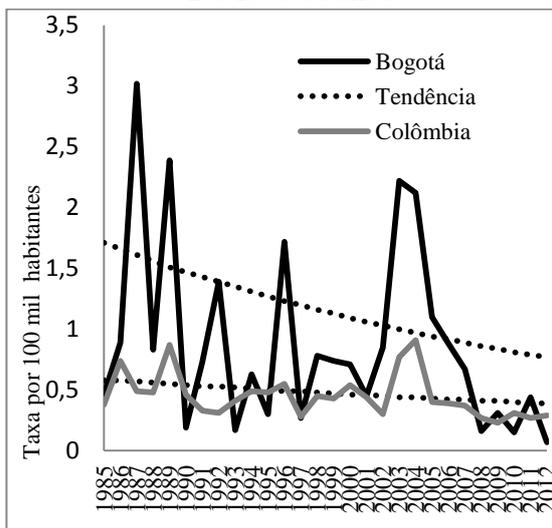
Mulheres



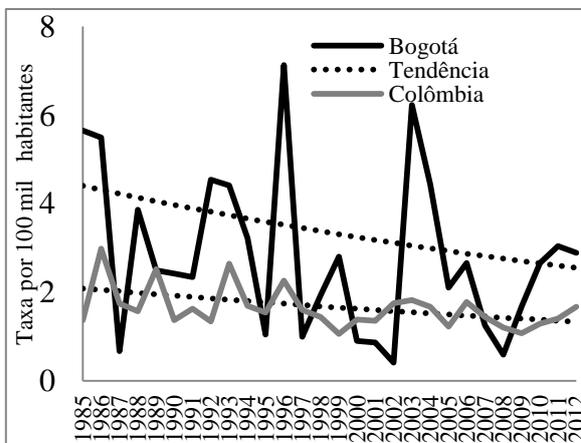
De 15 a 44 anos



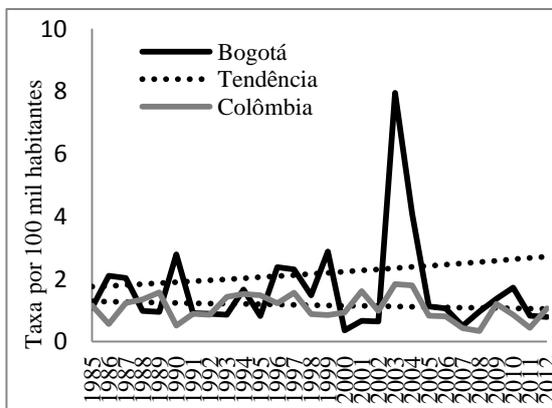
De 45 a 59 anos



De 45 a 59 anos



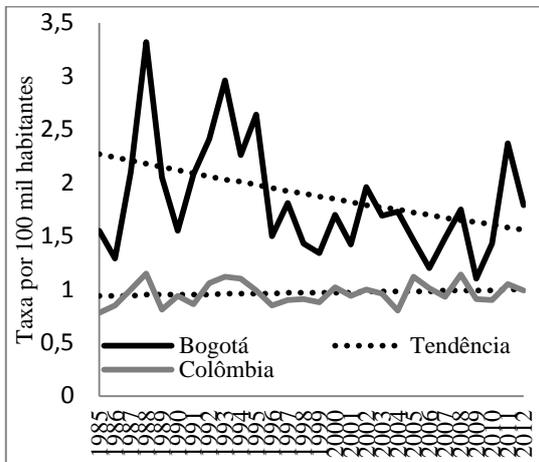
De 60 a 69 anos



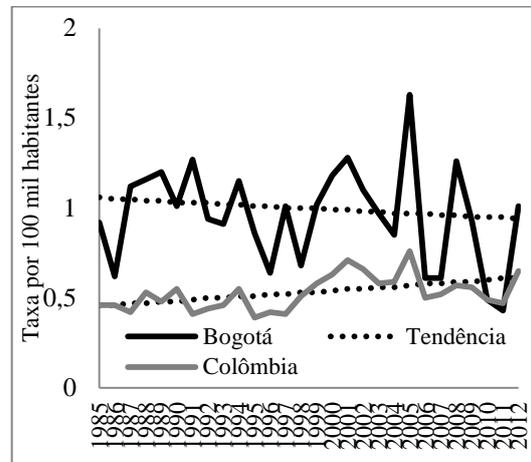
De 60 a 69 anos

APÊNDICE G – OUTROS GRÁFICOS DA TENDÊNCIA DE LINFOMA NÃO HODGKIN

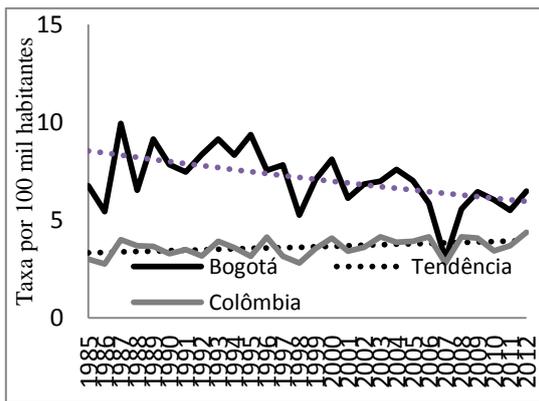
Homens



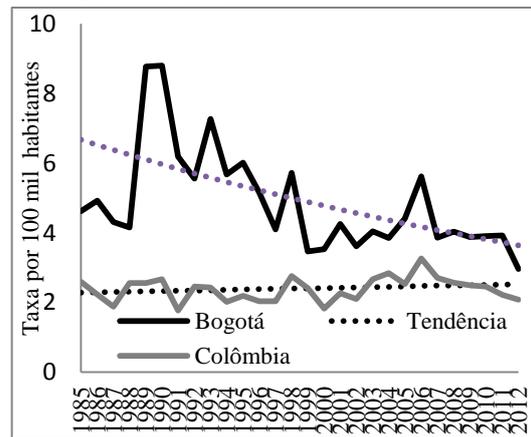
Mulheres



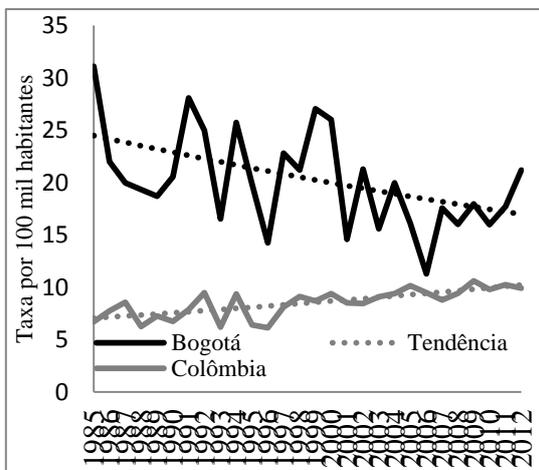
De 15 a 44 anos



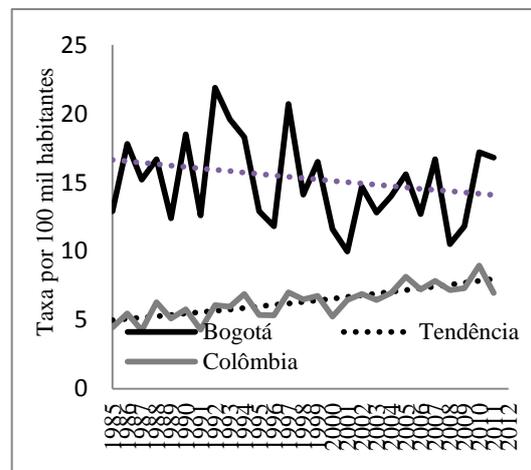
De 15 a 44 anos



De 45 a 59 anos



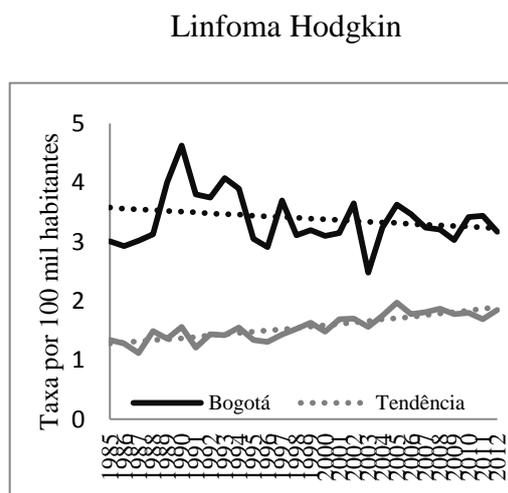
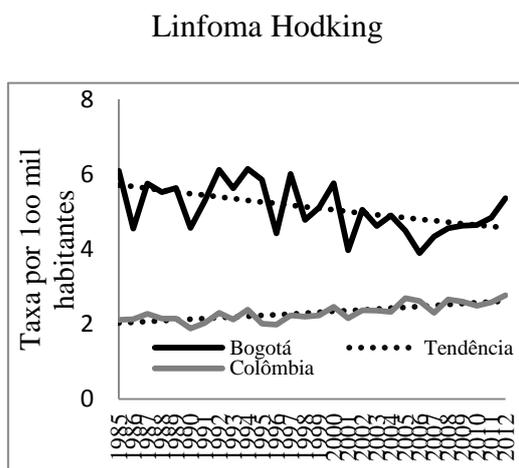
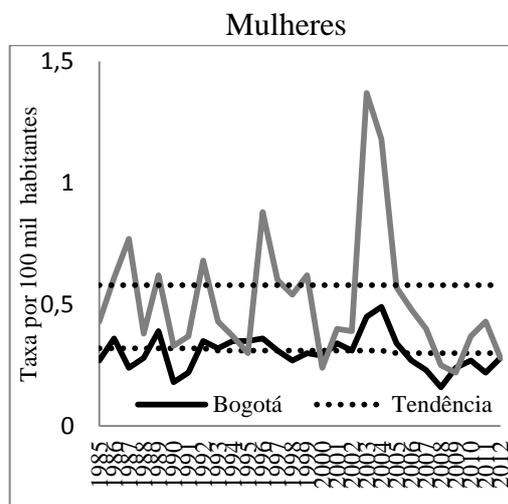
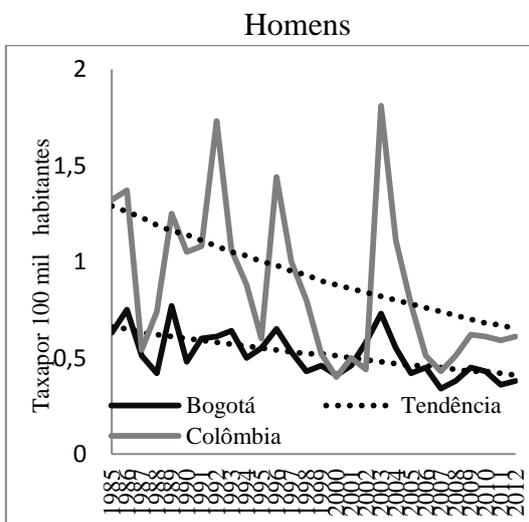
De 45 a 59 anos



De 60 a 69 anos

De 60 a 69 anos

APÊNDICE H – OUTROS GRÁFICOS DA TENDÊNCIA DOS LINFOMAS COM A TAXA PADRONIZADA PELA IDADE



Linfoma Não Hodking

Linfoma Não Hodking

APENDICE I-VARIAÇÃO PERCENTUAL MÉDIA ANUAL DAS TAXAS  
 PADRONIZADAS E RESPETIVOS INTERVALOS DE CONFIANÇA Á 95%  
 PARA LINFOMAS EM COLÔMBIA E NA BOGOTA 1985-2012

| Colômbia         | APC               | IC95% |      | Bogotá | APC               | IC95% |      |
|------------------|-------------------|-------|------|--------|-------------------|-------|------|
| <b>Masculino</b> |                   |       |      |        |                   |       |      |
| LH               | -1.7 <sup>^</sup> | -2.6  | -0.8 | LH     | -2.5 <sup>^</sup> | -4.4  | -0.5 |
| LNH              | 1.0 <sup>^</sup>  | 0.6   | 1.3  | LNH    | -0.8 <sup>^</sup> | -1.4  | -0.3 |
| <b>Feminino</b>  |                   |       |      |        |                   |       |      |
| LH               | -0.3              | -1.5  | 1.0  | LH     | -0.0              | -2.6  | 2.6  |
| LNH              | 1.5 <sup>^</sup>  | 1.1   | 1.8  | LNH    | -0.4              | -1.0  | 0.3  |

\* p<0,05