

PADRÕES ESPACIAIS DA INCIDÊNCIA DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA NO ESTADO DE SÃO PAULO

SPATIAL PATTERNS IN THE INCIDENCE OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN THE STATE OF SÃO PAULO

Camila de Moraes Santos Gomes

Acadêmica do curso de Medicina da Universidade de Taubaté, Taubaté, SP
milagomes_04@hotmail.com

Milena Cristina da Silva Almeida

Acadêmica do curso de Medicina da Universidade de Taubaté, Taubaté, SP
milenaalmeida@ymail.com

Luiz Fernando Costa Nascimento

Doutor em Saúde Pública (USP)
Professor do Departamento de Medicina da Universidade de Taubaté, Taubaté, SP
luiz.nascimento@pq.cnpq.br

RESUMO

A leucemia linfóide aguda é neoplasia maligna mais comum em crianças. O objetivo deste estudo foi identificar padrões espaciais da incidência de leucemia linfóide aguda em crianças no Estado de São Paulo, entre 2000 e 2009, e associá-los a possíveis exposições a poluentes ambientais. Foi um estudo ecológico e exploratório com dados obtidos da Fundação Oncocentro de São Paulo e utilizando as ferramentas da análise espacial obtendo os valores dos Índices de Moran e construindo mapas temáticos com as taxas de incidência de leucemia, com os dados do *Box Map* e do estimador de Kernel. Foram identificados 1637 casos novos de leucemia linfóide aguda no estado de São Paulo. As taxas encontradas variaram de 0,0 até 47,6 casos por 100.000 habitantes. Municípios com maiores taxas: Cândido Rodrigues com 47,6 casos por 100.000 habitantes e Santa Rita D'Oeste com 35,0. Obteve-se um Índice Global de Moran de $I = 0,08$ ($p = 0,01$). O *Box Map* identificou 96 municípios com alta prioridade de intervenção por parte dos gestores da saúde. O estimador de Kernel permitiu visualizar uma densidade maior de taxas na região noroeste do estado que coincide com a região em que há maior produção de laranja. Os resultados apresentados neste estudo fornece informações aos gestores de saúde para identificar possíveis fatores associados.

Palavras-chave: Leucemia linfóide aguda. sistemas de informação geográfica. saúde da criança. Epidemiologia.

ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia is the most common malignant neoplasia in children. The aim of this study was to identify spatial patterns in the incidence of acute lymphoblastic leukemia in children in São Paulo, during the years 2000 to 2009, and associate them to possible exposure to environmental pollutants. Was ecological and exploratory study with data obtained from Oncocentro Foundation of São Paulo, and using the tools of spatial analysis to obtain indexes of Moran and thematic maps with incidence rates of leukemia, with data from *Box Map* and estimator kernel were built. One thousand six hundred thirty-seven new cases of acute lymphocytic leukemia were identified in the state of São Paulo. The rates found ranged from 0.0 to 47.6 cases per 100,000 inhabitants. Municipalities with

Recebido em: 12/02/2014

Aceito para publicação em: 04/11/2014

higher rates: Candido Rodrigues with 47.6 cases per 100,000 inhabitants and Santa Rita D'Oeste with 35.0. Global Moran index was $I = 0.08$ ($p = 0.01$). The Map Box 96 counties identified as high priority for intervention by health managers. The Kernel estimator allowed visualization a higher density of rates in the Northwest region which coincides with the region with the largest orange production. The results presented in this study provides information to health managers to identify possible associated factors.

Keywords: acute lymphocytic leukemia. geographic information system. child health. Epidemiology.

INTRODUÇÃO

A Leucemia linfóide aguda (LLA) é o tipo mais comum de câncer infantil, atingindo menores de 15 anos, com uma incidência, nos Estados Unidos, de 3,4 casos por 100.000 crianças. Acomete mais o sexo masculino que o feminino (1,2:1), e crianças brancas em relação a negras (1,8:1)(PEDROSA; MECNEIDE, 2002).

A alta incidência se localiza entre dois e cinco anos de idade, correspondendo a 25% de todos os cânceres em crianças brancas dessa faixa etária (LEITE et al., 2007). No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou para o ano de 2012, a incidência de leucemias em homens em 5,54 casos por 100.000 habitantes e, em mulheres, 4,67 casos (BRASIL a, 2012). Nessa estimativa, não foram abordadas faixa etária e tipos de leucemias.

Embora a etiologia da LLA seja desconhecida, provavelmente a transformação leucêmica seja multifatorial resultando de processos envolvendo interações complexas entre a susceptibilidade do hospedeiro, danos cromossômicos secundários à exposição a agentes físicos ou químicos e a possível incorporação de informações genéticas virais transmitidas às células progenitoras susceptíveis (LEITE et al., 2007).

Dentre os agentes físicos, está a exposição às radiações não-ionizantes geradas pelos campos magnéticos de baixa frequência (PELISSARI et al., 2009). Dentre os químicos, está a exposição aos diversos poluentes atmosféricos como os produzidos pela frota veicular e também a defensivos agrícolas que podem estar em alimentos (frutas e verduras), e que ingeridos podem contribuir com o desenvolvimento do câncer em geral, incluindo leucemias (NUNES; TAJARA, 1998; MELO-DA-SILVA; FRUCHTENGARTEN, 2005).

O geoprocessamento tem se configurado como um importante instrumento no planejamento de ações de prevenção e controle de doenças (MEDRONHO et al., 2005). Esta ferramenta tem sido utilizada em saúde pública por diversos autores, podendo ser citados alguns trabalhos desenvolvidos no Estado de São Paulo (PELISSARI et al., 2009; SANTANA et al., 2013) entre outros. Contudo, esse instrumento permite visualizar áreas onde há maior incidência de determinados eventos como pneumonia (MUKAI et al., 2009), dengue (CARVALHO; NASCIMENTO, 2012) e mortalidade infantil (RODRIGUES et al., 2014) possibilitando criar hipóteses que auxiliam na investigação de possíveis fatores de risco associados a gênese do desfecho.

Este trabalho tem por objetivo identificar a distribuição espacial da incidência de LLA em crianças com até 15 anos de ambos os sexos, no estado de São Paulo, no período de 2000 a 2009, e associa-la com possíveis exposições a poluentes ambientais.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo ecológico e exploratório com dados obtidos da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) (BRASIL b, 2011) referentes a dados de incidência dos casos diagnosticados por leucemia linfóide aguda em crianças de ambos os sexos com até 15 anos no período entre os anos 2000 e 2009; do Departamento de informática do SUS (Datusus) (BRASIL c, 2011) obteve-se a população residente de cada município, a fim de analisar a distribuição espacial da doença no Estado de São Paulo e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) foram importados dados sobre a produção de laranja em toneladas, de 2004, para identificar áreas onde existe maior produção, partindo do princípio

que essas regiões fazem uso de agrotóxicos em grandes quantidades no cultivo da fruta e tentar identificar possíveis associações com a distribuição da incidência de LLA. (BRASIL d, 2012).

Os dados foram analisados pelo programa TerraView 4.1.0 de acesso público e desenvolvido pelo Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE) (BRASIL e, 2011). Esses dados foram lançados em uma base digital, obtidos do IBGE, de 645 municípios do estado de São Paulo, para a análise espacial feita a partir de duas taxas: casos de LLA e produção de laranja.

A primeira taxa por 100 000 habitantes, obtida pela razão entre o número de casos com LLA pelo total da população infantil com até 15 anos de idade no período de estudo. A segunda, pela razão entre o valor total em toneladas de laranjas produzidas e a população, multiplicado por 100.000.

A análise espacial obteve a correlação das variáveis (taxas) no espaço em que estão distribuídas, analisando vizinhos diretos, ou seja, aqueles que partilham de uma fronteira em comum. Essa correlação, denominada autocorrelação espacial, utiliza-se da estatística I de Moran para verificar se existe um *cluster* (aglomerado) espacial e possui um valor que varia entre -1 e 1. Quanto mais próximo de 1, maior a semelhança com seu vizinho. Valor igual a zero (0) indica inexistência de correlação e valores próximos de -1 representam o quão dessemelhantes são esses vizinhos (SIMONE; WAYNER, 2007).

Foram construídos mapas temáticos com as taxas de LLA, com os valores do estimador de kernel, que identifica áreas com alta densidade de casos, representadas por manchas quentes (*hot spots*); e também com os valores do *Box Map*, ao qual foram sobrepostas as principais rodovias do Estado (Washington Luís, Anhanguera e Presidente Dutra), para possível associação de poluentes do ar e LLA, gerados pela frota veicular.

Por se tratar de análise de dados que foram obtidos da rede, estando à disposição de todos, os sujeitos não são identificáveis, o projeto não foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

Foram identificados 1637 casos de LLA em São Paulo; esse número representa taxas que variaram de 0,0 até 47,6 casos por 100.000 habitantes, com uma taxa média de 2,2 casos (dp = 4,4). Dos municípios com maiores taxas, encontram-se Cândido Rodrigues com 47,6 casos por 100.000 habitantes e Santa Rita D'Oeste com 35,0. O coeficiente Global de Moran foi $I = 0,08$ ($p < 0,01$). Este valor do Índice de Moran mostra uma autocorrelação espacial positiva e significativa entre as taxas de LLA.

No mapa temático com as taxas de LLA foi possível identificar que as taxas médias se concentram na região central do Estado e região metropolitana de São Paulo em direção ao Vale do Paraíba. As altas taxas se distribuem na região norte, noroeste e sudoeste do Estado, destacando-se as cidades de Cândido Rodrigues com taxa de 47,6, Santa Rita d'Oeste com taxa de 35,0, Lourdes com 30,3, Arco-Íris com 30,1, Embaúba com 25,5, Marinópolis com 24,4, São Francisco com 22,2, Rubineia com 21,4, Lutécia com 20,5, entre outras. Nas regiões central, sul e em todo litoral predominam cidades com baixas taxas de incidência de LLA. (Figura 1).

O *Box Map* identificou 96 municípios que podem ser alvo de uma intervenção por parte dos gestores da saúde. Alguns desses municípios estão distribuídos na região do Vale do Paraíba, seguindo a direção norte do estado na divisa com Minas Gerais e ao redor da rodovia Washington Luís – SP-310, Anhanguera – SP-330 e Presidente Dutra – BR-116 (Figura 2).

O estimador de Kernel para os casos de LLA permitiu visualizar *hot spot* na região norte e noroeste do estado, englobando os municípios de Fernando Prestes, Ariranha, Santa Adélia, Taquaritinga, Palmares Paulista entre outros (Figura 3A). Quando aplicado para a produção de laranja, a mancha quente se localizou mais a sudoeste, sobre os municípios de Uru, Pongai e Pirajuí, mas englobando áreas norte e noroeste do Estado (Figura 3B).

Figura 1 - Mapa temático com a distribuição das taxas da incidência de LLA por 100 mil habitantes nos municípios do estado de São Paulo, 2000-2009

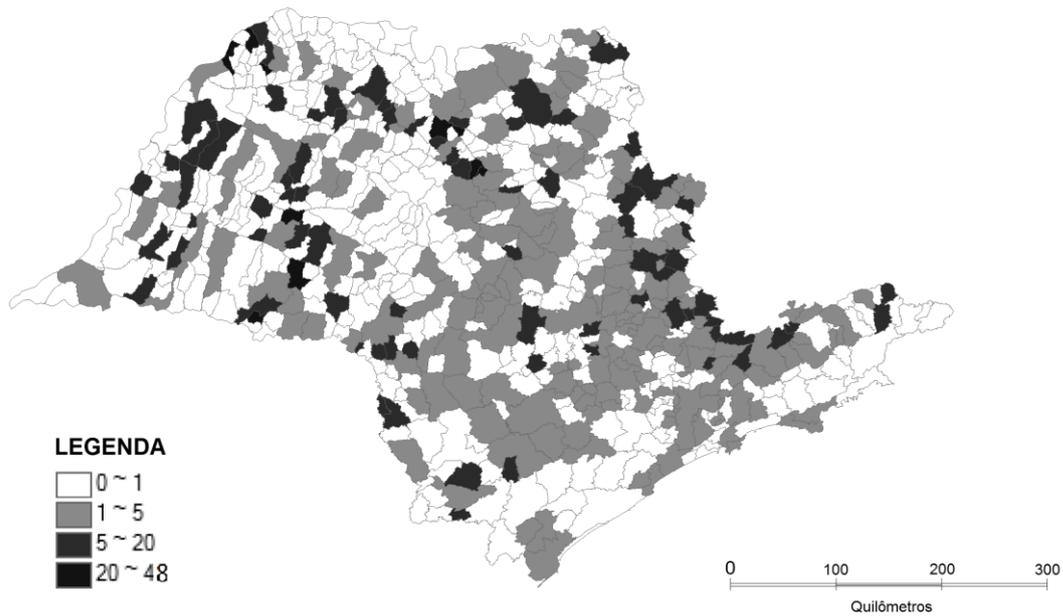


Figura 2 - Box Map identificando os 96 municípios que necessitam de uma intervenção por parte dos gestores da saúde, São Paulo, 2000-2009

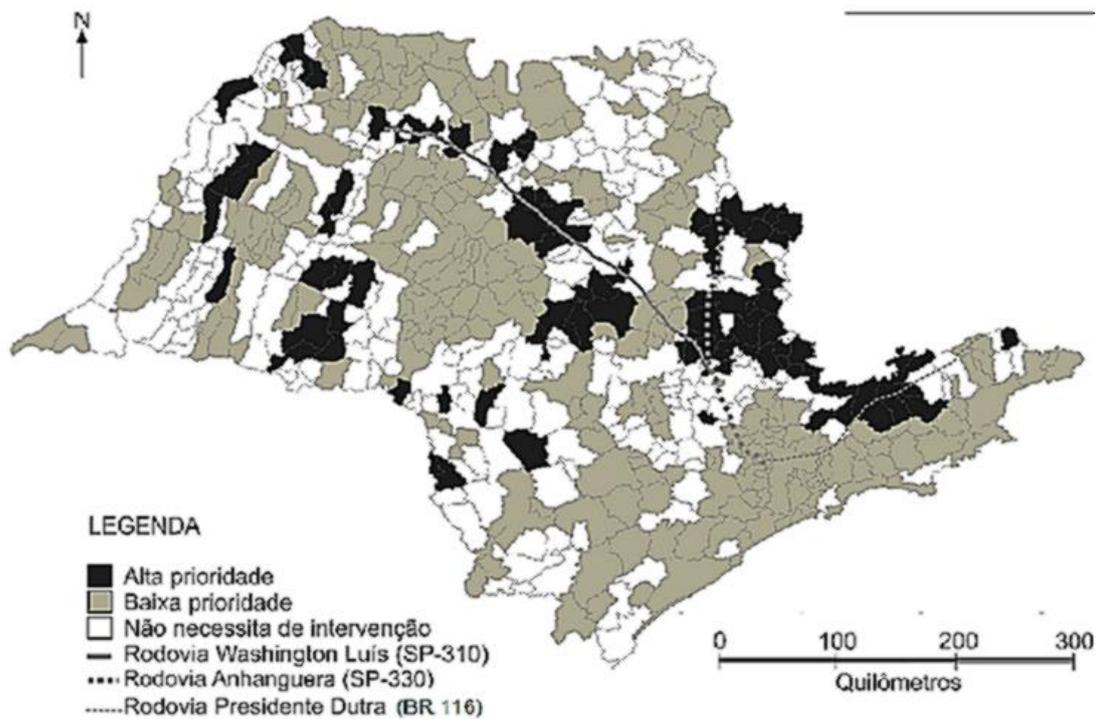
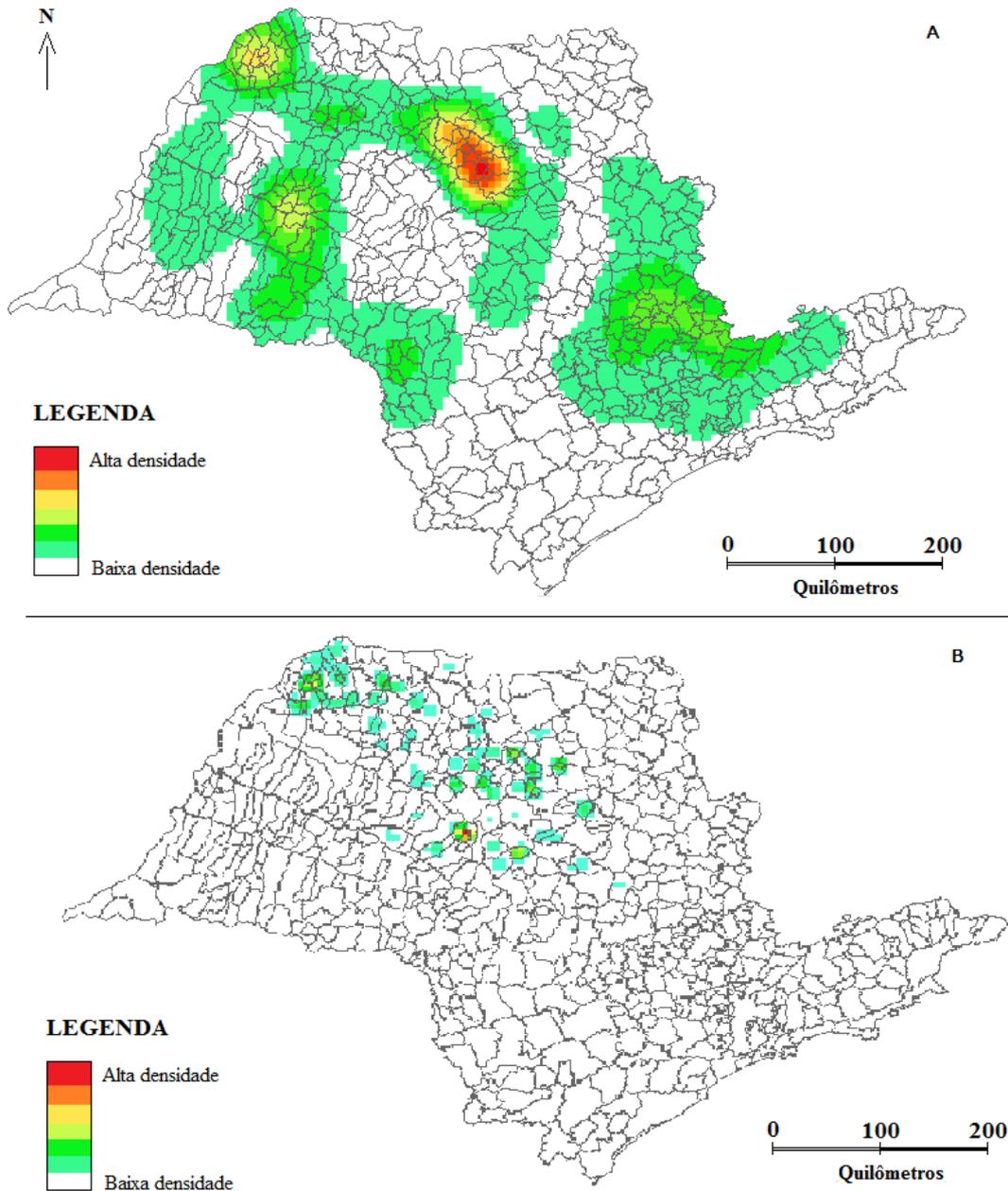


Figura 3 - A: Estimador de Kernel, para a taxa de incidência de LLA por município do estado de São Paulo, 2000 a 2009. B: Estimador de Kernel, para a taxa de produção de laranjas em toneladas por município do estado de São Paulo, 2004



DISCUSSÃO

Este estudo mostra a distribuição espacial das taxas de LLA nos municípios de São Paulo e também aqueles onde é recomendável uma melhor investigação do por que a incidência de casos é concentrada na região. Trata-se do primeiro estudo utilizando as ferramentas de análise espacial na identificação de aglomerados de municípios (taxas altas, médias e baixas) de acordo com as taxas de LLA.

É possível verificar que as regiões de Taquaritinga e Matão apresentam alta densidade de casos, verificada pelo estimador de Kernel. Essas regiões são grandes produtoras de laranja e possivelmente podem fazer uso indiscriminado de agrotóxicos o que pode estar relacionado com a carcinogênese (LEAL; WÜNSCH-FILHO, 2002).

Por meio de um estudo epidemiológico é difícil a avaliação de potencial carcinogênico de agrotóxicos, pois há uma heterogeneidade de compostos utilizados, dos métodos de aplicação e da ausência de dados adequados sobre a natureza de exposição dessas substâncias além da falta de informação disponível sobre a quantidade de agrotóxico comercializada; assim, as medidas utilizadas devem ser subjetivas tais como tempo de exposição, área geográfica ou frequência de uso (NUNES; TAJARA, 1998). No entanto, o presente estudo identificou espacialmente áreas onde há maior produção de laranja e áreas com maiores taxas de LLA. Mesmo assim, não é possível identificar, com segurança, a causalidade entre a produção de laranja e as taxas maiores de LLA o que poderia ser confirmado, ou não, por meio de outros tipos de estudos epidemiológicos.

Em um estudo caso-controle americano observou-se o potencial etiológico da exposição a agrotóxicos em leucemia infantil com uma razão de chance da ordem de 2,8. O estudo sugere que o maior risco ocorre quando a exposição é durante a gravidez, e é mais significativa quanto menor a idade da criança (MA et al., 2002). Entretanto, estudo canadense revelou riscos mais elevados para leucemia decorrente da exposição de fungicidas com clorofenol (HEACOCK et al., 2000).

Estudos mostram a forte associação entre a exposição de poluentes do ar com doenças cardio-respiratórias, tais como pneumonias, doença obstrutiva crônica, asma, doença isquêmica do coração, entre outras. Com isso, observando no *Box Map* os municípios que possuem taxas de leucemia que merecem maior atenção e estão localizados perto de grandes eixos rodoviários (Washington Luís – SP-310, Anhanguera – SP-330 e Presidente Dutra – BR - 116), é possível imaginar que exista uma associação entre a exposição de poluentes do ar, da frota veicular que trafega na região, com a gênese da leucemia, uma vez que está associada a gênese de outras doenças (GOUVEIA et al., 2006; AMANCIO; NASCIMENTO, 2012). Entretanto, este presente estudo apenas sugere associações e propõe hipóteses a serem investigadas por outros tipos de estudos.

O *Box Map* permitiu a identificação de 96 municípios que merecem uma atenção especial dos gestores municipais e regionais de saúde com o objetivo de melhor entender os motivos das altas taxas de incidência. Estas informações apresentadas neste estudo permitem que as medidas sejam localizadas com conseqüente redução de tempo e custos na implantação desta.

O estudo aqui apresentado possui limitações, tais como, apesar de considerarmos a incidência de LLA por município de residência, pode haver casos em que as famílias mudam de cidade para ficar perto do local onde a criança com LLA poderá receber tratamento; informação errada do endereço de residência para receber melhor atenção médica; a criança morar em um município considerado produtor de laranja não implica que a mesma é exposta a praguicidas utilizados nas plantações; por fim, a criança morar perto das rodovias não implica exposição aos poluentes do ar.

CONCLUSÃO

Foi possível identificar a distribuição espacial da incidência de LLA em crianças com até 15 anos, no Estado de São Paulo, no período de 2000 a 2009, e identificar municípios que merecem uma investigação pelos setores responsáveis pela saúde e associa-los com possíveis poluentes ambientais.

REFERÊNCIAS

AMANCIO, C.T.; NASCIMENTO, L.F.C. Asma e poluentes ambientais: um estudo de séries temporais. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, 58 (3), 302-7, 2012.

BRASIL a. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/tabelaestados.asp?UF=SP>>. Acesso em: 21 abr. 2013.

BRASIL b. Ministério da Saúde. Fundação Oncocentro de São Paulo. Disponível em: <<http://200.144.1.68/cgi-bin/tabnet?rhc/rhc-infantil.def>>. Acesso em: 3 set. 2011.

- BRASIL c. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?ibge/cnv/popsp.def>>. Acesso em: 4 set. 2011.
- BRASIL d. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>>. Acesso em: 15 jan. 2012.
- BRASIL e. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais. Disponível em: <<http://www.dpi.inpe.br/>>; Acesso em: 30 ago. 2011.
- CARVALHO, R.M.; NASCIMENTO, L.F.C.. Spatial distribution of dengue in the city of Cruzeiro, São Paulo State, Brazil: use of geoprocessing tools. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo** 54(5): 261-6, 2012 .
- GOUVEIA, N.; FREITAS, C.U.; MARTINS, L.C.; MARCILIO, I.O. Hospitalizações por causas respiratórias e cardiovasculares associadas à contaminação atmosférica no Município de São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, 22 (12): 2669-77, 2006.
- HEACOCK, H.; HERTZMAN, C.; DEMERS, P.A.; GALLAGHER, R.; HOGG, R.S.; TESCHKE, K; et al. Childhood cancer in the offspring of male sawmill workers occupationally exposed to chlorophenolate fungicides. **Environ Health Perspec.**, 108(6): 499-503, 2000.
- LEAL, C.H.S.; WÜNSCH-FILHO, V. Mortalidade por leucemias relacionada à industrialização. **Rev. Saúde Pública**, 36(4): 400-8, 2012.
- LEITE, E.P.; MUNIZ, M.T.C.; AZEVEDO, A.C.A.C.; SOUTO, F.R.; MAIA, A.C.L.; GONDIM, C.M.F; et al. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, 7(4): 413-21, 2007.
- MELLO-DA-SILVA, C.A.; FRUCHTENGARTEN, L. Riscos químicos ambientais à saúde da criança. **J. Pediatr.**, 81(5): 205-11, 2005.
- MA, X.; BUFFER, P.A.; GUNIER, R.B.; DAHL, G.; SMITH, M.T; REINIER, K.; et al. Critical windows of exposure to household pesticides and risk of childhood leukemia. **Environ Health Perspec.**, 110(9): 955-60, 2002.
- MEDRONHO, R.A.; WERNECK, G.L. Técnicas de Análise espacial em saúde. MEDRONHO, R.A.; CARVALHO, D.M.; BLOCH, K.V.; LUIZ, R.R.; WERNECK, G.L. **Epidemiologia**. 1ª Ed. São Paulo: Atheneu; 2005.
- MUKAI, A. O.; NASCIMENTO, L.F.C.; ALVES, KS.C. Análise espacial das internações por pneumonia na região do Vale do Paraíba (SP). **J. bras. pneumol.** 35(8): 753-8, 2009 .
- NUNES, M.V.; TAJARA, E.H. Efeitos tardios dos praguicidas organoclorados no homem. **Rev. Saúde Pública**, 32 (4): 372-82, 1998.
- PEDROSA, F.; MECNEIDE, L. Leucemia Linfóide aguda: uma doença curável. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, 2(1): 63-8, 2002.
- PELISSARI, D.M.; BARBIERI, F.E.; WÜNSCH-FILHO, V. Campos magnéticos e leucemia linfoblástica aguda em crianças: uma revisão sistemática de estudos caso-controle. **Cad. Saúde Pública**, 25(3): 441-52, 2009.
- RODRIGUES, M.; BONFIM, C.; PORTUGAL, J.L.; FRIAS, P.G.; GURGEL, I.G.D.; COSTA, T.R.et al . Análise espacial da mortalidade infantil e adequação das informações vitais: uma proposta para definição de áreas prioritárias. **Ciênc. saúde coletiva**, 19(7): 2047-54, 2014. .
- SANTANA, E.M.C.; NUNES M.N.; NASCIMENTO, L.F.C. Acidentes de trânsito com motociclistas, no estado de São Paulo (2005-2009): uma abordagem espacial. **Hygeia**, 9 (17): 19 - 28, 2013.
- SIMONE, M.S.; WAYNER, V.S. Série: Capacitação e atualização em Geoprocessamento em Saúde; vol 3: Introdução à Estatística Espacial para a Saúde Pública / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. 1ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.