



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE, AMBIENTE E TRABALHO**

LUANA DE SOUZA OLIVEIRA ARAUJO

LINFOMA NÃO-HODGKIN E OCUPAÇÃO: UM ESTUDO CASO-CONTROLE

Salvador
2021



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE, AMBIENTE E TRABALHO**

LUANA DE SOUZA OLIVEIRA ARAUJO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- graduação em Saúde, Ambiente e Trabalho, da Faculdade de Medicina da Bahia, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Vasconcelos Rêgo.

Salvador
2021

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

FICHA CATALOGRÁFICA

LUANA DE SOUZA OLIVEIRA ARAUJO
LINFOMA NÃO-HODGKIN E OCUPAÇÃO: UM ESTUDO CASO-CONTROLE

Essa dissertação foi submetida ao processo de avaliação da Banca Examinadora para obtenção do título de Mestre em Saúde, Ambiente e Trabalho e aprovada em sua versão final em _____ atendendo às normas da legislação vigente da Universidade Federal da Bahia, Programa de Pós Graduação em Saúde, Ambiente e Trabalho, área de concentração em Saúde Coletiva.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Professor Dr. Marco Antônio Vasconcelos Rêgo
Universidade Federal da Bahia

Examinadora: Professora Dr^a Rita de Cássia Pereira Fernandes
Universidade Federal da Bahia

Examinadora: Professora Dr^a. Norma Suely Souto Souza
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

A minha amada mãe, minha fortaleza e meu refúgio;
A Leonardo, Gustavo e Guilherme, por fazerem tudo valer a pena.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela proteção cotidiana e pela força para chegar ao fim deste desafio.

Aos meus pais, pelo incentivo, preocupação e orações incansáveis.

Aos meus filhos, por me apresentarem uma forma de amor maior.

Ao meu esposo, por todo apoio, compreensão e paciência.

A minhas irmãs e aos meus sobrinhos por tanto amor envolvido.

A Rafaela pela prontidão de sempre e a minha sogra pela ajuda constante.

Ao professor Marco Antônio, toda minha admiração e gratidão por tantos ensinamentos, pela humildade e pela paciência.

A Éryka, por todas as contribuições, pela escuta e pela amizade.

A Manuela, grande responsável por esta conquista.

A Nilza, por todo cuidado e carinho com meus filhos na minha ausência.

A Lena, pelo socorro nas semanas de prova e pela preocupação rotineira.

A todos os professores do PPGSAT, especialmente professora Rita Fernandes pelos ensinamentos compartilhados e professora Verônica Cadena pela disponibilidade e ajuda na análise dos dados.

A professora Norma Sueli, pelas colaborações na qualificação.

Aos colegas de turma do PPGSAT pelos laços de amizade construídos, especialmente a Flávia e Jecio pelo convívio e por tantos momentos maravilhosos compartilhados e a Pauline pelo apoio ao longo do curso.

A Elizeu, pela ajuda na coleta dos dados.

A Caroline Casaes, a Inha e a todos os funcionários da Faculdade de Medicina pelo carinho, atenção e profissionalismo.

A CAPES, pela concessão da bolsa de estudos.

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para esta conquista.

ARAUJO, Luana de Souza Oliveira. **Linfoma não-Hodgkin e ocupação: um estudo caso-controle**. Orientador: Professor Dr. Marco Antônio Vasconcelos Rêgo. Dissertação (Mestrado em Saúde, Ambiente e Trabalho) – Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2021.

RESUMO

Os Linfomas não-Hodgkin (LNH) são um grupo heterogêneo de doenças hematológicas malignas do tecido linfoide, que apresentam incidência crescente. A maioria dos LNH ainda tem sua causa desconhecida, embora agentes infecciosos e exposição ocupacional e ambiental tenham sido envolvidos. O estado da Bahia possui economia diversificada, nas quais podem existir diversas exposições, tornando o estado propício à ocorrência dos LNH. Nesse sentido, a pesquisa objetivou investigar a associação entre ocupação e LNH em segurados do Instituto Nacional do Seguro Social (INSS) na Bahia, no período de 2014 a 2018, bem como descrever seu perfil epidemiológico e sua distribuição espacial no estado. Trata-se de um estudo caso controle baseado em registro de benefícios previdenciários concedidos no estado da Bahia, disponibilizados pelo INSS. Investigou-se uma população de 1.401 indivíduos, sendo 467 casos e 934 controles. Foi observada maior frequência de casos entre os homens e entre os indivíduos residentes na mesorregião Metropolitana de Salvador. Evidenciou-se associação positiva principalmente com as ocupações que envolvem contato com o público, o que reforçou a possibilidade de uma etiologia infecciosa. Também foi encontrada variação na distribuição geográfica do LNH e seus subtipos no estado. Conclui-se que a exposição a agentes infecciosos deve merecer cuidado por parte de empregadores no sentido da prevenção. As associações descritas com as regiões do estado podem indicar exposições ligadas à atividade agropecuária. Esses achados merecem investigações mais detalhadas.

Descritores: Linfoma não-Hodgkin, ocupação, epidemiologia, fatores de risco.

ABSTRACT

Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) are a heterogeneous group of malignant hematological diseases of the lymphoid tissue, with increasing incidence. Most NHL still have an unknown cause, although infectious agents and occupational and environmental exposures have been implicated. The state of Bahia has a diversified economy, in which there may be a variety of exposures, making the State prone to the occurrence of NHL. In this sense, a research aimed to investigate the association between occupation and NHL among insured individuals from the National Institute of Social Security (NISS) in Bahia, in the period from 2014 to 2018, as well as describing their epidemiological profile and their spatial distribution in the state. This is a case control study based on a register of social security benefits granted in the State of Bahia, made available by the NISS. The study population was composed of 467 cases and 934 controls. A higher frequency of cases was observed among men and residents in the metropolitan mesoregion of Salvador (capital of the State). A positive association was evidenced mainly with occupations that involve contact with the public, which reinforced the possibility of an infectious etiology. Variation was also found in the geographic distribution of the NHL and its subtypes in the state. It is concluded that exposure to infectious agents must deserve care by the employers to promote prevention. The associations described with some geographical regions may indicate exposures in the agricultural activities. These findings deserve more detailed investigations.

Descriptors: Non-Hodgkin's lymphoma, occupation, epidemiology, risk factors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 Representação espacial das taxas brutas de incidência de LNH por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação.
- Figura 2 Representação espacial das taxas ajustadas de incidência de LNH por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação.
- Figura 3 Localização geográfica das mesorregiões da Bahia.
- Tabela 1 Distribuição dos indivíduos segundo variáveis sociodemográficas. Bahia, 2014-2018
- Tabela 2 Distribuição das *odds ratios* da associação entre os LNH e ocupação e atividade econômica. Bahia, 2014 a 2018.
- Tabela 3 Distribuição das *odds ratios* da associação entre os LNH foliculares e ocupação e atividade econômica. Bahia, 2014 a 2018.
- Tabela 4 Distribuição das *odds ratios* da associação entre os LNH difusos e ocupação e atividade econômica. Bahia, 2014 a 2018.

LISTA DE SIGLAS

CBO	Classificação Brasileira de Ocupação
CID	Classificação Internacional das Doenças
CNAE	Classificação Nacional de Atividades Econômicas
CNIS	Cadastro Nacional de Informações Sociais
DATAPREV	Empresa de Tecnologia e Informações da Previdência Social
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EBV	Epstein-Barr Vírus
EUA	Estados Unidos da América
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida
HTLV-I	Vírus Linfotrópico de Células T humano tipo I
IARC	International Agency for Research on Cancer
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional do Câncer
INSS	Instituto Nacional do Seguro Social
LNH	Linfoma não-Hodgkin
OMS	Organização Mundial da Saúde
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 OBJETIVOS.....	13
3 REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1 LINFOMAS NÃO-HODGKIN	14
3.1.1 Distribuição geográfica.....	16
3.1.2 Incidência.....	17
3.1.3 Mortalidade.....	19
3.1.4 Fatores de risco	20
3.1.4.1 Fatores de risco modificáveis.....	21
3.1.4.1.1 Exposição ocupacional e LNH	23
3.1.5 Carcinogênese.....	25
3.1 ASPECTOS SÓCIO-ECONOMICOS DO ESTADO DA BAHIA	26
4 MÉTODO	28
4.1 Desenho do estudo	28
4.2 População e área.....	28
4.3 Critérios diagnósticos.....	28
4.4 Identificação e seleção dos casos	28
4.5 Identificação e seleção dos controles	29
4.6 Análise de dados.....	29
4.7 Aspectos éticos.....	30
5 RESULTADOS	30
5.1 ARTIGO	30
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
REFERÊNCIAS	50
ANEXO	57

1 INTRODUÇÃO

Os Linfomas não-Hodgkin (LNH) são um grupo heterogêneo de neoplasias malignas, que se formam a partir de diferentes tipos de linfócitos, a maioria a partir de células B. Os mais comuns em adultos são o linfoma difuso de grandes células B, que é agressivo (COLLEONI et al., 2009) e responsável por 31% de todos os LNH no mundo (BIERMAN; ARMITAGE, 2014) e o linfoma folicular, que é indolente (COLLEONI et al., 2009). Bierman & Armitage (2014) relatam que a maior parte dos LNH ainda tem sua causa desconhecida, embora possa ser atribuída a fatores causais relacionados aos distúrbios imunes hereditários e adquiridos, agentes infecciosos e exposição ocupacional e ambiental.

Os LNH apresentam uma incidência crescente (RÊGO, 1998; MULLER et al., 2005). É um dos cânceres mais comuns nos Estados Unidos, ocupando a oitava posição entre os anos de 2013-2017 (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020). No Brasil é a 10^a neoplasia mais frequente, com aproximadamente 13.000 casos novos em 2018 (WHO, 2019). No mesmo ano, foram estimados 450 novos casos para o estado da Bahia; desses, 240 em homens e 210 em mulheres (INCA, 2017). Já para o ano de 2020 eram esperados 510 casos novos no estado, 280 em homens e 230 em mulheres (INCA, 2019).

No que tange à mortalidade, foram registrados 3.292 óbitos por LNH no país no ano de 2016; desses 160 no estado da Bahia (BRASIL, 2019). Em 2018, esse número aumentou para 5.256, deixando o Brasil na 14^a posição do *ranking* de mortalidade por LNH no mundo (WHO, 2019).

Existem muitas profissões e substâncias químicas específicas encontradas nos ambientes de trabalho que colaboram para elevar o risco de alguns cânceres (BAHIA, 2003). Citam-se, por exemplo, os solventes (RÊGO et al., 2002; FRITSCHI et al., 2005; SMITH, M.; JONES e SMITH, A., 2007) e os agrotóxicos (McDUFFIE et al., 2001; SCHINASI E LEON, 2014) associados ao surgimento dos LNH.

O estado da Bahia possui economia diversificada, com grande participação dos ramos da agropecuária, da indústria e dos serviços (SEI, 2020), nos quais pode existir exposição a agentes químicos. A Região Metropolitana de Salvador (RMS) concentra um importante parque produtivo, com serviços variados, dentre eles envasamento de produtos químicos, fabricação de cosméticos, matéria-prima para plásticos, agrotóxicos, benzeno, tolueno, tintas e

vernizes (COFIC, 2019). Para alguns destes, há relato de associação com os LNH (COSTA; MELLO; FREDRICH, 2017).

O agronegócio tem sido forte no oeste baiano tornando essa região uma das que mais consome agrotóxico no Brasil, comprometendo a saúde do trabalhador. Ressalta-se que a agricultura familiar, presente nas mais diversas regiões do Estado, apresenta exposição mais significativa, devido à ausência de técnicas de manejo adequadas e do uso de equipamentos de proteção individual (PREZA et al., 2012; BRASIL, 2015).

O contexto econômico do estado da Bahia é propício à ocorrência dos LNH, e, portanto, justifica-se a realização de estudo dessa natureza, o qual investiga a associação entre LNH e ocupação no Estado da Bahia, seja pela incidência crescente ou pela diversidade dos tipos de exposição ocupacional encontrados no estado. Esse estudo poderá servir de subsídio para promoção de ações de vigilância em saúde do trabalhador, bem como para implementação de ações de prevenção de futuros agravos.

2 OBJETIVOS

Geral

- Investigar a associação entre ocupação e linfoma não-Hodgkin em segurados do Instituto Nacional do Seguro Social (INSS) na Bahia, no período de 2014 a 2018.

Específicos

- Descrever o perfil epidemiológico dos casos de linfoma não-Hodgkin nessa população;
- Descrever a associação entre potenciais fatores de risco ocupacionais e linfoma não-Hodgkin;
- Descrever a distribuição espacial do linfoma não-Hodgkin na Bahia.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 LINFOMAS NÃO-HODGKIN

O linfoma é o câncer que se inicia nas células do sistema imunológico (COLLEONI, 2009), podendo comprometer qualquer órgão do corpo (ARMITAGE et al., 2017), com apresentação ganglionar (nodal) ou extraganglionar (extra nodal). As neoplasias que se originam no tecido linfoide formam um grupo variado, mas estreitamente relacionado de neoplasias, dentre elas os LNH (MORTON et al., 2006). Estes são um grupo heterogêneo de distúrbios linfoproliferativos que apresentam poucas características clínicas em comum e diversas diferenças biológicas (RITTY; PRETI, 2000).

Após a identificação da célula de Reed-Sternberg foi possível definir a doença de Hodgkin como uma entidade diferenciada, sendo os demais linfomas intitulados linfomas não-Hodgkin. A transformação celular em linfoma a partir do sistema imune normal reproduz o aparecimento de anormalidades genéticas específicas relacionadas a tipos específicos de LNH. A ativação de proto-oncogenes é a anormalidade mais relevante nos LNH, embora translocações cromossômicas possam levar a fusões genéticas que codificam proteínas quiméricas e ainda pode haver associação com a deleção de genes supressores do tumor (BIERMAN; ARMITAGE, 2014).

Para melhor entendimento das características dos LNH foram desenvolvidos alguns sistemas para classificá-los. Essa classificação evoluiu constantemente ao longo do século XX e muitas propostas para sua terminologia, dentre elas a Formulação de Rappaport, Formulação de Trabalho, Classificação de Kiel e outras foram realizadas, entretanto, ocorreram incertezas no uso clínico, na viabilidade prática e na validade científica, pois essas classificações foram usadas em paralelo (MULLER et al., 2005).

Na década de 1990 foi criada a *Revised European American-Lymphoma Classification* (REAL) para identificar subgrupos clínico-patológicos de LNH, incluindo informações morfológicas, imunológicas, genéticas e clínicas que poderiam ser reconhecidas pelos clínicos. Este sistema foi adotado em 2008 para a classificação de linfomas da Organização Mundial da Saúde (OMS) (BIERMAN; ARMITAGE, 2014). Esta classificação da OMS define subentidades de linfoma que se fundamentam na história natural e características

biológicas (MESTER et al., 2006). De acordo com Kasper et al. (2017), o sistema de classificação da OMS é unificado, e agrupa todas as neoplasias linfoides em um único esquema. Dentro das neoplasias linfoides, as características morfológicas e imunológicas distinguem os linfomas de Hodgkin dos LNH. As características morfológicas, fenotípicas, genotípicas e clínicas, mais o estágio de diferenciação é que o permite identificar os subtipos de LNH (MORTON et al. 2006).

A classificação da OMS divide os LNH em originados a partir de células B ou células T/K e se são provenientes de células precursoras primitivas ou de células mais maduras (BIERMAN; ARMITAGE, 2014). Em 2016, essa classificação foi revisada, sendo incluídas adaptações que possibilitam avaliação mais precisa dos resultados, ao mesmo tempo em que permitiu o estudo de casos que não se encaixam em uma entidade determinada (FREEDMAN; FRIEDBERG; ASTER, 2018).

Silva Neto, Jalil e Araújo (2008) estudaram os aspectos clínicos e a classificação histopatológica dos LNH segundo a OMS, em um hospital em Salvador - Bahia e observaram que o LNH difuso de grandes células B foi o subtipo histológico mais comum, seguido pelo LNH anaplásico de grandes células. Esses achados contrastam com os de Perry et al. (2016). De acordo com esses autores, regiões em desenvolvimento tiveram uma frequência relativa substancialmente menor de LNH de células B e uma frequência mais alta de LNH T e natural killer em comparação com o mundo desenvolvido, embora entre os de células B, o difuso de grandes células tenha sido o subtipo mais comum nas regiões em desenvolvimento.

Os LNH também podem ser apresentados conforme sua velocidade de crescimento ou de distribuição em indolentes ou agressivos. Os LNH indolentes são aqueles que crescem e se distribuem lentamente, sendo seu tipo mais comum o subtipo folicular. Os agressivos têm crescimento e distribuição rápidos. O tipo mais comum é o difuso de grandes células B (FREEDMAN; FRIEDBERG; ASTER, 2020).

O subtipo histológico e os locais acometidos é que determinarão a apresentação clínica dos LNH, que pode variar amplamente de indivíduo para indivíduo. Alguns subtipos podem apresentar linfadenopatias por anos, ao passo que outros são muito agressivos e se não tratados podem ocasionar o óbito em semanas (FREEDMAN; FRIEDBERG; ASTER, 2020).

3.1.1 Distribuição geográfica

A distribuição dos subtipos de LNH difere em todo o mundo (ARMITAGE et al., 2017). Com dados de oito países de quatro continentes distintos, Anderson, Armitage e Weisenburger (1998) evidenciaram que os principais subtipos histológicos variavam de acordo com a localização geográfica. Mais tarde, um estudo realizado para comparar as frequências relativas dos subtipos em sete regiões do mundo demonstrou diferenças geográficas significativas, sugerindo que as variações na distribuição dos fatores de risco e/ou características da população são provavelmente os responsáveis. Nesse estudo foi encontrada maior proporção de LNH em homens na América Central, América do Sul, Sudeste da Europa, África do Sul, Oriente Médio, Norte da África e Extremo Oriente (57,1%) quando comparadas a América do Norte e Europa Ocidental (51,1%). As primeiras regiões compreendendo o mundo em desenvolvimento e as demais o mundo desenvolvido (PERRY et al., 2016).

Laurini et al. (2012) avaliaram as características clínicas e a distribuição dos subtipos de LNH em diferentes países na América do Sul e América Central e compararam os achados a uma coorte de casos de LNH na América do Norte. Concluíram que a distribuição dos subtipos varia significativamente por região. Observaram também uma frequência significativamente maior de LNH de alto grau de células B no Brasil, Guatemala e Peru quando comparados com a América do Norte. O linfoma da zona marginal (MZL) de tecido linfoide associado à mucosa (MALT) foi comum no Brasil e no Chile. Diumenjo et al. (2016) analisaram mais de 19.000 casos incidentes de LNH e 52.000 óbitos desvelando variação geográfica vasta na incidência dos LNH nas Américas Central e do Sul. Os resultados desses estudos sugerem que fatores de risco ambientais e do hospedeiro, como raça, por exemplo, estão envolvidos no desenvolvimento dos LNH (LAURINI et al., 2012).

Divergências na distribuição geográfica são expressivas para o LNH folicular, que ocorre mais em países ocidentais. As taxas mais elevadas de LNH agressivo de células T, e de apresentação extra nodal são frequentes na Ásia. No Oriente Médio observam-se taxas maiores de doença extra nodal intestinal; já na África, o linfoma endêmico de Burkitt é responsável por uma proporção significativa desses tumores (MULLER et al., 2005).

Essa alternância geográfica na distribuição dos LNH pode ser em parte resultado da prática diagnóstica, da qualidade da certidão de óbito, das particularidades nas práticas de

registro e classificação da doença. Ressalta-se a necessidade de dados de alta qualidade e melhorias na precisão do diagnóstico histológico dos LNH (DIUMENJO et al., 2016).

3.1.2 Incidência

Os LNH são os cânceres hematológicos mais incidentes, e suas taxas vêm crescendo progressivamente nos últimos anos. Atualmente ocupa a 12^a posição no *ranking* dos tipos de cânceres mais comuns no mundo. Estimativas mundiais apontam a ocorrência de aproximadamente 510 mil casos novos no ano de 2018, desses aproximadamente 285 mil em homens e aproximadamente 225 mil em mulheres (GLOBOCAN, 2019). Os países industrializados são responsáveis pelas maiores taxas desse tipo de câncer (COSTA; MELLO; FRIEDRICH, 2017).

A estimativa nos Estados Unidos (EUA) para o ano de 2017 foi de 72.240 casos (SIEGEL; MILLER e JEMAL, 2017), para o ano de 2018 foi de 73.253 novos casos (WHO, 2019) e para 2019 cerca de 74.200 casos novos de LNH, sendo 41.090 em homens e 33.110 em mulheres (SIEGEL; MILLER e JEMAL, 2019), evidenciando um crescimento progressivo no número de casos no país.

Chihara et al. (2014) avaliaram as diferenças na incidência e tendências temporais de várias neoplasias hematológicas no Japão e nos EUA e encontraram diferenças significativas na taxa de incidência e nas suas tendências. Observaram que o número total de neoplasias hematológicas cresceu substancialmente no Japão, enquanto nenhuma mudança evidente foi observada nos EUA, apenas um discreto aumento foi percebido para os LNH.

Um aumento sucessivo nas taxas de incidência de LNH foi observado na América Central e América do Sul em relação a outras regiões do mundo no período de 2003 a 2007, com maiores cargas no Uruguai, Equador, Peru e Colômbia, sendo possível observar a predominância do LNH difuso (40% a 62%) e menores taxas de LF (8% a 21%) (DIUMENJO et al., 2016).

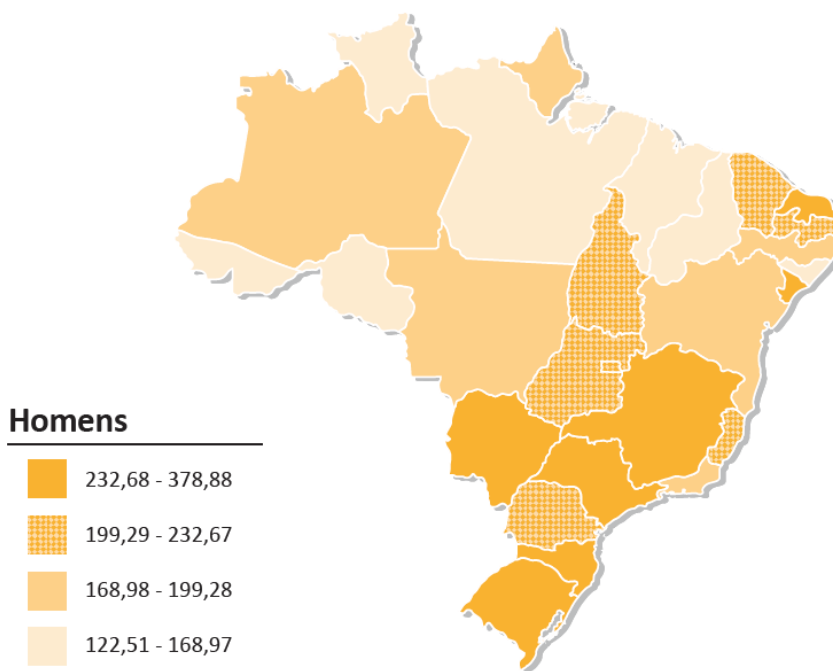
No Brasil, foram estimados 5.370 novos casos em homens e 4.810 em mulheres para o biênio 2018-2019 (INCA, 2017), denotando o crescimento da estimativa dos casos de LNH. Para o ano de 2020, foram previstos 6.580 novos casos de LNH em homens e de 5.450 novos casos em mulheres, condizendo a um risco estimado de 6,31 casos a cada 100 mil homens e de 5,07 para cada 100 mil mulheres. Já de acordo com dados do Globocan, os números foram

mais altos; estimou-se a ocorrência de 12.887 casos novos em 2018, ocupando o LNH a décima posição entre os cânceres mais incidentes no país (WHO, 2019).

A região nordeste teve estimativa para o ano de 2020 de 1.120 casos novos de LNH em homens e 990 casos novos em mulheres, sendo o décimo tipo de tumor mais frequente em homens e décimo segundo mais frequente em mulheres, isso desconsiderando os tumores de pele não melanoma. A estimativa do ano de 2020 para o estado da Bahia é de 510 casos novos de LNH. Desses, 280 em homens e 230 em mulheres, estimando-se taxas ajustadas de incidência por 100 mil habitantes de 3,80 e 2,60, respectivamente (Figuras 1 e 2). Para a capital baiana, o total de casos novos esperados é de 180 (INCA, 2019). De acordo com Sant et al. (2010), o fato de o LNH ser mais frequente nos homens do que nas mulheres, pode ocorrer devido a menor exposição das mulheres a fatores de risco ambientais e ocupacionais.

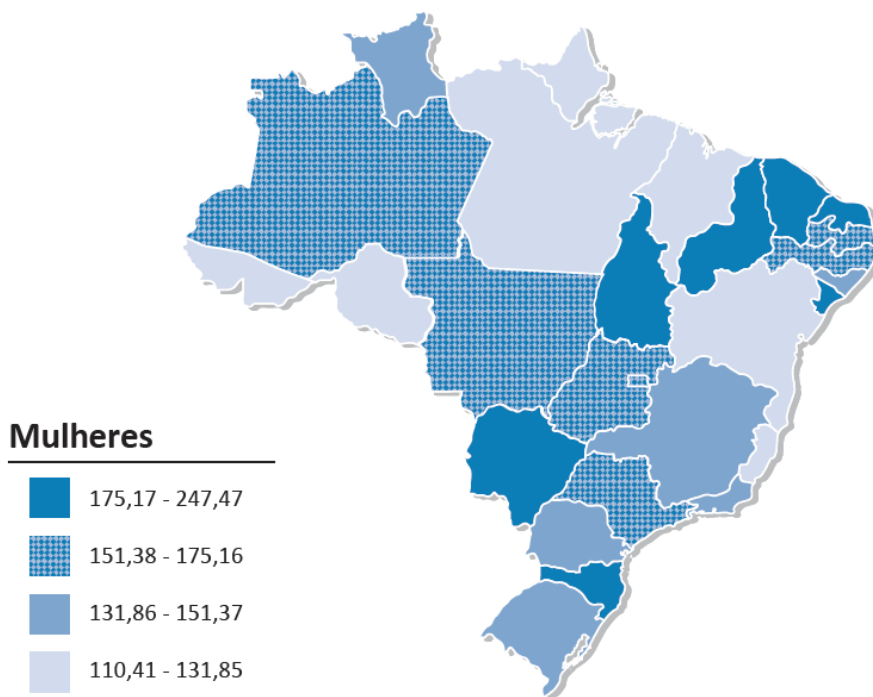
Ressalta-se que avanços nas técnicas para diagnóstico dos LNH, nas classificações histopatológicas e nos registros de casos de base populacional podem ser responsáveis pelo aumento da incidência de LNH ao longo das últimas décadas (COSTA; MELO; FRIEDRICH, 2017).

Figura 1. Representação espacial das taxas brutas de incidência de LNH por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação.



Fonte: INCA, 2019.

Figura 2. Representação espacial das taxas ajustadas de incidência de LNH por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação.



Fonte: INCA, 2019.

3.1.3 Mortalidade

Cerca de 20 mil óbitos por LNH eram esperados para 2019 nos EUA, sendo 11.510 em homens e 8.460 em mulheres (SIEGEL; MILLER e JEMAL, 2019). De acordo com dados do Globocan, foram estimados 20.712 óbitos por LNH nos EUA para o ano de 2018 e 5.256 óbitos por LNH no Brasil para o mesmo ano (WHO, 2019). Na região Nordeste, a Bahia ocupou o terceiro lugar em número de óbitos por LNH no período de 1996 a 2014, totalizando 2.903 casos, principalmente na faixa etária de 70 a 79 anos (GOMES, 2016).

Boccolini, Boccolini e Meyer (2015) averiguaram a tendência de mortalidade por LNH no Brasil, por Estados da Federação. Observaram uma tendência crescente entre 1989 e 1998 no Brasil e na região sudeste. Durante todo período do estudo, encontraram tendência estatisticamente significativa de aumento nas regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste, contrastando com a região Sul, que não apresentou tendência estatisticamente significativa no período. Verificaram também maiores taxas de mortalidade por LNH em indivíduos de faixa etária mais elevada, além de serem maiores entre os homens do que entre as mulheres.

Outro estudo descreveu as tendências de mortalidade por LNH no Brasil de 1996 a 2014, sendo verificados 55,8% dos óbitos no sexo masculino e 44,2% no sexo feminino, com concentração no número de óbitos por LNH na região Sudeste (52,4%). A região Norte apresentou as menores taxas e o menor número de óbitos por LNH no Brasil. A região Sul foi responsável por aproximadamente 20% do total dos óbitos por LNH no país. A região Centro-Oeste apresentou linhas de tendência crescente em todas as unidades federativas, exceto no Distrito Federal. Na região nordeste todos os estados mostraram linhas crescentes nas taxas de mortalidade (GOMES, 2016).

Em relação ao diagnóstico e tratamento dos LNH, foram observados avanços importantes nas últimas décadas (NOVAK et al., 2012). Cita-se melhor entendimento da biologia e genética, além da disponibilidade e melhor precisão dos métodos diagnósticos e terapias (ARMITAGE et al., 2017). O prognóstico e o tratamento de escolha para os LNH dependem do subtipo histológico, do estágio em que a doença se encontra e do estado geral de saúde do paciente (FREEDMAN; FRIEDBERG; ASTER, 2020; YILDIRIM; SINCAN, 2019), sendo o prognóstico muito mais dependente da histopatologia e só secundariamente afetado pelos outros fatores (FREEDMAN; FRIEDBERG; ASTER, 2020).

Dados epidemiológicos mostram redução da mortalidade por LNH na Itália, fato atribuível à melhoria global na assistência ao paciente, à utilização de medicamentos mais eficazes para os linfomas B e avanços nos tratamentos por meio do uso de altas doses de terapia com suporte de células-tronco autólogas. O tratamento de muitos tipos de linfoma, especialmente com fenótipo B, tem evoluído de forma considerável nos últimos anos após o uso da imunoterapia com anticorpos monoclonais CD20, melhorando a sobrevida desses pacientes. Entretanto, para outros linfomas agressivos ainda não foi alcançado progresso terapêutico (AIRTUM, 2017).

3.1.4 Fatores de risco

O LNH pode ocorrer em qualquer indivíduo, independente da idade, raça ou nível socioeconômico (FREEDMAN; FRIEDBERG; ASTER, 2020). A diversidade da etiologia entre os tipos dos LNH tem visibilidade crescente, com distintos padrões de incidência baseados na idade, geografia, sexo e raça (BOFFETTA, 2011). Outros fatores incluem distúrbios imunológicos, medicamentos, infecções, estilo de vida, genética, história familiar e fatores ocupacionais e ambientais (BOFFETTA, 2011; CERHAN; SLAGER, 2015). Uma

história familiar de um subtipo está mais fortemente associada ao risco para aquele subtipo (CERHAN; SLAGER, 2015).

Ressalta-se que em grande parte dos casos de LNH a etiologia é desconhecida (RITTY; PRETI, 2000; MESTER et al., 2006), podendo ocorrer em qualquer idade, sendo o aumento do risco proporcional ao aumento da idade. No momento do diagnóstico, mais da metade dos pacientes tem idade igual ou superior a 65 anos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019).

O LNH também foi associado a uma história pessoal de câncer e história de câncer em parentes de primeiro grau (McDUFFIE et al., 2001). Esse fato pode ocorrer possivelmente por vulnerabilidade hereditária, exposição a um agente que se associe aos dois cânceres ou efeito imunossupressor, ou ainda devido à quimioterapia ou radiação (BOFFETTA, 2011). Chatterjee et al. (2004) sugeriram que o risco familiar para LNH pode ser específico para irmãos e para homens. Um estudo caso-controle de base hospitalar na França também relatou associação positiva entre LNH e história familiar de câncer hematopoiético apenas entre homens, sugerindo uma predisposição genética ligada ao sexo (VILLENEUVE et al. 2009).

3.1.4.1 Fatores de risco modificáveis

O desenvolvimento do LNH pode também está ligado à exposição a agentes químicos ou físicos (RITTY; PRETI, 2000), os quais podem ter origem ocupacional. No que tange à exposição solar, Bertrand et al. (2011) encontraram aumento do risco de LNH em mulheres residentes em áreas de alta radiação UV-B, e não encontraram evidências de que o status de vitamina D fosse um fator protetor para o desenvolvimento dos LNH. Negri (2010) sinaliza que caso essa proteção fosse confirmada, poderia está associada à indução da síntese de vitamina D pela radiação ultravioleta.

Chihara et al. (2014) mencionaram que um dos motivos que levou a um aumento da incidência do LNH no Japão foi a ocidentalização no modo de vida. Em relação ao consumo de bebidas alcoólicas, as evidências epidemiológicas indicam um efeito favorável entre o consumo do álcool e o risco de LNH. Uma hipótese seria a redução do risco de LNH por meio do efeito imunomodulador, pois seu consumo leve ou moderado poderia aumentar a resposta imunológica. Outras hipóteses apoiam a presença de antioxidantes em determinadas bebidas alcoólicas e a melhora da sensibilidade à insulina pelo álcool (ROMEO et al., 2007; TRAMACERE et al., 2012).

Tratando-se do tabagismo, Boffetta (2011) ressalta que os estudos não sustentam uma relação causal com LNH. Diver et al. (2012) não encontraram associação entre o tabagismo atual e o risco de LNH em homens, ao mesmo tempo em que nas mulheres houve um risco 37% maior de LNH para as fumantes atuais em comparação com as que nunca fumaram. Também foi observado nesse estudo um risco de LNH 11% maior entre os ex-fumantes quando comparados aos que nunca fumaram, em ambos os sexos.

Albertset et al. (2017) salientam que o risco de câncer é maior em indivíduos obesos. Nota-se um crescimento da prevalência da obesidade no mundo desenvolvido, e esse fato pode ser atribuído ao aumento do consumo de alimentos ricos em gorduras e calorias, bem como à falta de atividade física (KABAT et al., 2012). De acordo com Skibola (2007), a obesidade aumenta o risco de LNH ao passo que atividade física moderada pode reduzi-lo. A estimativa é que 50% de todos os cânceres poderiam deixar de ocorrer com discretas mudanças nos hábitos de vida (ALBERTS et al., 2017).

Um dos principais fatores de risco modificáveis para LNH são as infecções (ARMITAGE, 2017; ENGELS, 2007). As funções normais das células podem ser inibidas por alguns vírus que transformam os linfócitos, podendo infectá-los diretamente. Algumas infecções podem elevar o risco de LNH, uma vez que propiciam a estimulação imunológica crônica e ativação persistente de linfócitos (ENGELS, 2007).

Estudo realizado por Martel et al. (2012) em oito regiões geográficas evidenciou que 16,1% de novos casos de câncer foram atribuídos às infecções. Essa fração era maior em países menos desenvolvidos (22,9%) quando comparados aos países mais desenvolvidos (7,4%), mostrando que as infecções têm um ônus importante para carga global de câncer. O LNH era dos cânceres associados à infecção (*H pylori*, EBV com ou sem HIV, vírus da hepatite C, vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1).

Alguns vírus, como Epstein-Barr (EBV) e o vírus linfotrópico de células T humano tipo I (HTLV-I) podem causar LNH específicos. O mesmo ocorre com a presença da bactéria *Helicobacter pylori* (RITTY; PRETI, 2000). Os LNH também podem ser complicações tardias de infecções pelo vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV) (SOARES et al., 2016). Coté et al. (1997) sugeriram que a imunodesregulação provocada pelo HIV, a integração do HIV em locais específicos ou a falha em controlar outros vírus podem ser relevantes na patogênese do LNH.

Fatores de risco como o vírus da hepatite C e certas condições autoimunes crônicas, aparentam aumento do risco de LNH, porém a baixa prevalência dessas exposições na população geral mostra pouco ou nenhum impacto nas tendências (SHIELS et al., 2013). De acordo com esses autores, embora muitos estudos tenham identificado fatores etiológicos que possam ter colaborado para elevar as taxas de LNH, o evento mantém-se inexplicável.

3.1.4.1.1 Exposição ocupacional e LNH

Fatores ambientais ocupacionais e sua associação com o desenvolvimento de LNH têm sido estudados (RÊGO, 2002; FRITSCHI et al., 2005; SMITH, M.; JONES e SMITH, A., 2007). Para Wogan et al. (2004), os fatores genéticos e ambientais podem intervir sobre o risco carcinogênico já que esses fatores influenciam os níveis de enzimas que ativam e desintoxicam os produtos químicos. De acordo com Siemiatycki et al. (2004), podem ocorrer associações com outros fatores genéticos ou ambientais que não produzem risco para alguns trabalhadores expostos, mas que apresentam alto risco para outros.

Ocupações como as de engenheiros, cozinheiros, garçons, metalúrgicos, eletricitas e trabalhadores na área de eletrônica, médicos, dentistas, veterinários, químicos, processadores de alimentos e de bebidas também podem estar associadas ao desenvolvimento de LNH (MESTER et al., 2006). Outro grupo profissional são os bombeiros, embora não se tenham identificadas exposições específicas nesta ocupação (BOFFETTA, 2011). De acordo com ‘t Mannetje et al. (2016), existe associação dos LNH com a ocupação de cabelereiro de mulheres. De acordo com esses autores, ainda há necessidade de novas pesquisas para que seja determinado um grupo preciso de ocupações e exposições que tenham importância potencial para a etiologia dos LNH.

Silva, Santana e Loomis (2000) apuraram as diferenças no perfil de mortalidade proporcional por câncer em militares da Marinha do Brasil comparando-os com uma população de referência. Verificaram uma associação entre a mortalidade proporcional por determinadas neoplasias entre os militares e alguns grupos ocupacionais. Os LNH estão dentre aqueles que acometeram de modo expressivo mais os militares do que a população de referência, prevalecendo nos grupos de manutenção e reparos e serviços gerais.

Rêgo (1998), em sua revisão de estudos epidemiológicos sobre exposição a solventes orgânicos e LNH, demonstrou que 72% desses estudos apresentavam os solventes como

possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de LNH. Rêgo et al. (2002), em estudo caso-controle, salientam que a exposição a solventes orgânicos, entre outras exposições ambientais, poderia contribuir para aumento de casos de LNH. Os trabalhadores de postos de revenda de combustíveis estão potencialmente expostos a distintos tipos de solventes e em sua maioria, esses profissionais não tenham sempre à disposição os equipamentos de proteção individual, ainda que esses não impeçam a absorção por todas as vias de exposição (MOURA-CORREA; LARENTIS, 2017).

Em sua revisão sobre o tema, Smith, M.; Jones e Smith, A. (2007) concluíram que as evidências suportam uma associação entre a exposição ocupacional ao benzeno e o LNH. Entretanto, foram revisados pela IARC (*International Agency for Research on Cancer*) mais de 100 estudos epidemiológicos sobre o benzeno, que confirmaram sua carcinogenicidade, porém com evidência limitada para o LNH (IARC, 2012). Siemiatycki et al. (2004) salientam que embora o benzeno seja classificado como carcinogênico ocupacional, ele pode ser encontrado no ambiente em geral, evidentemente em menor escala, havendo possibilidade de exposição mesmo fora do ambiente ocupacional. A exposição ambiental e ocupacional ao benzeno é tema de interesse mundial (MOURA-CORREA; LARENTIS, 2017), uma vez que o benzeno pode promover alterações cromossômicas e genéticas relevantes para o aparecimento dos LNH (SMITH, M.; JONES e SMITH, A., 2007).

O estudo de Mao et al. (2000) evidenciou que o risco de LNH é proporcional ao aumento de anos de exposição à benzidina e aos herbicidas em homens e aos anos de exposição a pó de madeira para as mulheres. Schinasi e Leon (2014) verificaram evidências consistentes de que exposição a pesticidas vivenciada em ambientes agrícolas ocupacionais podem ser importantes determinantes dos LNH. Dessa forma, ser um trabalhador agrícola pode aumentar o risco de LNH (PERAY; DAURES; ROSSI, 2001). Já Boffetta e Vocht (2007) referem que de forma geral, os indícios mostram uma fraca associação entre trabalho na agricultura e risco de LNH.

Nos últimos anos foram avaliadas pela IARC mais de 900 agentes, desses, 400 foram classificados como definitivamente carcinogênicos ou suspeitos de potencial cancerígeno, sendo 168 agentes individuais e 12 situações de exposição estão em ambientes ocupacionais (GUIMARÃES et al., 2019). Os linfomas e leucemias correspondem a aproximadamente 25% dos cânceres induzidos pelos mais de 100 carcinógenos humanos identificados pela IARC (EASTMOND; KESHAVA; SONAWANE, 2014).

A classificação de agentes carcinogênicos da IARC é considerada referência internacional no meio científico e avalia a força da evidência do risco de um agente para o câncer. Sendo grupo 1 considerado carcinogênico para humanos, com evidências suficientes em seres humanos; grupo 2A, provavelmente carcinogênico para seres humanos, com evidências limitada em seres humanos e evidência suficiente em animais; grupo 2B, possivelmente carcinogênico para seres humanos, com evidência suficiente em animais, mas limitada em seres humanos; grupo 3, não é classificável em relação a sua carcinogenicidade para os seres humanos e grupo 4, provavelmente não é carcinogênico para os seres humanos (IARC, 2019).

Embora existam muitas evidências científicas sobre a etiologia dos cânceres, não existem estimativas quantitativas do potencial da prevenção do câncer relacionado a tais fatores de risco (SILVA et al., 2016). De forma geral, têm ocorrido progressos na compreensão e análise das associações causais entre exposição ocupacional e câncer; entretanto, ainda existem diversas lacunas a serem preenchidas (CHAGAS; GUIMARÃES; BOCCOLINI, 2013). Estudos epidemiológicos sobre mortalidade ou risco de LNH e sua relação com exposição ocupacional a produtos químicos são diversos, entretanto, seus resultados ainda não mostraram associações positivas consistentes (BOFFETTA, 2011).

3.1.5 Carcinogênese

A linfomagenese (malignização de células linfoides) engloba uma série de alterações genéticas e epigenéticas implicadas na transformação de uma célula normal em uma célula maligna (EASTMOND; KESHAVA; SONAWANE, 2014). As células cancerosas infringem os limites normais da divisão celular e adentram e ocupam regiões que seriam de outras células. A junção dessas propriedades torna o câncer particularmente perigoso (SMITH et al., 2016). Uma célula cancerosa pode levar anos para se proliferar até formar um tumor aparente. Esse mecanismo de formação do câncer ocorre geralmente de forma lenta, pelos efeitos cumulativos da exposição, frequência e interação com distintos agentes cancerígenos. Características individuais devem ser ponderadas (INCA, 2018). Indivíduos que herdaram alterações genéticas em um dos mecanismos de reparo ao DNA (ácido desoxirribonucleico), levando ao acúmulo de mutações em taxas elevadas, apresentam um risco aumentado de desenvolver câncer (ALBERTS et al., 2017).

O processo de carcinogênese é composto por algumas etapas. A iniciação é a primeira; uma fase rápida e irreversível, consequente da ação mutagênica de um carcinógeno. Se o prejuízo ao DNA não for restaurado completamente essa fase será definitiva. A promoção é a segunda etapa; nessa atuam os agentes promotores, que incentivam a proliferação celular e impedem a apoptose, sendo reversível quando se retira o estímulo promotor. A etapa final do processo é a progressão, na qual as lesões pré-neoplásicas são convertidas em câncer. Trata-se de uma etapa irreversível, onde se cessam as respostas aos estímulos de controle de crescimento, ocorrendo proliferação celular autônoma (KLAUNIG; KAMENDULIS, 2012).

A carcinogênese pode estar associada à mutagênese (alterações na sequência de DNA). Tal associação é nítida para carcinógenos químicos e radiação (ALBERTS et al., 2017). Após a exposição a um carcinógeno químico, o desenvolvimento de um câncer é um evento relativamente raro, pois a célula tem a capacidade de reconhecer e reparar os danos no DNA. Esse reparo deve ocorrer antes da célula se dividir, para ser efetivo (KLAUNIG; KAMENDULIS, 2012).

3.1 ASPECTOS SÓCIO-ECONOMICOS DO ESTADO DA BAHIA

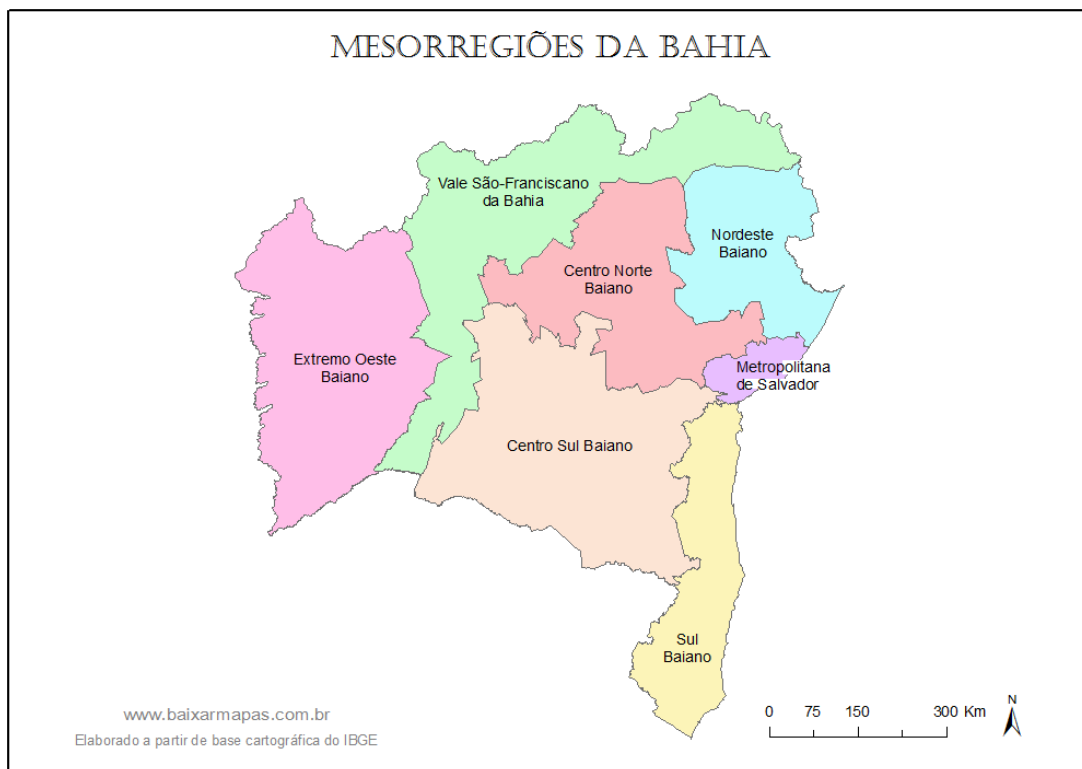
O estado da Bahia é uma das 27 unidades federativas do Brasil, situado a sul da região nordeste do país, ocupando uma área de unidade territorial de 564.760,427 km² e população estimada para o ano de 2020 de 14.930.634 pessoas (IBGE, 2019).

De acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o Estado da Bahia está dividido em sete mesorregiões: Extremo Oeste Baiano; Vale São Francisco da Bahia; Centro-Norte Baiano; Nordeste Baiano; Metropolitana de Salvador; Centro Sul Baiano; e Sul Baiano (Figura 3). Essas, junto com as microrregiões geográficas formam a regionalização. Criada a partir do estudo Divisão Regional do Brasil em Mesorregiões e Microrregiões geográficas do ano de 1990 e utilizadas pelo IBGE para todo o território nacional (SEI, 2020).

Dentre os setores da economia baiana, destacam-se a agropecuária, a indústria e comércio e serviços. Em 2018 a Bahia ocupou o 2º lugar em fruticultura no Brasil. Também houve destaque para o refino de petróleo em São Francisco do Conde e para produtos químicos, borracha e plástico em Camaçari. Metade da população do estado encontra-se no

Semiárido Baiano, região que compreende 278 municípios, sendo responsável por 51,4% da produção agropecuária; 22,0% da produção da indústria e 36,6% da produção dos serviços (SEI, 2020).

Figura 3. Localização geográfica das mesorregiões da Bahia.



Fonte: www.baixarmapas.com.br

A RMS agrega as principais atividades industriais do estado; as mesorregiões do centro-norte, nordeste e centro-sul baianos, se destacam a agricultura familiar; o sul baiano agrupa a produção agrícola, principalmente de cacau e celulose; no extremo oeste baiano se sobressaem às produções de grãos; o vale São Francisco tem a economia em torno da fruticultura irrigada. O estado ainda se destaca no setor de extração mineral, sendo o maior produtor de cobre, cromita, urânio e magnesita do país, além de possuir um campo de gás natural e outros minérios para exploração (WANDERLEY; SANTOS; PORTUGAL, 2014).

4 MÉTODO

4.1 Desenho do estudo

Estudo caso-controle com base em registro de benefícios previdenciários concedidos por linfomas não-Hodgkin.

4.2 População e área

A população do Estudo foi composta por todos segurados do INSS que foram afastados das atividades laborais no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018, recebendo benefício previdenciário ou acidentário, com diagnóstico médico informado nos registros do INSS de Neoplasia, residentes no Estado da Bahia, configurando um censo. O estado da Bahia está situado ao sul da região nordeste do país (IBGE, 2019), apresentando a maior extensão territorial, a maior população, o maior produto interno bruto e o maior número de municípios entre os estados nordestinos (DATASUS, 2019), com uma população estimada de 14,9 milhões de habitantes, para o ano de 2019. Considerando apenas os ocupados, 40,1% das pessoas com 16 anos ou mais possuem trabalho formal (IBGE, 2020).

4.3 Critérios diagnósticos

Foram selecionados todos os casos de LNH incluindo as subcategorias (C82 a C85), que foram posteriormente agrupados segundo a 10ª revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10). Não houve acesso aos laudos de anatomia patológica nem houve revisão de lâminas, dada a natureza da investigação.

4.4 Identificação e seleção dos casos

A identificação dos casos foi realizada por meio de um banco de dados do Sistema Único de Informações de Benefícios do Ministério da Economia. Trata-se de um sistema de registro de dados elaborados pela Empresa de Tecnologia e Informações Ministério da

Previdência Social (Dataprev) e de responsabilidade da Diretoria de Benefícios do Instituto Nacional do Seguro Social, onde são cadastrados os episódios previdenciários que levam à concessão de um benefício.

Os benefícios B31 e B91 são devidos ao segurado que está impedido de exercer suas funções por acidentes ou doenças não relacionadas ao trabalho ou por acidentes e doenças relacionados ao trabalho, respectivamente. Foram excluídos do estudo os segurados filiados como contribuintes individuais que não informaram atividade, os segurados facultativos e os segurados em que a empresa contratante não informou a Classificação Brasileira de Ocupações (CBO) nem a Classificação Nacional de Atividades Econômicas (CNAE), bem como os segurados residentes em outro estado que solicitaram o benefício no estado da Bahia.

Foi utilizado também o Cadastro Nacional de Informações Sociais (CNIS), base de dados do Governo Federal na qual estão contidas informações trabalhistas e previdenciárias de todos os trabalhadores, incluindo maior tempo de serviço e sua respectiva ocupação. Foi considerada a duração total em anos para indivíduos que assumiram a mesma ocupação em mais de uma ocasião.

4.5 Identificação e seleção dos controles

Para composição do grupo controle foram selecionados indivíduos com neoplasias da tireoide, próstata, mama, útero, pâncreas, brônquios e pulmões, fígado, rim, pelve renal, bexiga e glândula supra renal, registrados no mesmo banco de dados e com mesmo período de concessão dos casos, na proporção de 2:1, que receberam benefício previdenciário das espécies B31 ou B91. Os indivíduos foram escolhidos seguindo-se a ordem do registro do benefício previdenciário, até se encontrar os dois primeiros indivíduos do mesmo sexo que preenchessem os critérios. Além dos mesmos critérios para a exclusão dos casos citados acima, excluíram-se também os benefícios previdenciários concedidos em função dos demais tumores.

4.6 Análise de dados

A variável dependente foi o diagnóstico de LNH, a principal variável independente foi ocupação e as covariáveis de interesse foram: data do diagnóstico, CNAE, tempo de trabalho

na ocupação de maior período, idade do segurado no diagnóstico, sexo e mesorregião de residência. Foi utilizado o software Rstudio, versão 1.2.1335 para entrada e análise de dados. A princípio foi realizada a análise descritiva de todas as variáveis. As variáveis contínuas foram agrupadas em categorias. Após esta análise, foram calculadas as *odds ratios*. Como não houve amostragem aleatória (censo de casos e amostragem não aleatória de controles), não se realizou processo de inferência estatística. Para as subanálises, formaram-se grupos de caso, conforme subtipos dos LNH, mantendo-se o conjunto completo de controles para cada grupo de caso.

4.7 Aspectos éticos

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia. Todos os cuidados previstos nas Resoluções n. 466/12 e a n. 510/16 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), foram adotados a fim de garantir a privacidade, incluindo a retirada dos campos que possibilitem a identificação dos indivíduos da base de dados (Anexo). Não foi possível a aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido, pois o estudo constou de um grande número de casos extraídos de banco de dados de base secundária que englobava todo estado da Bahia.

5 RESULTADOS

5.1 ARTIGO

LINFOMA NÃO HODGKIN E OCUPAÇÃO: UM ESTUDO CASO-CONTROLE

**Luana de Souza Oliveira Araujo
Marco Antônio Vasconcelos Rêgo**

RESUMO

Objetivo: Investigar a associação entre ocupação e LNH em segurados do Instituto Nacional do Seguro Social na Bahia. **Método:** Estudo caso-controle com base em registro de benefícios previdenciários concedidos no estado da Bahia. O grupo caso foi composto por todos os segurados com diagnóstico de LNH que receberam benefício entre janeiro de 2014 e dezembro de 2018. O grupo controle foi formado por indivíduos com outras neoplasias, registrados no mesmo banco, numa proporção de 1:2. **Resultados:** a população era majoritariamente masculina (67%), residente na mesorregião Metropolitana de Salvador (44,1%), com média de idade de 44,6 anos para os casos e 51,2 para os controles. Observou-se associação positiva particularmente com as ocupações de gerente ($OR= 2,71$); técnico em ciências administrativas ($OR= 2,87$) e profissionais de ciências sociais e humanas ($OR=2,72$). Destaca-se a associação positiva entre quase todos os subtipos de LNH e a ocupação de gerente, bem como para os trabalhadores do comércio com todos os subtipos. O LNH difuso foi associado principalmente com vendedores ($OR= 2,20$) e profissionais das ciências sociais e humanas ($OR= 3,07$). O LNH de células T foi associado positivamente com os escriturários ($OR= 2,22$). O LNH de outros tipos foi associado aos vendedores ($OR= 3,64$) e técnicos em ciências administrativas ($OR= 4,76$). Residir na mesorregião Centro Norte ($OR= 1,45$) foi a principal associação positiva encontrada entre LNH e as mesorregiões. O LNH folicular foi associado à residência na mesorregião Centro Sul ($OR= 2,19$) e o LNH difuso a mesorregião Centro Norte ($OR= 1,89$). **Conclusão:** Foi verificada associação entre LNH e seus subtipos com ocupações que envolvem contato com o público, como vendedores, gerentes e técnicos em ciências administrativas, reforçando a possibilidade de uma etiologia infecciosa. Foi observada variação geográfica na distribuição do LNH, com concentração de casos na mesorregião Centro Norte. A associação descrita com a região Centro Sul pode indicar exposição ligada à atividade agropecuária. Pesquisas futuras são fundamentais para delinear um conjunto de ocupações potenciais consideráveis para a etiologia do LNH.

Descritores: Linfoma não-Hodgkin, ocupação, fatores de risco.

ABSTRACT

Objective: To investigate the association between occupation and NHL in insured persons from the National Institute of Social Security in Bahia. **Method:** Case-control study based on registration of social security benefits granted in the state of Bahia. The case group consisted of all polycyholders diagnosed with NHL who received a benefit between January 2014 and December 2018. The control group was formed by individuals with other neoplasms, registered at the same bank, in a ratio of 1: 2. The Rstudio software was used for data entry and analysis, and odds ratios (OR) were calculated. **Results:** the population was mostly male (67%), residing in the metropolitan mesoregion of Salvador (44.1%), with an average age of 44.6 years for the cases and 51.2 for the controls. A positive association was observed, particularly with manager's occupations (OR= 2.71); technician in administrative sciences (OR= 2.87) and professionals in social and human sciences (OR = 2.72). The positive association between almost all NHL subtypes and the occupation of manager stands out, as well as for trade workers with all subtypes. The diffuse NHL was associated mainly with salespeople (OR= 2.20) and professionals in the social and human sciences (OR= 3.07). T-cell NHL was positively associated with clerks (OR= 2.22). Other types of NHL were associated with salespeople (OR= 3.64) and technicians in administrative sciences (OR= 4.76). Living in the Centro Norte mesoregion (OR= 1.45) was the main positive association found between NHL and the mesoregions. Follicular LNH was associated with residency in the Central South mesoregion (OR= 2.19) and diffuse LNH in the Central North mesoregion (OR= 1.89). **Conclusion:** There was an association between NHL and its subtypes with occupations that involve contact with the public, such as salespeople, managers and technicians in administrative sciences, reinforcing the possibility of an infectious etiology. Geographic variation was observed in the distribution of the NHL, with a concentration of cases in the central northern mesoregion. The association described with the Center South region may indicate exposure linked to agricultural activity. Future research is essential to outline a set of considerable

Descriptors: Non-Hodgkin's lymphoma, occupation, risk factors.

INTRODUÇÃO

O aumento na incidência do câncer tem instigado pesquisadores da saúde pública a se esforçarem para entender melhor sua origem e sua relação com ocupação (GUIMARÃES et al., 2019). Uma gama desses estudos inclui os Linfomas não-Hodgkin (LNH), tumor do sistema imunológico (SHANKLAND, 2012) que possui diversos subtipos e sua frequência varia de acordo com as regiões geográficas (ISIKDOGAN et al., 2004).

A incidência do LNH tem aumentado em todo o mundo (RÊGO, 1998; MULLER et al., 2005). A estimativa para 2020 é que o LNH seja responsável por 4,3 % de todos os casos incidentes de câncer e 3,3% de todas as mortes por câncer nos EUA (SEER, 2019). No Brasil serão esperados para cada ano do triênio 2020-2022, 6.580 casos em homens e de 5.450 em mulheres, sendo o décimo tipo de tumor mais frequente em homens e o décimo segundo em mulheres na região Nordeste. Na Bahia para o ano de 2020, se esperam 280 casos em homens, desses 80 na capital e 230 casos em mulheres, sendo 100 na capital (INCA, 2019).

A maioria dos linfomas ainda tem sua etiologia desconhecida, porém agentes infecciosos e exposições ambientais e ocupacionais são apontados como possíveis fatores de risco (BIERMAN; ARMITAGE, 2014). As exposições e ocupações potenciais que podem causar LNH podem variar a depender da região de estudo, devido às exposições, a distribuição dos subtipos e as próprias diferenças nas características dos indivíduos (MANNETJE et al., 2016).

O estado da Bahia possui uma grande diversidade econômica e fitogeografia variada, o que permite diversas alternativas de agricultura (VIDAL, 2015). Sua economia tem grande participação nos ramos da indústria e dos serviços (SEI, 2020), fato que confere ao estado amplas possibilidades de exposição ocupacional e ambiental, algumas já relacionadas ao aumento do risco de LNH, dentre elas exposição à poluição do ar das indústrias (RAMIS et al., 2009), poeira, solventes, pesticidas e vírus. Apesar dos avanços nos estudos em busca de fatores associados a esse tipo de câncer, um grupo de exposições ocupacionais e ambientais potenciais ainda não foi determinado para o aparecimento do LNH (t MANNETJE et al., 2016).

Devido ao aumento da incidência de casos nos últimos anos e a diversidade dos tipos de exposições ocupacionais existentes no Estado, faz-se necessário investigar a associação entre ocupação e LNH. Este estudo poderá servir de subsídio para implantação de medidas de promoção e prevenção em saúde do trabalhador e para implementação de ações de vigilância.

Sendo assim, este estudo teve como objetivo investigar a associação entre ocupação e LNH em Segurados do INSS na Bahia, descrevendo seu perfil epidemiológico, sua associação com potenciais fatores de risco ocupacionais e sua distribuição espacial no estado.

MÉTODOS

Estudo caso-controle com base em registro de benefícios previdenciários concedidos por LNH em todo o estado da Bahia. Foram selecionados todos os casos de LNH incluindo as subcategorias (C82 a C85) em indivíduos que receberam benefício previdenciário do tipo auxílio-doença no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018, sendo posteriormente agrupados segundo a 10ª revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10).

A identificação dos casos foi realizada por meio de um banco de dados do Sistema Único de Informações de Benefícios do Ministério da Economia. Foram excluídos do estudo os segurados filiados como contribuintes individuais que não informaram atividade, os segurados facultativos e os segurados em que a empresa contratante não informou a CBO nem a CNAE, bem como os segurados residentes em outro estado que solicitaram o benefício no estado da Bahia. Foi utilizado também o CNIS, base de dados do Governo Federal na qual estão contidas informações trabalhistas e previdenciárias, incluindo maior tempo de serviço e sua respectiva ocupação. Foi considerada a duração total em anos para indivíduos que assumiram a mesma ocupação em mais de uma ocasião.

O grupo controle foi composto por indivíduos com outras neoplasias que não do sistema linfematopoiético, registrados no mesmo banco de dados e com igual período de concessão dos casos, na proporção de 2:1. Os indivíduos foram escolhidos seguindo-se a ordem do registro do benefício previdenciário, até se encontrar os dois primeiros indivíduos do mesmo sexo que preenchessem os critérios. Além dos mesmos critérios para a exclusão dos casos citados acima, excluíram-se também os benefícios previdenciários concedidos em função dos demais tumores.

A variável dependente foi o diagnóstico de LNH, a principal variável independente foi ocupação e as covariáveis de interesse foram: data do diagnóstico, CNAE, tempo de trabalho na ocupação de maior período, idade do segurado no diagnóstico, sexo e mesorregião de residência. Foi utilizado o software Rstudio, versão 1.2.1335 para entrada e análise de dados.

Após a análise descritiva foram calculadas as *odds ratios*. Para as subanálises foi mantido o conjunto completo de controles. A categoria de referência foram sempre os demais indivíduos ou mesorregiões (1-expostos).

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia. Todos os cuidados previstos nas Resoluções n. 466/12 e a n. 510/16 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), foram adotados a fim de garantir a privacidade, incluindo a retirada dos campos que possibilitem a identificação dos indivíduos da base de dados.

RESULTADOS

O banco de dados secundários do INSS era composto por 20.901 indivíduos, todos com diagnóstico de câncer, dos quais 516 LNH. Desses, 49 casos foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão. Do grupo controle, foram excluídos 193 indivíduos pelo mesmo motivo. A população final foi composta por 1.401 indivíduos, sendo 467 casos (33,3%) e 934 controles (66,7%), estabelecendo-se uma proporção de 1:2.

As variáveis sociodemográficas estão descritas na tabela 1. Trata-se de uma população majoritariamente masculina (66,7%), residente na mesorregião Metropolitana de Salvador (44,1%), com faixa etária de 47 a 56 anos (38,3%). A média de idade para o conjunto de indivíduos foi de 49,1 anos, sendo de 44,6 anos para os casos e de 51,2 anos para os controles. Observou-se ainda que 59,1% dos indivíduos do grupo caso e 35,5% dos indivíduos do grupo controle tinham idade inferior a 50 anos no momento do diagnóstico.

Tabela 1 - Distribuição dos indivíduos segundo variáveis sociodemográficas. Bahia, 2014-2018.

VARIÁVEL	N	%
	(1.401)	(100,0)
IDADE NO DIAGNÓSTICO		
15-26	44	3,1
27-36	152	10,8
37-46	289	20,6
47-56	536	38,3
≥57	380	27,1

SEXO

Masculino	939	67,0
Feminino	462	33,0

OCUPAÇÃO

Trabalhadores da agropecuária	391	27,9
Trabalhadores dos serviços	196	14,0
Trabalhadores da indústria extrativa e da construção civil	136	9,7
Escriturários	122	8,7
Trabalhadores das funções transversais	104	7,4
Vendedores	68	4,9
Trabalhadores do ensino	53	3,8
Trabalhadores de atendimento ao público	45	3,2
Gerentes	37	2,6
Trabalhadores da transformação de metais e de compósitos	27	1,9
Técnico de nível médio das ciências administrativas	24	1,7
Trabalhadores das indústrias têxtil, curtimento, vestuário e artes gráficas	23	1,6
Profissionais de ciências biológicas, saúde e afins	21	1,5
Profissionais de ciências sociais e humanas	21	1,5
Técnico de nível médio de ciências físicas, químicas, engenharias e afins	20	1,4
Sem informação	3	0,2
Outras	110	8,0

ATIVIDADE ECONÔMICA

Comércio	146	10,4
Construção civil	135	9,6
Administração pública	133	9,5
Transporte terrestre	39	2,8
Agricultura, pecuária e produção florestal	31	2,2
Atividade de atenção à saúde humana	28	2,0
Escritório e apoio administrativo	21	1,5
Sem informação	526	37,5
Outros	342	24,5

MESORREGIÃO DE RESIDÊNCIA

Metropolitana de Salvador	617	44,1
Centro Sul	222	15,9
Centro Norte	206	14,7
Sul	127	9,1
Nordeste	114	8,1
Vale São Francisco	73	5,2
Extremo Oeste	41	2,9

O LNH difuso foi o mais frequente (52,3%). O que ocorreu em menor proporção foi o linfoma de células T cutâneas e periféricas (10,9%). Todos os tipos de LNH incluíam os seus

subtipos. Referindo-se aos controles, a maioria dos indivíduos tinha diagnóstico de neoplasia maligna da próstata (44,5%), da mama (21,7%) e da glândula tireoide (9,8%). Os tumores de próstata incluíam todos os seus subtipos, assim como os de mama.

Em relação à ocupação, 27,9% do conjunto dos indivíduos trabalhavam na agropecuária, sendo 8% dos casos e 19,9% dos controles. Os serviços (14%) ocuparam a segunda posição, englobando 4,4% dos casos e 9,6% dos controles, seguido da indústria extrativa e da construção civil (9,7%) com 2,4% dos casos e 7,3% dos controles. Considerando a classificação nacional de atividades econômicas, o comércio foi o mais frequente entre os casos e controles, 4,5% e 5,9% respectivamente.

Dentre as variáveis sociodemográficas, observou-se uma associação positiva crescente de acordo com a faixa etária e LNH. Destaque para a faixa etária de 47 a 56 anos ($OR=10,29$) e para os ≥ 57 ($OR= 14,80$). O tempo médio na ocupação foi de aproximadamente 18 anos. Associação positiva foi observada para as seguintes ocupações: vendedores ($OR= 2,22$); gerentes ($OR= 2,71$); técnico de nível médio de ciências administrativas ($OR= 2,87$) e profissionais de ciências sociais e humanas ($OR= 2,72$). Dentre as atividades econômicas a maior associação positiva foi observada com os trabalhadores do Comércio ($OR: 1,47$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição das *odds ratios* da associação entre os LNH e ocupação e atividade econômica. Bahia, 2014 a 2018.

	N	CASOS	CONTROLES		OR
		(464)	N	(934)	
		%		%	
OCUPAÇÃO					
Trabalhadores da agropecuária	112	8,0	279	19,9	0,74
Demais ocupações	352	25,1	655	46,7	-
Trabalhadores dos serviços	61	4,4	135	9,6	0,89
Demais ocupações	403	28,7	799	57	-
Escriturários	50	3,6	72	5,1	1,44
Demais ocupações	414	29,5	862	61,5	-
Trabalhadores da indústria extrativa e da construção civil	34	2,4	102	7,3	0,64
Demais ocupações	430	30,7	832	59,3	-
Trabalhadores das funções transversais	23	1,6	81	5,8	0,54
Demais ocupações	441	31,5	853	60,8	-

Vendedores	35	2,5	33	2,4	2,22
Demais ocupações	429	30,6	901	64,2	-
Trabalhadores do ensino	15	1,1	38	2,7	0,78
Demais ocupações	449	32	896	63,9	-
Trabalhadores de atendimento ao público	18	1,3	27	1,9	1,35
Demais ocupações	446	31,8	907	64,7	-
Gerentes	21	1,5	16	1,1	2,71
Demais ocupações	443	31,6	918	65,5	-
Técnico em ciências administrativas	14	1,0	10	0,7	2,87
Demais ocupações	450	32,1	924	65,9	-
Profissionais de ciências sociais e humanas	12	0,6	9	0,9	2,72
Demais ocupações	452	32,5	925	65,7	-
Profissionais de ciências biológicas, saúde e afins	8	0,2	13	0,4	1,24
Demais ocupações	456	32,9	921	66,2	-
ATIVIDADE ECONÔMICA	N	%	N	%	OR
	(311)		(564)		
Comércio	63	4,5	83	5,9	1,47
Demais atividades	248	17,7	481	34,3	-
Construção civil	40	2,9	95	6,8	0,73
Demais classificações	271	19,3	469	33,4	-
Agropecuária e produção florestal	10	0,7	21	1,5	0,86
Demais classificações	301	21,5	543	38,7	-
Escritório e apoio administrativo	8	0,6	13	0,9	1,12
Demais classificações	303	21,6	551	39,3	-
Alimentação	8	0,6	12	0,9	1,21
Demais classificações	303	21,6	552	39,3	-
Educação	8	0,6	12	0,9	1,21
Demais classificações	303	21,6	552	39,3	-

Quanto aos subtipos, foi observada associação positiva entre o LNH folicular e a ocupação de gerente ($OR= 4,41$) (Tabela 3). O LNH difuso foi associado às ocupações de vendedores ($OR= 2,20$), gerentes ($OR= 3,27$) e profissionais das ciências sociais e humanas ($OR= 3,07$) (Tabela 4). Já o LNH de células T cutâneas e periféricas foi associado à ocupação de escriturário ($OR= 2,22$) e trabalhadores do comércio ($OR= 2,14$). Com relação ao LNH de outros tipos e de tipos não especificado, foi encontrado aumento do risco entre os vendedores ($OR= 3,64$) e técnicos em ciências administrativas ($OR= 4,76$). Residir na mesorregião Centro Norte ($OR= 1,45$) foi a principal associação positiva encontrada entre LNH e as mesorregiões. O LNH folicular foi associado à residência na mesorregião Centro Sul ($OR= 2,19$) e o LNH difuso a mesorregião Centro Norte ($OR= 1,89$).

Tabela 3 – Distribuição da *odds ratios* da associação entre os LNH foliculares e ocupação e atividade econômica. Bahia, 2014 a 2018.

		CASOS (70)	CONTROLES (934)	OR	
	N	%	N	%	
OCUPAÇÃO					
Trabalhadores da agropecuária	21	30,0	279	29,9	1,00
Demais ocupações	49	70,0	655	70,1	-
Trabalhadores dos serviços	8	11,4	135	14,5	0,76
Demais ocupações	62	88,6	799	85,5	-
Escriturários	5	7,1	72	7,7	0,92
Demais ocupações	65	92,9	862	92,3	-
Trabalhadores da indústria extrativa e da construção civil	5	7,1	102	10,9	0,62
Demais ocupações	65	92,9	832	89,1	-
Gerentes	5	7,1	16	1,7	4,41
Demais ocupações	65	92,9	918	98,3	-
ATIVIDADE ECONÔMICA					
	N	%	N	%	OR
	(43)	(564)			
Comércio	8	18,6	83	14,7	1,32
Demais atividades	35	81,4	481	85,3	-
Construção civil	6	14,0	95	16,8	0,53
Demais classificações	37	86,0	469	83,2	-

Tabela 4 - Distribuição da odds ratios da associação entre os LNH difusos e ocupação e atividade econômica. Bahia, 2014 a 2018.

	CASOS (241)		CONTROLES (934)		OR
	N	%	N	%	
OCUPAÇÃO					
Trabalhadores da agropecuária	61	25,3	279	29,9	0,79
Demais ocupações	180	74,7	655	70,1	-
Trabalhadores dos serviços	29	12,0	135	14,5	0,80
Demais ocupações	212	88,0	799	85,5	-
Escriturários	28	11,6	72	7,7	1,57
Demais ocupações	213	88,4	862	92,3	-
Trabalhadores da indústria extrativa e da construção civil	18	7,5	102	10,9	0,65
Demais ocupações	223	92,5	832	89,1	-
Vendedores	18	7,5	33	3,5	2,20
Demais ocupações	223	92,5	901	96,5	-
Trabalhadores das funções transversais	15	6,2	81	8,7	0,69
Demais ocupações	226	93,8	853	91,3	-
Gerentes	13	5,4	16	1,7	3,27
Demais ocupações	228	94,6	918	98,3	-
Trabalhadores de atendimento ao público	8	3,3	27	2,9	1,15
Demais ocupações	233	96,7	907	97,1	-
Profissionais de ciências sociais e humanas	7	2,9	9	1,0	3,07
Demais ocupações	234	97,1	925	99,0	-
Profissionais do ensino	6	2,5	38	4,1	0,60
Demais ocupações	235	97,5	896	95,9	-
Profissionais de ciências biológicas, saúde e afins	6	2,5	13	1,4	1,80
Demais ocupações	235	97,5	921	98,6	-
ATIVIDADE ECONÔMICA					
	N	%	N	%	OR
	(156)		(564)		
Comércio	30	19,2	83	14,7	1,37
Demais classificações	126	80,8	481	85,3	-
Construção civil	20	12,8	95	16,8	0,72
Demais classificações	136	87,2	469	83,2	-
Transporte terrestre	5	3,2	29	5,1	0,61

Demais classificações	151	96,8	535	94,9	-
-----------------------	-----	------	-----	------	---

DISCUSSÃO

Os LNH ocorreram mais frequentemente em trabalhadores do sexo masculino. Este perfil está de acordo com as estimativas mundiais e com diversos outros estudos (GLOBOCAN, 2019; YILDIRIM; SICAN, 2019). Esse fato pode está associado a menor exposição das mulheres a fatores de risco ambientais e ocupacionais (SANT et al., 2010). Entretanto, estudo passado sugeriu que a etiologia do LNH poderia está associada a exposições comuns tanto em homens quanto em mulheres, como infecções, dietas e exposições ambientais (GARLAND et al., 1988). Outra hipótese apoia os efeitos protetores do uso de terapia hormonal em mulheres pós-menopausa (KANE et al., 2013).

A média de idade foi de 44,6 anos para os casos à época do diagnóstico divergiu da maioria dos achados encontrados na literatura, que apresentam médias mais altas, em torno de 55,6 a 65 anos (FERRI, et al., 2017; YILDIRIM; SICAN, 2019). Entretanto, foi semelhante à verificada no Sudeste da Turquia por Isikdogan et al. (2004) de 43 anos e no Centro por Barista et al. (1994) de 44 anos. Essa coincidência pode está relacionada ao fato do Brasil e da Turquia serem países emergentes (SPOHR, 2016). Sabe-se que a idade é diretamente proporcional ao risco de desenvolvimento de LNH (LAHTI et al., 2008; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019). Essa informação é coerente com os achados deste estudo, onde foi encontrado risco aumentado para LNH aproximadamente 14 vezes maior em indivíduos com idade igual ou superior a 57 anos.

No que tange à ocupação, muitos estudos epidemiológicos indicam associação positiva entre ocupação agrícola e o aumento do risco de LNH (t MANNETJE et al., 2016; FERRI et al., 2017). Apesar da população deste estudo ter sido composta majoritariamente por indivíduos ocupados na agropecuária não foi encontrada associação positiva com esta categoria. Esse dado corrobora com os achados de Costantini et al. (2001) em estudo caso controle de base populacional realizado na Itália. De acordo com Boffetta (2011) uma das principais limitações em estudos com agricultores é à escassez de informações sobre o tipo específico da exposição.

Revelou-se associação positiva entre o LNH e a ocupação de vendedores. O risco aumentado de linfoma em vendedores já havia sido descrito anteriormente (MESTER et al., 2006; SCHENK et al., 2009). Além disso, também foi observada associação positiva com as ocupações de gerente, técnico em ciências administrativas e profissionais de ciências sociais e humanas. O possível agente etiológico potencial sugerido seria a infecção viral, já que as ocupações supracitadas apresentam em comum o contato entre pessoas (MESTER et al., 2006). Cerca de uma em cada cinco mortes por câncer no mundo é atribuída a agentes infecciosos, sendo o LNH um dos tipos de câncer desse estudo (Martel et al., 2012). Evidências suficientes mostram que a infecção crônica por HCV, por exemplo, pode provocar LNH (BOUVARD et al., 2009).

Costantini et al., (2001), ao observarem risco aumentado para LNH entre gerentes do sexo masculino ($OR= 1,8$ com IC de 95%: 1,1 – 2,9), sugeriram além da possibilidade etiológica viral, a bacteriana e as condições estressantes de trabalho nesses grupos profissionais. Em contrapartida, Schenk et al. (2009) observaram redução dos riscos de LNH para gerentes de produção ($OR= 0,41$ com IC de 0,19 a 0,89), embora reforcem a necessidade da avaliação de seus achados em estudos maiores que enfatizem exposições e subtipos específicos.

Foi constatada associação positiva entre LNH folicular e a ocupação de gerente. Não foram vistos estudos anteriores entre LNH folicular e esta categoria. Estudo realizado por Chihara et al., (2015) sugeriu que o LNH folicular tem etiologia multifatorial. Contudo, pode-se pensar em etiologia infecciosa e em níveis elevados de estresse, já que esta ocupação expõe os trabalhadores a esses fatores de risco, ambos já associados à etiologia do LNH (COSTANTINI et al., 2001).

Em relação ao LNH difuso, foi encontrado risco aumentado entre os vendedores, gerentes e profissionais de ciências sociais e humanas. Uma provável explicação para o aumento do risco de LNH entre os gerentes seriam as infecções tardias, sob a hipótese de que essas infecções podem alterar o equilíbrio entre as células *t-helper*, outra possibilidade seria o estresse profissional ao qual esse grupo está exposto (COSTANTINI et al., 2001). Estudo estimou que 75% dos linfomas difusos de grandes células B de localização gástrica tiveram como causa infecção por *H. pylori*, porém, a fração atribuível pode estar perto de 100% (MARTEL et al., 2012).

Este estudo revelou associação positiva entre LNH de células T cutâneas e periféricas e a ocupação de escriturários, categoria que pode trabalhar diretamente com o público. Um estudo prospectivo identificou que 76% dos 42 pacientes com linfomas de células T cutâneas tinham culturas estafilocócicas positivas da pele ou do sangue (JACKOW, 1997); porém, embora se suspeite de uma ligação entre agente infeccioso e a patogênese desse subtipo, a etiologia ainda permanece desconhecida (MIRVISH et al., 2011).

Também foi observado aumento do risco entre os trabalhadores do comércio, os quais são envolvidos em atividades de revenda para o público em geral, incluindo abate de animais, dentre outros (IBGE, 2020). Estudos antecedentes relataram risco aumentado para LNH em trabalhadores da carne (MANNETJE et al., 2008; NEASHAM et al., 2011) e vendedores (MESTER et al., 2006; SCHENK et al., 2009), porém não foram encontradas pesquisas relacionadas aos trabalhadores do comércio e ao subtipo LNH de células T cutâneas e periféricas especificamente.

Foi verificada associação positiva entre LNH de outros tipos e de tipos não especificados e as ocupações de vendedores e técnico em ciências administrativas. Shenk et al. (2009) encontraram riscos significativamente reduzidos de LNH em ocupações de apoio administrativo, porém relacionou esse achado ao número bem maior de mulheres no estudo.

O estudo revelou variação geográfica na distribuição dos LNH. A maioria dos casos era residente na mesorregião metropolitana de Salvador. Esse achado pode ser proporcional ao seu número de habitantes, já que essa é a mesorregião com maior população estadual (30,6%) (COÊLHO, 2015). Entretanto, não foi encontrada associação positiva entre residir nesta região e aumento do risco de LNH.

Residir na mesorregião Centro Norte mostrou associação positiva com LNH e LNH difuso. Essa região possui comércio bem desenvolvido, o que pode refletir um número mais alto de casos se levada em consideração uma etiologia infecciosa, além de abrigar o Centro Industrial do Subaé (CIS), que aloja empresas com atuação na fabricação de papel, borracha, metalurgia, entre outras. Ramis et al. (2009) encontraram uma provável associação entre a exposição a poluição do ar da indústria de papel e o risco excessivo de mortalidade por LNH. Ainda de acordo com esses autores, geralmente, as industriais liberam quantidade elevada de substâncias tóxicas para o meio ambiente; porém, as evidências sobre os riscos à saúde por residir próximo a essas indústrias ainda são insuficientes. Foi verificado um aumento na incidência de LNH entre residentes em locais contaminados por poluentes na Itália,

mostrando a possibilidade de um componente etiológico das exposições ambientais (COMBA et al., 2014).

O LNH folicular foi associado à residência na mesorregião Centro Sul, que tem dentre seus polos dinâmicos o cultivo do cacau. A exposição ambiental a herbicidas, utilizados nesse cultivo (BRASÍLIA, 2018) foi associada positivamente ao aumento da incidência de LNH folicular em regiões do Canadá. Esse fato pode se dever ao desenvolvimento de uma translocação particular entre os cromossomos 14 e 18 (LE et al., 2019). Outro polo dinâmico dessa mesorregião é a exploração turística do litoral, sobretudo nas cidades de Valença e Porto Seguro (LIMA; PAIVA, 2015), onde se volta a mencionar a possibilidade de uma causa viral.

Este estudo apresentou algumas limitações, como: dados faltantes ou incoerentes, o que afeta a qualidade dos registros que eram relevantes para as análises de interesse, limitações às quais estudos que envolvem banco de dados secundários estão propensos; ampla definição do título das ocupações, que muitas vezes não reflete a real exposição, o que torna os fatores de risco abrangentes. Vale destacar, que dada a natureza da investigação, não se teve acesso aos laudos de biópsia nem foi possível revisar lâminas.

Dentre os pontos fortes deste estudo destacam-se: o número substancial de indivíduos compondo os grupos caso e controle, embora para algumas ocupações o número de casos tenha sido pequeno e a classificação do LNH por subtipo histológico. Outra vantagem observada foi o tempo médio de permanência na ocupação (18 anos), uma vez que em estudos com dados oriundos de uma grande coorte computou-se tempo de permanência de cinco anos na mesma ocupação (LEE et al., 2020a; LEE et al., 2020b). Kim et al. (2012) verificaram um período de latência médio de 8,7 anos para o diagnóstico do LNH após exposição. Entretanto, Neasham et al. (2010) ressaltam que o período de latência entre a primeira exposição e o diagnóstico para muitos agentes ambientais pode ultrapassar esse período.

CONCLUSÃO

O estudo evidenciou associação positiva entre ocupações que envolvem o contato com o público (vendedores, gerentes e técnicos em ciências administrativas) e LNH e seus subtipos, reforçando a possibilidade de uma etiologia infecciosa. De forma semelhante ao

encontrado na literatura, foi observada variação geográfica na distribuição dos LNH, com destaque para mesorregião Centro Sul, onde o turismo é bastante explorado e para a mesorregião Centro Norte, que possui o comércio bem desenvolvido, ambas remetendo novamente a possibilidade de causa infecciosa.

A identificação de fatores de risco para o LNH e seus subtipos é importante para prevenção primária, vigilância em saúde do trabalhador e elaboração de planos de ação, dentre eles, estratégias para controle de infecções. Pesquisas futuras são fundamentais para confirmar esses achados, compreender o mecanismo de ação dos agentes patogênicos e fatores de riscos ambientais e ocupacionais no desenvolvimento do LNH, uma vez que um conjunto bem delineado de ocupações potenciais consideráveis para a etiologia do LNH ainda não foi definido.

REFERÊNCIAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Statistics Center**. 2020. Disponível em: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#/>

BARISTA, I.; TEKUZMAN, G.; FIRAT, D.; BALTALI, E.; KANSU, E.; KARS, A.; ÖZISIK, Y.; RUACAN, S.; UZUNALIMOGLU, B.; KARAAGAOGLU, E. Non-Hodgkin's Lymphomas in Turkey: Eighteen Years' Experience at the Hacettepe University. **Japanese Journal of Cancer Research**, 85: 1200-1207. 1994. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1994.tb02930.x>

BOUVARD, V.; BAAN, R.; STRAIF, K.; GROSSE, Y.; SECRETAN, B.; EL GHISSASSI, F.; BENBRAHIM-TALLAA, L.; GUHA, N.; FREEMAN, C.; GALICHET, L.; COGLIANO, V. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. **Lancet Oncol**. 2009 Apr;10(4):321-2. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70096-8. PMID: 19350698.

BIERMAN, P.J.; ARMITAGE, J.O. Non-Hodgkin lymphoma. In: Cecil medicina, editado por Lee Goldman, Andrew I. Schafer; tradução Angela Freitas, Cyro Festa Neto, Fábio Fernandes Morato Castro. 24 ed. vol. 1. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

BOFFETTA, P. Epidemiology of adult non-Hodgkin lymphoma. **Annals of Oncology** 22 (Supplement 4): iv27–iv31, 2011.

BOFFETTA, P.; VOCHT, F.de. Occupation and the Risk of Non-Hodgkin Lymphoma. **Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev**: v.16, n. 3, 2007.

CHIYARA, D.; NASTOUPIL, L. J.; WILLIAMS, J. N.; LEE, P.; KOFF, J. L.; FLOWERS, C. R. New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for

therapy. **Expert Rev Anticancer Ther.** 2015 May;15(5):531-44. doi: 10.1586/14737140.2015.1023712. Epub 2015 Apr 11. PMID: 25864967; PMCID: PMC4698971.

COMBA, P.; RICCI, P.; IAVARONE, I.; PIRASTU, R.; BUZZONI, C.; FUSCO, M.; FERRETTI, S.; FAZZO, L.; PASETTO, R.; ZONA, A.; CROCETTI, E. ISS-AIRTUM Working Group for the study of cancer incidence in contaminated sites. Cancer incidence in Italian contaminated sites. **Ann Ist Super Sanita.** 2014;50(2):186-91. doi: 10.4415/ANN_14_02_13. PMID: 24968919.

COÊLHO, J. D. Demografia e panorama social. In: BEZERRA, F. J.; BERNARDO, T. R.; XIMENES, L. J.; VALENTE JUNIOR, A. S. (organizadores). **Perfil Sócio-econômico da Bahia.** Fortaleza: Banco do Nordeste do Brasil, 2015. p. 24-31. Disponível em: <https://www.bnb.gov.br/documents/80223/4476032/BA+Perfil+2015.pdf/5edbd949-0b26-e399-5522-cd7fadce3da5>

COSTANTINI, A. S.; MILIGI, L.; KRIEBEL, D.; RAMAZZOTTI, V.; RODELLA, S.; SCARPI, E.; STAGNARO, E.; TUMINO, R.; FONTANA, A.; MASALA, G.; VIGANÒ, C.; VINDIGNI, C.; CROSIGNANI, P.; BENVENUTI, A.; VINEIS, P. A multicenter case-control study in Italy on hematolymphopoietic neoplasms and occupation. **Epidemiology.** 2001 Jan;12(1):78-87. doi: 10.1097/00001648-200101000-00014. PMID: 11138825.

FERRI, G. M.; SPECCHIA, G.; MAZZA, P.; INGRAVALLO, G.; INTRANUOVO, G.; GUASTADISEGNO, C. M.; CONGEDO, M. L.; LAGIOIA, G.; LOPARCO, M. C.; GIORDANO, A.; PERRONE, T.; GAUDIO, F.; SPINOSA, C.; MINOIA, C.; D'ONGHIA, L.; STRUSI, M.; CORRADO, V.; CAVONE, D.; VIMERCATI, L.; SCHIAVULLI, N.; COCCO, P. Risk of lymphoma subtypes by occupational exposure in Southern Italy. **J Occup Med Toxicol.** 2017 Nov 23;12:31. doi: 10.1186/s12995-017-0177-2. Erratum in: **J Occup Med Toxicol.** 2020 Mar 20;15:6. PMID: 29201133; PMCID: PMC5701427.

GARLAND, F. C.; GORHAM, E. D.; GARLAND, C. F.; FERNS, J.A. Non-Hodgkin's lymphomas in U.S. Navy personnel. **Arch Environ Health.** 43 (6): 425-9, 1988.

GUIMARÃES, R. M.; ROHLFS, D. B.; BAÊTA, K.F.; SANTOS, R. D. High-priority carcinogenic occupational agents and activities for health surveillance in Brazil. **Rev Bras Med Trab.** 2019;17(2):254-259. Disponível em: https://cdn.publisher.gn1.link/rbmt.org.br/pdf/en_v17n2a14.pdf

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Brasil/Bahia. 2017. v. 4. 4. 23. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ba/panorama>

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020:** incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

ISIKDOGAN, A.; AYYILDIZ, O.; BUYUKCELIK, A.; ARSLAN, A.; TIFTIK, N.; BUYUKBAYRAM, H.; MUFTUOGLU, E. Non-Hodgkin's lymphoma in southeast Turkey:

clinicopathologic features of 490 cases. **Ann Hematol.** 2004 May;83(5):265-9. doi: 10.1007/s00277-003-0812-0. Epub 2003 Nov 26. PMID: 15060744.

JACKOW, C.M.; CATHER, J. C.; HEARNE, V.; ASANO, A. T.; MUSSER, J. M.; DUVIC, M. Association of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma, superantigen-positive *Staphylococcus aureus*, and oligoclonal T-cell receptor V beta gene expansion. **Blood** 1997;89:32-40. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V89.1.32>

KANE, E. V.; BERNSTEIN, E.; BRACCI, P. M.; CERHAN, J. R.; COSTAS, L.; DAL MASO, L.; HOLLY, E. A.; LA VECCHIA, C.; MATSUO, K.; SANJOSE, S.; SPINELLI, J.; J.; WANG, S. S.; ZHANG, Y.; ZHENG, T.; ROMAN, E.; KRICKER A. et al. Postmenopausal hormone therapy and non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis of InterLymph case control studies. **Annals of Oncology.** 24: 433–441, 2013 doi:10.1093/annonc/mds340. Disponível em: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2936860-7>

KAUPPINEN, T.; TOIKKANEN, J.; PUKKALA, E. Use of the Finnish Information System on Occupational Exposure (FINJEM) in Epidemiologic, Surveillance, and Other Applications. **Annals of Occupational Hygiene:** v. 58, n. 3, p. 380–396, 2014.

KIM, I.; KIM, H. J.; LIM, S. Y.; KONGYOO, J. Leukemia and non-Hodgkin lymphoma in semiconductor industry workers in Korea. **International Journal of Occupational and Environmental Health.** 18(2), 147–153. 2012 doi:10.1179/1077352512z.00000000019

LAHTI, T.A.; PARTONEN, T.; KYRÖNEN, P.; KAUPPINEN, T. E.; PUKKALA, E. Night - time work predisposes to non - Hodgkin lymphoma. **Int. J. Cancer,** 123: 2148-2151. 2008 <https://doi.org/10.1002/ijc.23566>

LE, M.; GHAZAWI, F.M.; ALAKEL, A.; NETCHIPOROUK, E.; RAHME, E.; ZUBAREV, A.; POWELL, M.; MOREAU, L.; ROSHDY, O.; GLASSMAN, S. J.; SASSEVILLE, D.; POPRADI, G.; LITVINOV, I. V. Incidence and mortality trends and geographic patterns of follicular lymphoma in Canada. **Curr Oncol.** 26(4):e473-e481. 2019 doi: 10.3747/co.26.4625. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31548815; PMCID: PMC6726266.

LEE, H.; KIM, E.; ZAITSU, M.; KAWACHI, I. Occupational Class and Cancer Survival in Korean Men: Follow-Up Study of Nation-Wide Working Population. **International Journal of Environmental Research and Public Health.** 2020a; 17(1):303. <https://doi.org/10.3390/ijerph17010303>

LEE, H.; KIM, E.; ZAITSU, M.; KAWACHI, I. Occupational disparities in survival in Korean women with cancer: a nationwide registry linkage study **BMJ Open** 2020b;10:e039259. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039259. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/10/9/e039259.full.pdf>

LIMA, L. D.; PAIVA, T. F. Características territoriais. In: BEZERRA, F. J.; BERNARDO, T. R.; XIMENES, L. J.; VALENTE JUNIOR, A. S. (organizadores). **Perfil Sócio-econômico da Bahia.** Fortaleza: Banco do Nordeste do Brasil, 2015. p. 12-23. Disponível em:

<https://www.bnb.gov.br/documents/80223/4476032/BA+Perfil+2015.pdf/5edbd949-0b26-e399-5522-cd7fadce3da5>

MARTEL, C.; FERLAY, J.; FRANCESCHI, S.; VIGNAT, J.; BRAY, F.; FORMAN, D.; PLUMMER, M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. **Lancet Oncol.** 2012 Jun;13(6):607-15. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7. Epub 2012 May 9. PMID: 22575588.

MESTER, B.; NIETERS, A.; DEEG, E.; ELSNER, G.; BECKER, N.; SEIDLER, A. Occupation and malignant lymphoma: a population based case control study in Germany. **Occup Environ Med:** 63: 17-26, 2006. DOI: 10.1136/oem.2005.020453.

MIRVISH, E.D.; POMERANTZ, R.G.; GESKIN, L.J. Infectious agents in cutaneous T-cell lymphoma. **J Am Acad Dermatol.** 2011 Feb;64(2):423-31. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.692. Epub 2010 Aug 7. PMID: 20692726; PMCID: PMC3954537.

Monteiro, Denise Leite Maia et al. Fatores associados ao câncer de mama gestacional: estudo caso-controle. **Ciência & Saúde Coletiva** [online]. v. 24, n. 6. 2019 [Acessado 15 Dezembro 2020], pp. 2361-2369. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1413-81232018245.18392017>>. ISSN 1678-4561.

MÜLLER A.M.; IHORST, G.; MERTELSMANN, R.; ENGELHARDT, M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. **Ann Hematol.** 84: 1–12. 2005. DOI: 10.1007/s00277-004-0939-7.

National Cancer Institute. **Surveillance, Epidemiology and End Results Program.** 2019. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>

NEASHAM, D. et al. Occupation and risk of lymphoma: A multicentre prospective cohort study (EPIC). **Occupational and environmental medicine**, v. 68, p. 77–81, 1 set. 2011.

PERAY, P.F.; DAURES, J.-P.; ROSSI, J.-F. Environmental risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Languedoc-Roussillon, France. **Cancer Causes and Control:** v.12, p. 201-212, 2001.

RAMIS, R.; VIDAL, E.; GARCÍA-PÉREZ, J.; Lope, V.; Aragonés, N.; Pérez-Gómez, B.; Pollán, M.; López-Abente, G. Study of non-Hodgkin's lymphoma mortality associated with industrial pollution in Spain, using Poisson models. **BMC Public Health** 9, 26 (2009). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-26>

RÊGO, M.A.V. Risco de linfoma não-Hodgkin derivado da exposição a solventes orgânicos: uma revisão de estudos epidemiológicos. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 14(Sup. 3):41-66, 1998. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1998000700006&lng=en&nrm=iso>. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X1998000700006>.

SUPERINTENDÊNCIA DE ESTUDOS ECONÔMICOS E SOCIAIS DA BAHIA. **InfoVis Bahia.** Salvador - BA, 2020. Disponível em:

https://www.sei.ba.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=2192&Itemid=263

SEER Cancer Stat Facts: Non-Hodgkin Lymphoma. Instituto Nacional do Câncer. Bethesda, MD, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>

SERVIÇO NACIONAL DE APRENDIZAGEM RURAL. **Cacau: produção, manejo e colheita**. Brasília: Senar, 2018.

SHANKLAND, K.R.; ARMITAGE J. O.; HANCOCK B. W. Non-Hodgkin lymphoma. **The Lancet**. 2012 Sep 1;380(9844):848-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60605-9.

SUPERINTENDÊNCIA DE ESTUDOS ECONÔMICOS E SOCIAIS DA BAHIA. **Boletim PIB Anual**: Contas regionais, Bahia 2016. Salvador-BA, 2016.

‘t MANNETJE, A.; DE ROOS, A.J.; BOFFETTA, P.; VERMEULEN, R.; BENKE, G.; FRITSCHI, L.; BRENNAN, P.; FORETOVA, L.; MAYNADIÉ, M.; BECKER, N.; NIETERS, A.; STAINES, A.; CAMPAGNA, M.; CHIU, B.; CLAVEL, J.; SANJOSE, S. DE; HARTGE, P.; HOLLY, E.A.; BRACCI, P.; LINET, M.S.; MONNEREAU, A.; ORSI, L.; PURDUE, M.P.; ROTHMAN, N.; LAN, Q.; KANE, E.; COSTANTINI, A.S.; MILIGI, L.; SPINELLI, J.J.; ZHENG, T.; COCCO, P.; KRICKER, A. Occupation and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma and Its Subtypes: A Pooled Analysis from the InterLymph Consortium. **Environmental Health Perspectives**: v. 124, n. 4, 2016.

SANT, M.; ALLEMANI, C.; TEREANU, C.; DE ANGELIS, R.; CAPOCACCIA, R.; VISSER, O.; MARCOS-GRAGERA, R.; MAYNADIE´ M.; SIMONETTI, A.; LUTZ, J.; BERRINO, F.; HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE Project. **Blood**: v. 116, n. 19, 2010. DOI 10.1182/blood-2010-05-282632.

SCHENK, M.; PURDUE, M. P.; COLT, J. S.; HARTGE, P.; BLAIR, A.; STEWART, P.; CERHAN, J. R.; DE ROOS, A. J.; COZEN, W.; SEVERSON, R. K. Occupation/industry and risk of non-Hodgkin’s lymphoma in the United States. **Occupational and Environmental Medicine**, 2009; 66:23-31.

SPOHR, A. P. A política externa na promoção do desenvolvimento: os casos brasileiro e turco. **Dissertação de conclusão de curso** – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2016.

VIDAL, M. F. Agricultura. In: BEZERRA, F. J.; BERNARDO, T. R.; XIMENES, L. J.; VALENTE JUNIOR, A. S. (organizadores). **Perfil Sócio-econômico da Bahia**. Fortaleza: Banco do Nordeste do Brasil, 2015. p. 39-47. Disponível em: <https://www.bnb.gov.br/documents/80223/4476032/BA+Perfil+2015.pdf/5edbd949-0b26-e399-5522-cd7fadce3da5>

World Health Organization - WHO. Global Cancer Observatory. Geneva: **Global Cancer Statistics**, 2019.

YILDIRIM, R.; SINCAN, G. The clinicopathologic features and response to

treatment of patients with Non-Hodgkin Lymphoma: A single-center experiment in Turkey. **Pak J Med Sci**: vol. 35, n. 1, p. 82-85, 2019. DOI: <https://doi.org/10.12669/pjms.35.1.415>.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitos estudos têm sido realizados no intuito de desvendar a etiologia dos LNH e avanços têm sido observados, dentre eles, a associação dos LNH com infecções. Os resultados desta pesquisa sinalizam um aumento do risco para LNH e seus subtipos em algumas ocupações, principalmente as que envolvem contato com o público, entretanto esses resultados não são conclusivos para uma relação causal, mas nos mostram o risco dessas ocupações e a necessidade de serem consideradas em estudos posteriores.

Salienta-se a importância de um histórico ocupacional para investigação dos fatores de risco envolvidos no aparecimento dos LNH, sobretudo a possibilidade de uma etiologia infecciosa, com intuito de propor ações de prevenção primária, principalmente ações de controle de infecções, e vigilância em saúde do trabalhador no estado da Bahia.

Em consonância com a literatura também foi verificada variação na distribuição geográfica dos LNH no estado, podendo sugerir, dentre outros, o envolvimento de fatores de risco ambientais.

Sendo assim, torna-se fundamental a realização de estudos futuros que elucidem a origem dos LNH, permitindo avanços nas abordagens diagnósticas e terapêuticas.

REFERÊNCIAS

AIRTUM – ASSOCIAZIONE ITALIANA REGISTRI TUMORI. **Italian Cancer Figures - Report 2016: Survival of cancer patients in Italy**. Epidemiologia & Prevenzione: anno 41, n. 2, supplement 1, 2017.

ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; MORGAN, D.; RAFF, M., ROBERTS, K.; WALTER, P.; WILSON, J.; HUNT, T. Biologia molecular da célula. 6. ed. – Porto Alegre: Artmed, 2017.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Statistics Center**: Estimated new cases. 2020. Disponível em: < <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#!/>>.

ANDERSON, J.R.; ARMITAGE, J.O.; WEISENBURGER, D.D. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: Distributions of the major subtypes differ by geographic locations. **Annals of Oncology**: v.9, n.7, p. 717–720, 1998.
DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1008265532487>.

ARMITAGE, J. O.; GASCOYNE R. D.; LUNNING M. A.; CAVALLI, F. Non-Hodgkin lymphoma. **The Lancet**. 2017, 15;390(10091):298-310. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32407-2. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28153383. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32407-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32407-2)

BAHIA. Secretaria da Saúde do Estado. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde. Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador. Câncer Ocupacional. SESAB/SUVISA/CESAT. Salvador: CESAT, 2003, 12p.

BERTRAND, K. A.; CHANG, E. T.; ABEL, G. A.; ZHANG, S. M.; SPIEGELMAN, D.; QURESHI, A. A.; LADEN, F. Sunlight exposure, vitamin D, and risk of non-Hodgkin lymphoma in the Nurses' Health Study. **Cancer causes & control**. 2011, 22(12), 1731–1741. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3240999/#R14>

BIERMAN, P.J.; ARMITAGE, J.O. Non-Hodgkin lymphoma. In: Cecil medicina, editado por Lee Goldman, Andrew I. Schafer; tradução Angela Freitas, Cyro Festa Neto, Fábio Fernandes Morato Castro. 24 ed. vol. 1. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

BOCCOLINI, P.de M.M.; BOCCOLINI, C.S.; MEYER, A. Tendência de mortalidade por linfomas não Hodgkin no Brasil, 1980 a 2012. Rio de Janeiro: **Cad. Saúde Colet.**: v.23, n.2, p. 188-197, 2015. DOI: 10.1590/1414-462X201500020014.

BOFFETTA, P. Epidemiology of adult non-Hodgkin lymphoma. **Annals of Oncology** 22 (Supplement 4): iv27–iv31, 2011.

BOFFETTA, P.; VOCHT, F.de. Occupation and the Risk of Non-Hodgkin Lymphoma. **Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev**: v.16, n. 3, 2007.

BRASIL, Ministério da Saúde. Mortalidade Brasil. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def> Acesso em: 18 abr 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e do Trabalhador. **Relatório**: Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos no Estado da Bahia. Brasília-DF, 2015.

CERHAN, J.R.; SLAGER, S.L. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. **Blood**. 2015;126(20):2265-2273. doi:10.1182/blood-2015-04-537498

CHAGAS, C.C.; GUIMARAES, R.M.; BOCCOLINI, P. M.M. Câncer relacionado ao trabalho: uma revisão sistemática. **Cad. saúde colet.**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 2, p. 209-223, 2013. Availablefrom<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2013000200017&lng=en&nrm=iso>. <http://dx.doi.org/10.1590/S1414-462X2013000200017>.

CHATTERJEE, N.; HARTGE, P.; CERHAN, J.R.; COZEN, W.; DAVIS, S.; ISHIBE, N.; COLT, J.; GOLDIN, L.; SEVERSON, R. Risk of Non-Hodgkin's Lymphoma and Family

History of Lymphatic, Hematologic, and Other Cancers. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**: v. 13, n. 9, 2004.

CHIHARA, D.; ITO, H.; MATSUDA, T.; SHIBATA, A.; KATSUMI, A.; NAKAMURA, S.; TOMOTAKA, S.; MORTON, L.M.; WEISENBURGER, D.D.; MATSUO, K. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. **British Journal of Haematology**: v.164, p. 536–545, 2014. DOI: 10.1111/bjh.12659

COSTA, V.I.do B.da; MELLO, M.S.de C.de. FRIEDRICH, K. Exposição ambiental e ocupacional a agrotóxicos e o linfoma não Hodgkin. **Saúde Debate**: Rio de Janeiro, v. 41, n. 112, p. 49-62, 2017. DOI: 10.1590/0103-1104201711205.

COSTANTINI, A. S.; MILIGI, L.; KRIEBEL, D.; RAMAZZOTTI, V.; RODELLA, S.; SCARPI, E.; STAGNARO, E.; TUMINO, R.; FONTANA, A.; MASALA, G.; VIGANÒ, C.; VINDIGNI, C.; CROSIGNANI, P.; BENVENUTI, A.; VINEIS, P. A multicenter case-control study in Italy on hematolymphopoietic neoplasms and occupation. **Epidemiology**. 2001 Jan;12(1):78-87. doi: 10.1097/00001648-200101000-00014. PMID: 11138825.

COTÉ, T.R.; BIGGAR, R.J.; ROSENBERG, P.S.; DEVESA, S.S.; PERCY, C.; YELLIN, F.J.; LEMP, G.; HARDY, C.; GEODERT, J.J.; BLATTNER, W.A.; AIDS/CANCER STUDY GROUP. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. **Int. J. Cancer**: v.73, p. 645-650, 1997. DOI: [10.1002 / \(SICI\) 1097-0215 \(19971127\) 73: 5 <645 :: AID-IJC6> 3.0.CO; 2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19971127)73:5<645::AID-IJC6>3.0.CO;2-X).

DE ROOS, A. J.; ZAHM, S.H.; CANTOR, K.P.; WEISENBURGER, D.D.; HOLMES, F.F.; BURMEISTER, L.F.; BLAIR, A. Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 60, n. 9, 2003.

DIUMENJO M.C.; ABRIATA G.; FORMAN D.; SIERRA M.S. The burden of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America. **Cancer Epidemiol.** 2016;44 Suppl 1:S168-S177. doi:10.1016/j.canep.2016.05.008

DIVER, W.R.; PATEL, A. V.; THUN, M. J.; TERAS, L. R.; GAPSTUR, S. M. The association between cigarette smoking and non-Hodgkin lymphoid neoplasms in a large US cohort study. **Cancer Causes Control**. 23, 1231-1240, 2012. <http://doi.org/10.1007/s10552-012-0001-3>

FREEDMAN, A. S.; FRIEDBERG, J. W.; ASTER, J. C. Pretreatment evaluation, staging, and response assessment of non-Hodgkin lymphoma. **UpToDate**, 2016.

FREEDMAN, A. S.; FRIEDBERG, J. W.; ASTER, J. C. Clinical presentation and initial evaluation of non-Hodgkin lymphoma. **UpToDate**, 2020.

FRITSCHI, L.; BENKE, G.; HUGHES, A.K.; VAJDIC, C.M.; GRULICH, A.; TURNER, J.; MILLIKEN, S.; KALDOR, J.; ARMSTRONG, B.K. Risk of non-Hodgkin lymphoma associated with occupational exposure to solvents, metals, organic dusts and PCBs (Australia). **Cancer Causes Control**. 16: 599-607, 2005. DOI 10.1007/s10552-004-7845-0.

GOMES, J. N. Tendências das taxas de mortalidade por linfoma Não-Hodgkin no Brasil. Monografia de conclusão de curso – Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia. Salvador, 2016.

GUIMARÃES, R. M.; ROHLFS, D. B.; BAÊTA, K.F.; SANTOS, R. D. High-priority carcinogenic occupational agents and activities for health surveillance in Brazil. **Rev Bras Med Trab.** 2019;17(2):254-259. Disponível em: https://cdn.publisher.gn1.link/rbmt.org.br/pdf/en_v17n2a14.pdf

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativas 2018: Incidência de câncer no Brasil. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2017.

KLAUNIG, J. E.; KAMENDULIS, L. M. Chemical carcinogenesis. In: CASARETT, L.; DOULL, J. Toxicology: the basic science of poisons. 8. ed. New York: McGraw-Hill, 2012.

LAURINI, J.A.; PERRY, A.M.; BOILESEN, E.; DIEBOLD, J.; MACLENNAN, K.A.; MULLER-HERMELINK, H.K.; NATHWANI, B.N.; ARMITAGE, J.O.; WEISENBURGER, D.D. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. **Blood**. Edition paper: v. 120, n. 24, 2012. DOI 10.1182/blood-2012-07-440073.

MAO, Y.; HU, J.; UGNAT, A.-M.; WHITE, K. Non-Hodgkin's lymphoma and occupational exposure to chemicals in Canada. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. **Annals of Oncology**: v. 11, suppl.1, p. S69-S73, 2000. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419575974>

MCDUFFIE, H.H.; PAHW, P.; MCLAUGHLIN, J.R.; SPINELLI, J.J.; FINCHAM, S.; DOSMAN, J.A.; ROBSON, D.; SKINNIDER, L.F.; CHOI, N.W. Non-Hodgkin's Lymphoma and Specific Pesticide Exposures in Men: Cross-Canada Study of Pesticides and Health. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**: vol. 10, 1155–1163, 2001.

MESTER, B.; NIETERS, A.; DEEG, E.; ELSNER, G.; BECKER, N.; SEIDLER, A. Occupation and malignant lymphoma: a population based case control study in Germany. **Occup Environ Med**: 63: 17-26, 2006. DOI: 10.1136/oem.2005.020453.

MORTON, L.M.; WANG, S.S.; DEVESA, S.S.; HARTGE, P.; WEISENBURGER, D.D.; LINET, M.S. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. **Blood**. v. 107, n. 1, 2006. DOI 10.1182/blood-2005-06-2508.

MÜLLER A.M.; IHORST, G.; MERTELSMANN, R.; ENGELHARDT, M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. **Ann Hematol**. 84: 1–12. 2005. DOI: 10.1007/s00277-004-0939-7.

MOURA-CORREA, M. J.; LARENTIS, A. L. Exposição ao benzeno no trabalho e seus efeitos à saúde. **Rev. bras. saúde ocup.** São Paulo, v. 42, supl. 1. 2017. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0303-76572017001000101&lng=pt&nrm=iso>. 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/2317-6369ed0000117>.

NEGRI, E. Sun exposure, vitamin D, and risk of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma.

Nutrition and Cancer. 2010;62(7):878-82. DOI: 10.1080/01635581.2010.509535.

NOVAK, I.; JAKŠIĆ, O.; KULIŠ, T.; BATINJAN, K.; ZNAOR, A. Incidence and mortality trends of leukemia and lymphoma in Croatia, 1988-2009. **Croat. Med. J.**: v. 53, p. 115-23, 2012. DOI: 10.3325 / cmj.2012.53.115.

PERRY, A.M.; DIEBOLD, J.; NATHWANI B. N.; MACLENNAN K. A.; MÜLLER-HERMELINK H. K.; BAST M.; BOILESEN E., ARMITAGE, J. O.; WEISENBURGER, D. D. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. **Haematologica**. 2016; 101 (10): 1244-1250. Disponível em: <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.148809>.

PREZA, D.L.C.; AUGUSTO, L.G.S. Vulnerabilidades de trabalhadores rurais frente ao uso de agrotóxicos na produção de hortaliças em região do Nordeste do Brasil. **Rev. bras. saúde ocup.**: São Paulo, v. 37, n. 125, p. 89-98, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbso/v37n125/a12v37n125.pdf>

RÊGO, M.A.V. Risco de linfoma não-Hodgkin derivado da exposição a solventes orgânicos: uma revisão de estudos epidemiológicos. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 14(Sup. 3):41-66, 1998. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1998000700006&lng=en&nrm=iso>. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X1998000700006>.

RÊGO, M.A.V. Non-Hodgkin's lymphoma risk derived from exposure to organic solvents: a review of epidemiologic studies. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 14, supl. 3, p. S41-S66, 1998. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/csp/v14s3/1305.pdf>

RÊGO, M.A.V.; SOUSA, C.S.C.; KATO, M.; CARVALHO, A.B.de.; LOOMIS, D.; CARVALHO, F.M. Non-Hodgkin's Lymphomas and Organic Solvents. **J. Occup. Environ. Med.** 2002, v. 44 (9), 874–881. doi: 10.1097/00043764-200209000-00010.

RIBEIRO, F.S.; WÜNSCH FILHO, V. Avaliação retrospectiva da exposição ocupacional a cancerígenos: abordagem epidemiológica e aplicação em vigilância em saúde. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 20 (4): 881-890, jul-ago, 2004.

RITTY, A.; PRETI, A. Linfoma não-Hodgkin. In: *Oncologia na Clínica Geral*/ BOYER, K. L.; FORD, M.B.; JUDKINS, A.F.; LEVIN, B. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 191-198.

SANT, M.; ALLEMANI, C.; TEREANU, C.; DE ANGELIS, R.; CAPOCACCIA, R.; VISSER, O.; MARCOS-GRAGERA, R.; MAYNADIE´ M.; SIMONETTI, A.; LUTZ, J.; BERRINO, F.; HAEMACARE. Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE Project. **Blood**: v. 116, n. 19, 2010. DOI 10.1182/blood-2010-05-282632.

SUPERINTENDÊNCIA DE ESTUDOS ECONÔMICOS E SOCIAIS DA BAHIA. **InfoVis Bahia**. Salvador - BA, 2020. Disponível em: https://www.sei.ba.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=2192&Itemid=263

SUPERINTENDÊNCIA DE ESTUDOS ECONÔMICOS E SOCIAIS DA BAHIA. *Regionalizações: Mesorregiões e Microrregiões geográficas*. Salvador - BA, 2020.

Disponível em:

https://www.sei.ba.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=2599&Itemid=659

SCHINASI, L.H.; LEON, M.E. Non-Hodgkin Lymphoma and Occupational Exposure to Agricultural Pesticide Chemical Groups and Active Ingredients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Int. J. Environ. Res. Public Health**: v. 11, n. 4, p. 4449-4527, 2014. DOI:10.3390/ijerph110404449.

SHIELS, M.S.; ENGELS, E.A.; LINET, M.S.; CLARKE, C.A.; LI, J.; HALL, H.I.; HARTGE, P.; MORTON, L.M. The Epidemic of Non-Hodgkin Lymphoma in the United States: Disentangling the Effect of HIV, 1992–2009. Philadelphia: **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention**, v. 22, n. 6, p.1069-1078, 2013.

SIEGEL, R.L.; MILLER, K.D.; JEMAL, A. **Cancer Statistics**, 2019. CA CANCER J CLIN: v. 69, n. 1, p.7–34, 2019. DOI: 10.3322/caac.21551.

SIEGEL, R.L.; MILLER, K.D.; JEMAL, A. **Cancer Statistics**, 2017. CA CANCER J CLIN: v. 67, n. 1, p.7–30, 2017. DOI: 10.3322/caac.21387.

SIEMIATYCKI, J.; RICHARDSON, L.; STRAIF, K.; LATREILLE, B.; LAKHANI, R.; CAMPBELL, S.; ROUSSEAU, M.-C. BOFFETTA, P. Listing Occupational Carcinogens. **Environmental Health Perspectives**: v.112, n. 15, p. 1447-1459, 2004.

SKIBOLA, C. F. Obesity, diet and risk of non-Hodgkin lymphoma. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** . 2007; 16 (3): 392-395. doi: 10.1158 / 1055-9965.EPI-06-1081. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2819159/>

SILVA NETO, M.M.; JALIL, E.M.; ARAUJO, I. B.O. Linfomas não-Hodgkin extranodais em Salvador-Bahia: aspectos clínicos e classificação histopatológica segundo a OMS-2001. São José do Rio Preto: **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 30, n. 1, p. 36-40, 2008. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000100010&lng=en&nrm=iso>. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842008000100010>.

SILVA, G.A.; MOURA, L.DE.; CURADO, M.P.; GOMES, F.S.; OTERO, U.; REZENDE, L.F.M.; DAUMAS, R.P.; GUIMARÃES, R.M.; MEIRA, K.C.; LEITE, I. C.; VALENTE, J.G.; MOREIRA, R.I.; KOIFMAN, R.; MALTA, D.C.; MELLO, M.S.C.; GUEDES, T.W.G.; BOFFETTA, P. The Fraction of Cancer Attributable to Ways of Life, Infections, Occupation, and Environmental Agents in Brazil in 2020. **PLOS ONE**, v.11, n.2, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148761>.

SILVA, M.; SANTANA, V.S.; LOOMIS, D. Mortalidade por câncer em militares da Marinha do Brasil. São Paulo: **Rev. Saúde Pública**, v. 34, n. 4, p. 373-379, 2000. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102000000400010&lng=en&nrm=iso>. acesso em 31 de março de 2018.

SMITH, M.T.; JONES, R.M.; SMITH, A.H. Benzene Exposure and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**:16(3), 2007. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-06-1057

SKIBOLA, C. F.; CURRY, J. D.; NIETERS, A. Genetic susceptibility to lymphoma.

Haematologica, v. 92, n. 7, p. 960, 2007. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2819159/>

SMITH, M. T. et al. Key Characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis. **Environmental Health Perspectives**, v. 124, n. 6, p. 713-721, 2016.

SOARES, F.A.; VASSALHO, J.; PAES, R.P.; BORTOLHEIRO, T.C.; BARRESE, T.Z. Sistema Hematolinfopoiético. In: BogliogoPaologia / Geraldo Brasileiro Filho. 9ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

† MANNETJE, A.; DE ROOS, A.J.; BOFFETTA, P.; VERMEULEN, R.; BENKE, G.; FRITSCHI, L.; BRENNAN, P.; FORETOVA, L.; MAYNADIÉ, M.; BECKER, N.; NIETERS, A.; STAINES, A.; CAMPAGNA, M.; CHIU, B.; CLAVEL, J.; SANJOSE, S. DE; HARTGE, P.; HOLLY, E.A.; BRACCI, P.; LINET, M.S.; MONNEREAU, A.; ORSI, L.; PURDUE, M.P.; ROTHMAN, N.; LAN, Q.; KANE, E.; COSTANTINI, A.S.; MILIGI, L.; SPINELLI, J.J.; ZHENG, T.; COCCO, P.; KRICKER, A. Occupation and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma and Its Subtypes: A Pooled Analysis from the InterLymph Consortium. **Environmental Health Perspectives**: v. 124, n. 4, 2016.

TRAMACERE, I.; PELUCCHI, C.; BONIFAZI, M.; BOFFETTA, P.; LA VECCHIA, C.; NEGRI, E. Alcohol drinking and non-Hodgkin lymphoma risk: a systematic review and a meta-analysis. **Annals of Oncology**, v. 23, p. 2791-2798, 2012. DOI:
<https://doi.org/10.1093/annonc/mds013>

VILLENEUVE, S.; ORSI, L.; MONNEREAU, A.; BERTHOU, C.; FENAUX, P.; MARIT, G.; SOUBEYRAN, P.; HUGUET, F.; MILPIED, N.; LEPORRIER, M.; HEMON, D.; TROUSSARD, X.; CLAVEL, J. Increased frequency of hematopoietic malignancies in relatives of patients with lymphoid neoplasms: A French case-control study. **Int. J. Cancer**: v.124, p. 1188-1195, 2009. DOI: 10.1002 / ijc.24026.

WOGAN, G.N.; HECHT, S.S.; FELTON, J.S.; CONNEY, A.H.; LOEB, L.A. Environmental and chemical carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology*: v. 14, p. 473-486, 2004.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Brazil Source: Globocan 2019. Global Cancer Observatory: **Cancer Today**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>.

YILDIRIM, R.; SINCAN, G. The clinicopathologic features and response to treatment of patients with Non-Hodgkin Lymphoma: A single-center experiment in Turkey. **Pak J Med Sci**: vol. 35, n. 1, p. 82-85, 2019. DOI: <https://doi.org/10.12669/pjms.35.1.415>.

ANEXO

Parecer do comitê de ética