UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

RISCOS OCUPACIONAIS E CÂNCER DE PULMÃO

Victor Wünsch Filho

Tese de doutoramento apresentada ao Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Saúde Pública.

Orientadora: Profa. Cecília Magaldi

São Paulo

1992

30408/93 doc.

FICHA CATALOGRÁFICA

Wünsch Filho, Victor
Riscos ocupacionais e câncer de pulmão/ Victor Wünsch Filho. São Paulo, 1992.
Tese de Doutorado. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Departamento de Epidemiologia.
Área de concentração: Epidemiologia
Orientadora: Cecília Magaldi

Unitermos: 1.Câncer ocupacional 2.Epidemiologia do câncer 3.Fatores etiológicos do câncer 4. Saúde ocupacional

Edição de texto: Nelson Francisco Brandão

Capa: Cícero Souza de Oliveira

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

RISCOS OCUPACIONAIS E CÂNCER DE PULMÃO

Victor Wünsch Filho

Tese de doutoramento apresentada ao Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Saúde Pública.

Orientadora: Profa. Cecília Magaldi

VOLUME I

São Paulo
1992

Para Célia.

Para Neusa e Peninha, pela inspirada colaboração.

Projeto financiado com recursos do Convênio Programa Metropolitano de Saúde/Banco Mundial.

ÍNDICE - VOLUME I Pg.

Hospitais participantes do estudo IX

Lista de tabelas X

Lista de gráficos XIV

Palavras preliminares XV

Resumo XXIII

Summary XIV

PARTE I OBJETO E MÉTODO: UMA APROXIMAÇÃO 1

Capítulo 1 - Introdução. 2

Referências bibliográficas 7

Capítulo 2 - Câncer: revisão de literatura 9

2.1 Extensão do câncer 13

2.1.1 Tendências populacionais no Brasil e câncer . 15

2.2 Riscos ocupacionais e câncer 17

2.3 Dimensão do câncer ocupacional 24

2.4 Aspectos epidemiológicos do câncer de pulmão . . . 29

2.4.1 O tabagismo como fator causal do câncer de pulmão 33

Referências bibliográficas 39

Pg.

Capítulo 3 - Considerações sobre o método 50

3.1 Tipologia dos estudos epidemiológicos observacionais 53

3.2 Os estudos de caso-controle sob a lupa 60

3.2.1 A evolução da técnica 60

3.2.2 A aplicação da técnica 65

3.2.2.1 Vieses de seleção 68

3.2.2.2 Vieses de informação 70

3.2.2.3 Vieses de confusão 72

Referências bibliográficas 75

PARTE II RISCOS OCUPACIONAIS E CÂNCER DE PULMÃO: UM ESTUDO CASO-CONTROLE 80

Capítulo 4 - Material e método 81

4.1 Hipótese de trabalho e estrutura da pesquisa . . . 83

4.2 Área de estudo: a Região Metropolitana de São Paulo 83

4.3 O delineamento original da pesquisa 86

4.4 O estudo piloto 87

4.5 Redefinição do delineamento da pesquisa 89

4.6 Definição dos locais de estudo 90

4.7 Questionário 92

Pg.

4.8 Entrevistadores e logística 93

4.9 Seleção dos casos 95

4.10 Seleção dos controles 96

4.11 Codificação e digitação 98

4.12 Tamanho da amostra 98

4.13 Estratégia de análise 101

4.13.1 Controle das variáveis de confusão 102

4.13.2 Definição de caso 104

4.13.3 Definição da exposição 109

Referências bibliográficas 126

Capítulo 5 - Resultados 129

5.1 Análise descritiva 131

5.2 Análise univariada 143

5.3 Análise estratificada 152

5.4 Análise de regressão logística múltipla 158

Capítulo 6 - Discussão e conclusões 162

Referências bibliográficas 185

Capítulo 7 - Considerações finais 189

Anexos - Volume II

HOSPITAIS PARTICIPANTES DO ESTUDO E RESPONSÁVEIS PELOS SERVIÇOS ONDE A INVESTIGAÇÃO FOI REALIZADA.

- HOSPITAL A.C. CAMARGO
  Dr. Antonio Pedro Mirra - Chefe do Departamento de Cirurgia Torácica

- INSTITUTO DE CÂNCER ARNALDO VIEIRA DE CARVALHO
  Dr. José Rodrigues Pereira - Chefe da Enfermaria e Ambulatório de Pneumologia

- HOSPITAL DAS CLÍNICAS
  Dr. João Valente Barbas Filho - Diretor Clínico
  Dra. Tereza Takagaki - Pneumologista Responsável

- HOSPITAL SÃO PAULO
  Dr. Hakaru Tadakaro - Chefe da Enfermaria de Pneumo-Oncologia
  Dr. Sérgio Jamnik - Pneumologista Responsável

- HOSPITAL HELIÓPOLIS
  Dr. Salvador Mercúrio - Chefe da Enfermaria de Pneumologia

- INSTITUTO CLEMENTE FERREIRA
  Dr. Jorge Barros Afiune - Diretor Clínico

- HOSPITAL IPIRANGA
  Dr. Nelson Morrone - Chefe da Enfermaria de Pneumologia
  Dr. Luiz Augusto Marcondes Fonseca - Chefe da Enfermaria de Clínica Médica

- COMPLEXO HOSPITALAR DO MANDAQUI
  Dra. Ilka Lopes Santoro - Diretora Clínica

- SANATORINHOS - AÇÃO COMUNITÁRIA DE SAÚDE
  Dr. Nelson Morrone - Diretor Clínico

- HOSPITAL E MATERNIDADE SANTANA
  Sra. Yeda Mendes Pereira - Diretora Administrativa

- HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL (IAMSPE)
  Dr. Mozart Tavares de Lima - Chefe da Enfermaria de Doenças do Aparelho Respiratório (DAR)

- HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL
  Dr. Nelson Morrone - Chefe da Enfermaria de Pneumologia
  Dr. Carlos Alberto de Castro Pereira - Pneumologista Responsável

- HOSPITAL SANTA MARCELINA
  Dr. Jorge Nakateni - Chefe da Enfermaria de Pneumologia

- SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO
  Dr. Roberto Saad Junior - Chefe da Cirurgia Torácica
  Dr. Jorge Ethel Filho - Chefe da Oncologia

LISTA DE TABELAS Pg.

Tabela 2.1 - Processos industriais e químicos usados em processos produtivos carcinogênicos para seres humanos. Grupo 1 do IARC. 22

Tabela 2.2 - Processos industriais e químicos usados em processos produtivos altamente suspeitos de serem carcinogênicos para a espécie humana. Grupo 2A do IARC. 23

Tabela 4.1 - População economicamente ativa (PEA) na Região Metropolitana de São Paulo, subdivididas em parcelas empregadas e desempregadas, em milhares e porcentagens, em três diferentes meses no período de 1990 e 1991. 86

Tabela 4.2 - Parcela empregada da população economicamente ativa (PEA) na Região Metropolitana de São Paulo, distribuida segundo a atividade, em milhares e porcentagens, em três diferentes meses no período de 1990 e 1991. 86

Tabela 4.3 - Amostras necessárias de casos e controles para diferentes valores do risco relativo (RR) de um estudo caso-controle fixando-se o nível de significância em 5% (bi-caudal), poder do teste em 90%, relação de 1:1 entre casos e controles e taxas de exposição entre os controles (po) de 20% e 30%. 101

Tabela 4.4 - Escores possíveis para risco a cancerígenos ocupacionais considerando as variáveis ramo de atividade e setor de trabalho componentes da Classificação de Exposição a Cancerígenos por Escores II. 114

Tabela 4.5 - Distribuição de casos e controles em aglomerados por faixas de escore na escala logarítmica segundo a Classificação de Exposição Ocupacional a Cancerígenos por Escores II. 120

Pg.

Tabela 4.6 - Distribuição das atividades referidas pelos 852 pacientes do estudo por escores (Classificação II) segundo os quatro aglomerados definidos pelo método dos aglomerados hierárquicos. 122

Tabela 4.7 - Distribuição das atividades referidas pelos 852 pacientes do estudo por escores (Classificação II - resíduo) segundo os quatro aglomerados definidos pelo método dos aglomerados hierárquicos. 123

Tabela 4.8 - Distribuição dos dez ramos de atividade mais representados por cada um dos quatro conglomerados definidos pelo método dos aglomerados hierárquicos. 125

Tabela 5.1 - Distribuição de casos e controles por mês da entrevista.. 132

Tabela 5.2 - Distribuição de casos e controles segundo hospitais. 133

Tabela 5.3 - Distribuição dos casos e controles segundo as características demográficas. 134

Tabela 5.4 - Distribuição dos casos e controles segundo idade e sexo. 136

Tabela 5.5 - Distribuição dos casos segundo o tipo histológico do tumor. 137

Tabela 5.6 - Distribuição dos casos por sexo segundo o tipo histológico do tumor. 138

Tabela 5.7 - Distribuição dos casos segundo o principal critério diagnóstico para definição da neoplasia primária de pulmão. 139

Tabela 5.8 - Distribuição dos casos definidos através de biópsia segundo tecido examinado. 140

Tabela 5.9 - Distribuição dos controles por grupos de patologia. 141

Tabela 5.10 - Distribuição dos controles segundo os dez principais diagnósticos clínicos dos pacientes. 142

Tabela 5.11 - Distribuição de casos e controles segundo o número de empregos. 143

Pg.

Tabela 5.12 - Distribuição de casos e controles segundo os fatores de risco estudados e **odds ratio** correspondente. 145

Tabela 5.13 - Distribuição de casos e controles segundo tabagismo e odds ratio correspondente. 146

Tabela 5.14 - Distribuição de casos e controles segundo quantidade de cigarros fumados por tabagistas e ex-tabagistas comparados com os não-tabagistas e odds ratio correspondente. 147

Tabela 5.15 - Distribuição de casos e controles segundo quantidade de cigarros fumados pelos tabagistas comparados com os não-tabagistas e odds ratio correspondente 148

Tabela 5.16 - Distribuição de casos e controles segundo quantidade de cigarros fumados pelos ex-tabagistas comparados com os não-tabagistas e odds ratio correspondente. 149

Tabela 5.17 - Distribuição de caos e controles segundo câncer na família e odds ratio correspondente. 150

Tabela 5.18 - Distribuição de casos e controles segundo profissão, categorizada por grupamentos profissionais e odds ratio correspondente. 151

Tabela 5.19 - Distribuição de casos e controles segundo por faixas de escore segundo a Classificação de Exposição Ocupacional a Cancerígenos por Escores I e odds ratio correspondente. 153

Tabela 5.20 - Distribuição de casos e controles por faixa de escores segundo a Classificação de Exposição Ocupacional a Cancerígenos por Escores I, com controle de sexo, idade e tabagismo, e odds ratio correspondente. 154

Tabela 5.21 - Distribuição de casos e controles por faixas de escore na escala logarítmica segundo a Classificação de Exposição Ocupacional a Cancerígenos por Escores II e odds ratio correspondente. 155

Tabela 5.22 - Odds ratio e respectivos intervalos de confiança da análise estratificada da exposição ocupacional, controlando as variáveis tabagismo, câncer de pulmão na família, sexo e idade. 157

Pg.

Tabela 5.23 - Distribuição de casos e controles em aglomerados por faixa de escore na escala logarítmica segundo a Classificação de Exposição Ocupacional a Cancerígenos por Escores II, com controle das variáveis sexo, idade, tabagismo e câncer de pulmão na família, e odds ratio correspondente. 158

Tabela 5.24 - Coeficiente específico e nível de significância obtido pela análise de regressão logística não-condicional para as variáveis exposição ocupacional, sexo, idade, tabagismo, câncer de pulmão na família. 160

Tabela 5.25 -Coeficiente específico e nível de significância obtido pela análise de regressão logística não-condicional para as variáveis exposição ocupacional (resíduo), sexo, idade, tabagismo, câncer de pulmão na família. 160

LISTA DE GRÁFICOS Pg.

Gráfico 4.1 - Freqüência dos escores atribuídos a casos e controles. 115

Gráfico 4.2 - Freqüência dos escores atribuídos aos casos. 116

Gráfico 4.3 - Freqüência dos escores atribuídos aos controles. 116

Gráfico 4.4 - Freqüência dos escores dos casos e controles na escala logarítmica. 117

Gráfico 4.5 - Freqüência dos resíduos dos escores, na escala logarítmica, dos casos e controles. 117

Gráfico 4.6 - Distribuição dos escores no tempo. A) Distribuição dos escores atribuídos a casos e controles no tempo; B) distribuição dos escores dos casos e controles na escala logarítmica no tempo; C) distribuição dos resíduos dos escores na escala logarítmica dos casos e controles no tempo. 119

Gráfico 4.7 - Porcentagem dos ramos de atividade, por escores, atribuídos dentro dos quatro aglomerados (escala logarítmica). 124

Gráfico 4.8 - Porcentagem dos ramos de atividade, por escores, atribuídos dentro dos quatro aglomerados (resíduo). 124

Gráfico 5.1 - Porcentagem de casos e controles segundo o mês da entrevista. 132

Gráfico 5.2 - Porcentagem de casos e controles segundo hospital. 133

Gráfico 5.3 - Porcentagem de casos e controles segundo idade. 135

Gráfico 5.4 - Porcentagem de casos e controles segundo sexo. 135

Gráfico 5.5 - Porcentagem de casos e controles segundo cor. 135

Gráfico 5.6 - Porcentagem de casos por sexo segundo o tipo histológico do tumor. 138

Gráfico 5.7 - Porcentagem de controles segundo clínica de origem. 141

PALAVRAS PRELIMINARES

A epidemiologia não apenas trata do coletivo mas tem sua proposta teórica alicerçada em uma prática coletiva. Muitos contribuíram para a realização deste projeto. Foram participações diversas, imponderáveis mas fundamentais. O encontro e a troca de idéias com pessoas que representam diferentes matizes de pensamento em diferentes áreas do conhecimento, deixaram-me marcas profundas e permitiram dar vida a esta pesquisa. Tentarei, apesar dos riscos do esquecimento, identificar pontos desta rede invisível que se constituem na verdadeira estrutura deste trabalho.

Cecília Magaldi, minha orientadora, foi um "superego" absolutamente democrático e libertário. Deixou-me livre para explorar, refletir, trilhar, mudar rumos e estabelecer conclusões. Nossos inúmeros encontros, tanto nas reuniões preparatórias quando ainda buscávamos definir o tema da tese quanto naquelas em que o trabalho já se achava em andamento, foram momentos de recomposição e redefinições. Sua intuição permitiu superar as incertezas e inseguranças óbvias que surgiram em diversas fases do trabalho, equacionando-as sempre num plano reflexivo mais amplo. Fui guiado por suas reflexões. Minha admiração por Cecília e pelo que ela representa para a história da saúde pública

neste país, compartilhada por todos que se dedicam à área da saúde coletiva, consolidou-se, no decorrer deste nosso período de convívio mais estreito, em amizade. Considero um raro privilégio ter tido Cecília como orientadora.

Duas pessoas contribuiram decisivamente para tornar este projeto uma realidade. Neusa Nakao, foi peça essencial na engrenagem que movimentou o projeto. Foi uma companheira permanente que participou das dificuldades de várias ordens que foram surgindo em volume realmente surpreendente com o desenvolvimento do trabalho de campo, achando sempre a forma mais adequada de superá-las. Nos momentos mais difíceis viabilizava as soluções que eu não conseguia visualizar. Sua criteriosa leitura dos manuscritos permitiu-me precisar a linguagem epidemiológica. Kleinbaum, Kupper e Morgenstern salientam em seu livro que as análises epidemiológicas com procedimentos multivariados, pelos quais nos aventuramos neste trabalho, exigem ambientes interativos que incluam bioestatísticos e epidemiologistas. José Eduardo Cajado Moncau, que domina a fusão de um conhecimento perfeitamente sincrético dos campos da epidemiologia, da estatística e da informática, foi o meu mais próximo interlocutor na fase de análise. Seu espírito inquieto e perfeccionista propunha sempre planos mais profundos de reflexão. Seu convívio permanente com o projeto desde as origens e sua audácia em explorar caminhos para nós obscuros e aparentemente impenetráveis o tornaram um agudo problematizador mas, se identificava os obstáculos, equacionava sempre a melhor tática para superá-los. Nesta jornada, avancei, junto com a Neusa e o Peninha, no campo da teoria epidemiológica. Aprofundamos também nossa amizade. Sem partilhar com os dois, não me teria sido possível chegar ao que é hoje esta tese. Este trabalho também lhes pertence.

O tema deste trabalho proporcionou-me não só a oportunidade do envolvimento em uma nova área do conhecimento, mas também de estreitar relações com um grupo de profissionais dedicados às questões relacionadas à dualidade saúde e trabalho.

Responsável direto pela minha aproximação com a área da saúde do trabalhador, Ubiratan de Paula Santos, uma cultura integral e articulada deste campo em nosso meio,

esteve sempre preocupado com o andamento do trabalho. Tendo lido e relido inúmeros rascunhos, contribuiu com fecundas sugestões.

O Prof. René Mendes, referência obrigatória nesta área, auxiliou-me na definição do tema desta pesquisa. Em nossos encontros, a densidade do seu conhecimento permitiu discussões objetivas sobre os pontos relevantes que deveriam ser abordados no país no tocante ao estudo da relação trabalho-câncer. Em momento posterior, sua leitura crítica da primeira versão do trabalho permitiu-me o aprimoramento de aspectos conceituais do tema aqui tratado. A bibliografia que colocou à disposição permitiu-me o acesso a um material criteriosamente coletado ao longo de muitos anos e que me teria sido muito difícil, senão impossível, compilar.

O Dr. Tito Cesar dos Santos Nery, pneumologista do Hospital do Mandaqui e do Programa de Saúde dos Trabalhadores do SUDS-R-6, foi a referência em pneumologia deste trabalho e a quem sempre recorri para discutir casos sobre os quais pairavam dúvidas quanto à definição diagnóstica de carcinoma broncogênico. Nossos encontros foram oportunidades para ampliar meu conhecimento sobre a patologia objeto deste estudo. Uma contribuição inestimável.

O Dr. Eduardo Algrante, reconhecido especialista em pneumologia ocupacional, contribuiu com muitas sugestões, tanto no que se refere à definição dos casos quanto aos aspectos relacionados à exposição ocupacional.

Para a construção de um critério de escores para o estudo da exposição a carcinógenos no trabalho, tive a colaboração da Dra. Maria Maeno Settimi, do Dr. José Carlos do Carmo, do Eng. Renato Rocha Lieber e do técnico-químico Marcos Paiva, que se debruçaram uma tarde sobre o tema para examinar e ajudar na elaboração destes critérios.

Os companheiros do Programa de Saúde dos Trabalhadores (PST) do SUDS-R-6 (Mandaqui) da Zona Norte de São Paulo contribuíram para o projeto através de discussões

esporádicas e não sistemáticas. Esta tese está impregnada do nosso contato diário na busca por equacionar formas de atuação na área da saúde do trabalhador a nível de serviços.

Leram o protocolo original da pesquisa, o Prof. José da Rocha Carvalheiro, Prof. Diogo Pupo Nogueira, Dr. Bernardo Bedrikow e Dr. Julio Cesar Rodrigues Pereira. Seus comentários e observações foram importantes para repensar tópicos do trabalho naquela fase inicial. Com o Prof. Carvalheiro tive oportunidade de aprofundar uma discussão sobre aspectos doutrinários da epidemiologia em relação aos estudos de caso-controle e, embora discordando de algumas de suas observações, reconheço que suas considerações acabaram por ajustar o enfoque epidemiológico que procurei desenvolver.

Na fase de qualificação, o projeto foi examinado pelo Prof. José Maria Pacheco de Souza e pela Profa. Maria Cecília Pereira Binder, que fizeram contribuições significativas para sua reestruturação.

Orientei a construção desta tese em duas direções que tenho a pretensão formem ao final um conjunto harmônico e coerente. Em uma das direções busquei situar a questão do câncer, particularmente das relações trabalho e câncer, e também delimitar as interfaces da epidemiologia com a área da saúde ocupacional. A outra direção constitui-se no estudo empírico propriamente dito. Inevitáveis as conotações pedagógicas do primeiro fragmento. Ausônia Donato leu o protocolo original da pesquisa e detectou esta característica. Sua singular leitura, registrando os aspectos pedagógicos da formulação do trabalho, representou uma contribuição que busquei resgatar, não sei se com sucesso, durante a elaboração desta versão final.

Este trabalho só foi concretizado devido à colaboração do corpo clínico dos hospitais que participaram do estudo. Vários profissionais médicos e enfermeiros prestaram colaboração ativa para o andamento do projeto. Devo realçar, em particular, o apoio do Dr. Antonio Pedro Mirra, Chefe do Departamento de Cirurgia Torácica do Hospital A.C.Camargo e responsável pelo Registro de Câncer de São Paulo, do Dr. José Rodrigues Pereira, Chefe da Enfermaria e Ambulatório de Pneumologia do Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de

Carvalho, do Dr. Salvador Mercúrio, Chefe da Enfermaria de Pneumologia do Hospital Heliópolis, dos Drs. Hakaru Tadakaro e Sérgio Jamnik, respectivamente Chefe e Pneumologista Responsável da Enfermaria de Pneumo-oncologia do Hospital São Paulo e da Dra. Tereza Takagaki, Pneumologista Responsável da Clínica de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; pois, além de abrirem o acesso aos serviços pelos quais são responsáveis, contribuiram em diversos encontros e discussões para a acurácia da definição diagnóstica dos casos. Os profissionais dos serviços de arquivo médico e estatística destes hospitais também deram contribuições importantes, facilitando o nosso acesso aos prontuários. Agradeço particularmente a Sra. Hirde Contesini, responsável pelo SAME do Hospital A.C. Camargo, seu profissionalismo não só aliviou a nossa tarefa de levantamento de prontuários mas, também, permitiu elucidar e esclarecer diagnósticos de determinados pacientes.

O grupo de entrevistadores, codificadores e coordenadores do trabalho de campo que esteve ligado por cerca de um ano ao projeto foi essencial para que tivéssemos o conjunto dos dados aqui discutidos. Fizeram parte deste grupo em diferentes momentos do trabalho: Carlos Roberto de Castro e Silva, Cíntia Lúcia de Oliveira Freire, Cíntia Maria Lopes de Mello Ferrão, Débora Regina Pavan Medeiros, Jacy Elisabeth Bento, Jeanne Maria Cecile Vignol, Maria Flávia F. da Silva, Mariza Martinez Gimenez, Romeu Tarzia Filho, Sônia Joana Jabur Salomão, Tereza Etsuko C. Rosa, Valmir Amásio da Silva, Vania Cordeiro, Vera de Fátima C. Rosa, Vera Lúcia Schwarz. A dedicação da Mariza e do Valmir foi decisiva para a qualidade final dos dados. Valmir resgatou a bibliografia específica da sua área - a sociologia, fundamentais para o trabalho.

O período de seis anos de vivência neste Departamento de Epidemiologia, mais intensamente nos últimos três anos quando estive envolvido com as rotinas didáticas, proporcionou-me o contato com vários colegas com enfoques diversos e interesses múltiplos no campo da epidemiologia. Sem dúvida, a inter-relação com esta multiplicidade de visões contribuiu para o conjunto do trabalho. Um agradecimento especial à Profa. Sabina Davidson Gotlieb que discutiu conosco a sua experiência quando ainda delineávamos a logística do trabalho de campo. Tendo lido a minuta da tese indicou inúmeras sugestões que busquei

incorporar a esta forma final do trabalho. Davi Rumel foi um polemizador à distância, no real sentido geográfico, e colocou-me em contato com a polêmica bibliografia de Starling. A Profa. Lígia Iverson Busch leu o protocolo original e seus comentários representaram contribuições pontuais ao trabalho. O Prof. Edmundo Juarez tem sido um permanente incentivador do meu trabalho.

Maria Izildinha Reis leu manuscritos preliminares e sua percepção estatístico-epidemiológica permitiu-me tornar mais claro inúmeros pontos do trabalho.

O financiamento deste projeto pelo Convênio Programa Metropolitano de Saúde/Banco Mundial foi administrado pelo Instituto de Saúde. Desnecessário estender aqui uma discussão sobre as dificuldades de cumprir etapas de liberação de recursos comprometidos com pesquisas e que passam por instâncias burocráticas do governo estadual. Decorrência disto, as relações com o Instituto de Saúde foram, às vezes, tensas. Talvez não pudesse ser de outra forma, cada um cumpre o seu papel e o meu naquele momento, enquanto coordenador, era o de buscar viabilizar a realização do projeto. Entretanto, tenho claro que, apesar das dificuldades, as direções que passaram pelo Instituto durante o período de duração do projeto, representadas nas pessoas do Dr. Julio César Rodrigues Pereira, Dr. Clóvis Lombardi e Dr. Paulo de Tarso Puccini, fizeram o possível, dentro das suas esferas de atuação, para que o projeto não fosse interrompido e isto fica evidente pela infra-estrutura colocada à disposição do projeto, sem a qual não teríamos chegado aonde estamos. Aqui fica anotado o meu reconhecimento.

Registro a participação dos componentes da banca examinadora, que ao lerem criticamente a minuta desta tese permitiram-me repensar globalmente sua estrutura. A Profa. Miriam Debert Ribeiro anotou aspectos importantes da metodologia epidemiológica propondo passos para aprofundar o discurso explicativo. Discutimos o trabalho pessoalmente e algumas de suas sugestões ficaram registradas para futuros procedimentos já que limitações de várias ordens impedem-me de incorporá-las agora na análise. O Dr. Antonio Pedro Mirra, que já nos havia ajudado a aprimorar aspectos relacionados à definição de caso na fase do trabalho de campo, apontou para aspectos concentuais que buscamos reparar nesta

versão final. O Prof. Diogo Pupo Nogueira alinhou um elenco de questões dentro da perspectiva da saúde ocupacional que procurei incorporar ao trabalho. A percepção do Prof. Euclides Ayres de Castilho identificou os limites da análise epidemiológica contidos na minuta da tese.

O Prof. Euclides Custódio de Lima Filho, da Universidade de Campinas, foi um mentor à distância sugerindo criativas soluções para superar as dificuldades da análise. Embora nunca tenhamos nos encontrado para a discussão desta análise, sua participação esteve sempre presente através da voz do Peninha.

Edvaldo Pires de Camargo e Marcelo Sampaio Di Pietro, programadores do Grupo de Informática e Apoio à Pesquisa do Instituto de Saúde, foram os responsáveis pela estrutura do banco de dados do projeto. Shirley Feijó de Moraes e Ruth Martins do Nascimento, as digitadoras. O trabalho destes profissionais permitiu a confiabilidade nos dados aqui analisados.

Maria Lucina Cassiano Ramos, responsável pela infra-estrutura que permite o bom funcionamento do PST, achou tempo para rastrear prontuários perdidos no Serviço de Arquivo e Estatística Médica do Hospital do Mandaqui. Um trabalho decisivo para a qualidade final dos dados.

Marcos Drumond Junior, médico sanitarista da Prefeitura de São Paulo, abriu-me o banco com os dados de mortalidade do Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade no Município de São Paulo, o que permitiu uma visualização mais ampla do câncer na região.

Rita Marcelina Paiva de Medeiros e Maria D'Alva Toso Barbieri, secretárias do Departamento de Epidemiologia, facilitaram a organização das minhas tarefas neste período.

As bibliotecárias da Biblioteca da Faculdade de Saúde Pública foram incansáveis, cooperando eficientemente sempre que necessitei de ajuda para rastrear bibliografias.

Agradeço à Susete Costa Bareni e Angela Maria Beloni Cuenca pelas revisões da bibliografia aqui anotada e seu ajuste às normas de publicação.

Sem a contribuição de Marina Juarez a leitura deste trabalho seria bem mais penosa. Marina revisou o texto não se limitando a correção do português, mas sugerindo alternativas que, além de torná-lo mais claro, contornaram e suavizaram a aridez do tema.

Muitos amigos, distantes das especificidades do tema aqui tratado, torceram e contribuíram de diversas formas para que tudo desse certo. Talvez não saibam o quanto este estímulo foi importante.

Devo finalmente uma palavra de reconhecimento a mais despojada das contribuições- a dos pacientes que fizeram parte do estudo, que, embora não tendo idéia clara das finalidades do projeto, aceitavam ser entrevistados. Foram raríssimos os registros de pacientes que se recusaram a participar do estudo. Reconheço o que possa ter representado em sacrifícios, responder ao questionário proposto, particularmente para alguns pacientes com processos patológicos mais avançados.

Esta tese deve ser considerada uma etapa de trabalho cumprida. Muito ainda está por ser feito. Não apenas no aspecto da análise epidemiológica, mas do próprio entendimento da causalidade envolvida na relação trabalho e câncer, aqui estudada. Para isso será necessário explorar e romper nossos próprios limites dentro das duas principais áreas do conhecimento que dão suporte ao trabalho: a epidemiologia e a saúde ocupacional.

WÜNSCH Fº, V. RISCOS OCUPACIONAIS E CÂNCER DE PULMÃO. São Paulo, 1992. (Tese de Doutorado - Faculdade de Saúde Pública da USP).

UNITERMOS: câncer ocupacional, epidemiologia do câncer, fatores etiológicos do câncer, saúde ocupacional.

RESUMO

Os estudos epidemiológicos relativos ao denominado câncer ocupacional têm como objetivo o estudo do câncer em populações trabalhadoras e a identificação de fatores causais. O número de agentes que comprovadamente causam câncer em seres humanos é ainda pequeno, cerca de trinta. A estes fatores podem ser agregados algumas atividades ocupacionais e processos industriais onde agentes potencialmente cancerígenos existem mas não foram ainda identificados. A quase totalidade dos estudos epidemiológicos buscando relacionar ocupação e câncer foram realizados nos países desenvolvidos, com processos de industrialização mais antigos e consolidados. Nesta investigação o objetivo é estudar a relação trabalho e câncer no contexto de um país subdesenvolvido e recentemente industrializado. O estudo explora os riscos ocupacionais determinantes da neoplasia pulmonar na Região Metropolitana de São Paulo (RMSP). O trabalho está dividido em duas partes. Na primeira são discutidos aspectos relativos ao câncer com particular destaque ao carcinoma broncogênico e à aplicação da metodologia epidemiológica na área da saúde do trabalhador, em especial para o estudo do câncer relacionado à ocupação. A segunda parte contempla a descrição do estudo de caso-controle construído para atingir os objetivos definidos. Os dados do estudo foram levantados no período de 1º de julho de 1990 a 31 de janeiro de 1991 em quatorze hospitais que concentram o atendimento a pacientes com câncer de pulmão na RMSP. Um total de 316 casos e 536 controles, emparelhados com os casos por sexo e idade, foram selecionados para análise. Tabagismo, tabagismo passivo, história migratória, outros cânceres na família e estrato sócio-econômico, além de sexo e idade, foram as outras variáveis estudadas. A análise univariada permitiu identificar as variáveis que estavam interferindo na relação principal estudada. Posteriormente, utilizou-se as técnicas de análise estratificada e de regressão logística para controlar as variáveis tabagismo, referência à carcinoma de pulmão na família, sexo e idade. Os resultados revelam que os trabalhadores que estiveram ligados por tempo prolongado aos setores de produção, de ramos de atividades industriais nos quais há maior probabilidade de exposição à substâncias cancerígenas, têm cerca de duas vezes o risco de desenvolverem carcinoma broncogênico em relação aos trabalhadores com menor probabilidade de exposição a substâncias cancerígenas como os que referiram nunca terem trabalhado fora de casa.

WÜNSCH Fº, V. OCCUPATIONAL RISKS AND LUNG CANCER. São Paulo, 1992. (Tese de Doutorado - Faculdade de Saúde Pública da USP).

UNITERMS: occupational cancer, cancer epidemiology, cancer etiologic factors, occupational health.

SUMMARY

Epidemiological studies on **occupational cancer** have as their objective the study of cancer in working populations and the distribution of causal factors. The number of agents proved to cause cancer in humans is still rather small, about thirty. It could be added some occupational activities and industrial processes where hazardous agents are known to exist, but have not been identified. Almost all epidemiological studies to evaluate the relationship between occupation and cancer were carried out in developed countries, where industrialization process is older and more structured. In this investigation the objective is to study the association between occupation and cancer in a developing and newly industrialized country context. In this sense, the study explores occupational risks for lung cancer in the Metropolitan Region of São Paulo (MRSP). This work is split in two parts. Firstly it was introduced a review of some aspects on cancer, particularly lung cancer, and the use of epidemiologic methodology related to worker's health, particularly cancer. In the second part it was described the hospital-based case-control study carried out to reach defined objectives. This research was conducted between 1st July 1990 and 31st January 1991 in fourteen hospitals which concentrate lung cancer cases in the MRSP. It has been selected a total of 316 cases and 536 controls, matched by hospital, sex and age with cases. Smoking, passive smoking, migratory history, cancer in the family and socio-economic status, besides sex and age, were other variables studied. Univariate analysis identified variables that could interfere in the main studied association. Through stratification and logistic regression approaches the variables gender and age, smoking and reference to lung neoplasy in family, were controlled. The results showed that workers linked to the production sectors of industries where there are higher risk of exposure to carcinogenic products have about two fold the risk of developing lung cancer rather than those workers with the lowest risk of exposure to carcinogens.

PARTE I

OBJETO E MÉTODO: UMA APROXIMAÇÃO

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

"Será lícito extrapolar do discurso científico uma imagem de mundo que corresponda aos meus desejos ? Se a operação que estou tentando me atrai, é porque sinto que ela poderia reatar-me a um fio muito antigo na história da poesia."

Italo Calvino

Seis propostas para o próximo milênio

INTRODUÇÃO

A mudança do perfil essencialmente rural da sociedade brasileira para predominantemente urbano ocorreu no curto espaço histórico de algumas décadas deste século[14]. Esta transição está relacionada ao rápido processo de industrialização do país e ao conseqüente desenvolvimento de pólos industriais. Repercussões deste fato, como as migrações internas e a mudança nas características de vida dos indivíduos, com implicações sobre a saúde da população, ainda não receberam a devida atenção. Este conjunto de fatores envolvidos, entretanto, tem feito emergir indagações acerca dos problemas que o trabalho urbano poderia desencadear sobre a saúde. Algumas pesquisas têm explorado pontos específicos e indicado questões que merecem atenção[6,7,9,12].

A Revolução Industrial, ocorrida na Europa no final dos setecentos, é um marco na trajetória histórica da humanidade. As abomináveis condições de vida

Serviço de Biblioteca e Documentação
FACULDADE DE SAÚDE PÚ !!
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

do proletariado industrial dos tempos iniciais da Revolução Industrial estão descritas em várias obras[1,2,3]. Horas infindáveis de trabalho extenuante e crianças escravizadas impregnam as páginas de Dickens, compondo os aspectos mais dramáticos das dantescas descrições da época e expondo a violência dos primórdios do capitalismo. As transformações provocadas pela Revolução Industrial levaram grandes massas populacionais a abandonar o campo em busca de trabalho nas fábricas, determinando uma caótica urbanização[2]. **Villerme**[15] anotou com nitidez as diferenças entre as populações rurais e urbanas da época. Naquele espaço urbano encontram-se as raízes da epidemiologia enquanto ciência autônoma. O trabalho de **John Snow**[13], em 1848, sobre a cólera desenvolveu-se em uma Londres industrializada, urbanizada e degradada, centro das decisões da única economia efetivamente industrializada da época. A gênese da epidemiologia, portanto, está intrinsicamente relacionada ao processo de transformação em direção a um mundo industrial.

As doenças e incapacidades conseqüentes ao trabalho têm sido consideradas um sensível indicador das condições sociais nas sociedades industriais[16]. O Brasil contemporâneo quando comparado a outras sociedades mostra índices, no mínimo, preocupantes[11]. O capitalismo tardio, característica das sociedades periféricas do terceiro mundo[10], determina hoje situações muito semelhantes, senão piores, àquelas descritas nas economias européias do final do século XVIII e início do XIX. As cidades destas regiões do subdesenvolvimento industrializado encontram-se deterioradas. Os ambientes de trabalho são, em geral, insalubres e periculosos. Se nas cidades, espaço compartilhado pelas fábricas e pelo homem, observam-se riscos genéricos para a saúde das populações, nos ambientes de trabalho detectam-se riscos específicos para a saúde de diferentes categorias de trabalhadores.

Esta pesquisa trata dos possíveis efeitos do trabalho urbano sobre a saúde. Nos limites desta proposta, entende-se o trabalho como um dos parâmetros

fundamentais do relacionamento do indivíduo com a sociedade onde está inserido e a adequação ou inadequação do processo produtivo ao trabalhador como um dos elementos que modulam o processo saúde-doença.

A abordagem epidemiológica utilizada nesta investigação encontra-se dentro da concepção metodológica de delimitar recortes do processo global para apreendê-lo. A população da Região Metropolitana de São Paulo (RMSP) e a doença, câncer de pulmão, são os elementos através dos quais as relações entre processo de trabalho e processo saúde-doença serão estudadas. As limitações desta estratégia são evidentes. Identificar uma possível associação ou não associação indicará uma tendência e apenas isso. Necessariamente outros segmentos populacionais devem ser avaliados para que se aceite determinada tendência, estabelecida probabilisticamente, como contendo uma relação causal.

A visão perspectivista aqui assumida é colocada como uma estratégia operacional. Tal escolha não significa menosprezar as abordagens denominadas por **Morin**[8] como sistêmicas. Embora mais abrangentes e, portanto, teoricamente, com maior arcabouço explicativo, as concepções sistêmicas tendem, num certo aspecto, a se tornar genéricas. A abordagem perspectivista permite maior operacionalidade do ponto de vista de explorar indagações específicas, testando-as empiricamente. E, mesmo que as respostas geradas por determinado estudo sejam limitadas e não possam equacionar modelos explicativos totalizadores, permitem que um resultado seja comparado a outros, que se observem tendências e que se amplie o conhecimento sobre o objeto estudado.

Dentro da concepção perspectivista, o estudo caso-controle constitui-se no método de pesquisa adequado à realidade e à dimensão de tempo contemporâneos. No sentido colocado por **Kuhn**[5], os estudos caso-controle representam, no contexto

da epidemiologia, um rompimento com o paradigma dos modelos experimentais. A flexibilidade, tanto no desenho quanto na análise, confere a estes estudos maior riqueza teórica. Deixa de ser absolutamente necessário partir-se da suposta causa na direção do efeito mas, com vantagens, é possível trilhar o caminho inverso.

Qualquer proposta metodológica científica comporta problemas específicos. A essência da epidemiologia moderna está nos estudos observacionais. Este fato, em parte, se deve às questões éticas que envolvem a utilização dos modelos experimentais em seres humanos. Através do método o que se busca é o controle. Ao contrário dos estudos experimentais onde o controle das variáveis envolvidas é mais estrito, a epidemiologia observacional é uma ciência do factual e, portanto, tem como objeto de estudo fenômenos mais abertos e imprevisíveis. **Kleinbaum, Kupper** e **Morgenstern**[4] dimensionam adequadamente os limites dos modelos observacionais:

> *"Because the investigator achieves little control in the design stage, observational studies tend to be unique, making them very difficult to replicate and, therefore, making scientific generalizations less secure. Yet epidemiologists can take advantage of this replication problem by using apparently inconsistent results to refine their hypothesis".*

Nos próximos dois capítulos desta primeira parte serão discutidos aspectos relacionados à ocupação e câncer e às aplicações da metodologia epidemiológica para a investigação deste tema. Posteriormente, na segunda parte deste trabalho, constituída pelos capítulos quatro, cinco, seis e sete relatam-se os resultados do estudo caso-controle realizado na RMSP com o objetivo de estudar as relações dos riscos ocupacionais e o câncer de pulmão.

Referências bibliográficas - CAPÍTULO 1

[1]ENGELS, F. **A situação da classe trabalhadora na Inglaterra.** São Paulo, Global, 1986.

[2]HOBSBAWN, E.J. **A era das revoluções.** Rio de Janeiro, Paz e Terra, 1982.

[3]HOBSBAWN, E.J. **Trabalhadores.** Rio de Janeiro. Paz e Terra, 1985.

[4]KLEINBAUM, D.G.; KUPPER, L.L.; MORGENSTERN, H. **Epidemiologic research: principle and quantitative methods.** Belmont, Calif., Lifetime Learning Publ., 1982.

[5]KUHN, T.S. **A estrutura das revoluções científicas.** São Paulo, Perspectiva, 1975.

[6]MENDES, R. Importância das pequenas empresas industriais no problema de acidentes de trabalho em São Paulo. São Paulo, 1975. (Dissertação de Mestrado - Faculdade de Saúde Pública da USP).

[7]MENDES, R. Epidemiologia da silicose na região sudeste do Brasil: uma contribuição para seu estudo, através de inquérito em pacientes internados em hospitais de tisiologia. São Paulo, 1978. (Tese de Doutoramento - Faculdade de Saúde Pública da USP).

[8]MORIN, E. **Metodologia: 1. A natureza da natureza.** 2ª ed. Portugal, Ed. Europa-América, 1977.

[9]MORRONE, L.C. Epidemiologia da silicose no Estado de São Paulo. São Paulo, 1979. (Dissertação de Mestrado. Faculdade de Saúde Pública da USP).

[10]MELLO, J.M.C. **O capitalismo tardio.** 8ª ed. São Paulo, Brasiliense, 1991.

[11]POSSAS, C. **Saúde e trabalho: a crise da previdência social.** Rio de Janeiro, Graal, 1981.

[12]REGO, R.A. Trabalho e saúde: contribuição para uma abordagem abrangente. São Paulo, 1987. (Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina da USP).

[13]SNOW, J. **Sobre a maneira de transmissão do cólera.** São Paulo, Hucitec/Abrasco, 1990.

[14]TASCHNER, S.P. & BOGUS, L.M.M. Mobilidade espacial da população brasileira: aspectos e tendências. **Rev. bras. Est. pop.**, **3**: 87-132, 1986.

[15]VILLERME, L.R. A description of the physical and moral state of workers employed in cotton, wool, and silk mill. In: Buck, C.; Llopis, A.; Nájera, E.; Terris, M., ed. **The challenge of epidemilogy: issues and selected readings.** Washington, D.C., Pan American Health Organization, 1988. (Scientific publication, nº 505). p. 33-6.

[16]WEINDLING, P. Introduction In: Weindling, P. **The social history of occupational health.** London, Croam Helm, 1985.

CAPÍTULO 2

CÂNCER: REVISÃO DE LITERATURA

"Health and disease, naturally, are always the property of the individual, since life does not pertain to the mass but only to the individual. Certain conditions of life, however, concern whole nations or greater portions of the population, and while in this too the individuals in their particular lives always are the carriers and the expression of the normal and abnormal situations and conditions, yet the manifestations of life, when modified by spatial or temporal conditions can appear in so massive a manner that we may be allowed to speak of the health and disease of the people in an abstract manner even though this is not ideal."

Rudolf Virchow

The diseases of the people

CÂNCER: REVISÃO DE LITERATURA

O termo **câncer** refere-se a qualquer das várias doenças as quais ocorrem quando o processo da divisão celular, pela qual os tecidos normalmente crescem e se renovam, descontrola-se, levando ao desenvolvimento de células malignas. Estas células cancerosas multiplicam-se, então, descoordenadamente para a forma de tumor[51]. A doença tem distribuição mundial[51,122].

Embora a causa do câncer não esteja precisamente estabelecida, muito conhecimento já foi acumulado sobre alguns fatores envolvidos na sua causalidade. Uma primeira distinção deve necessariamente ser feita considerando-se a contribuição de fatores endógenos e exógenos[24,34].

Do ponto de vista estrito da biologia molecular o câncer pode ser completamente explicado como resultado da perda da capacidade de regulação do

material genético da célula. A regulação celular é um processo complexo no qual interferem os chamados fatores promotores e inibidores da divisão celular. As alterações no processo da multiplicação celular decorrem sempre de mudanças no ácido desoxirribonucleico (DNA). Estas alterações no DNA são mutações nos reguladores genéticos das células (proto-oncogenes) que podem levar ao câncer. Os proto-oncogenes determinam a produção de ácido ribonucleico (RNA) e, na seqüência, de proteínas que regulam a multiplicação e maturação celular. A mutação de proto-oncogenes em oncogenes pode ser induzida por certos compostos químicos, radiações ionizantes e ultravioletas e por determinados vírus. A mutação pode induzir à produção de grande quantidade de reguladores de proteínas ou levar a alterações nestes reguladores e, como resultado, ocorrem modificações na multiplicação e maturação das células. Um grande número de mutações pode ocorrer antes de uma célula normal tornar-se cancerosa[21,26,57].

O desenvolvimento do câncer, ou **carcinogênese**, envolve dois processos, **transformação** e **crescimento**. A transformação é a ocorrência de uma ou mais mudanças em uma célula normal possibilitando a geração de um tumor. O crescimento é o processo de multiplicação pela divisão celular. A célula então transformada produz uma colônia de descendentes denominada **clone**. Quando o número de células no clone é suficientemente grande, este passa a ser um tumor detectável[124]. A célula transformada tem uma taxa de multiplicação maior do que a célula normal e somente após, no mínimo, trinta consecutivas divisões celulares é que o tumor pode ser identificado clinicamente. Este processo, de várias fases, pode durar anos. Teoricamente, uma distinção é feita entre a **fase inicial**, na qual uma leve modificação e uma divisão celular mais rápida surge, e a **fase de promoção**, sucessiva à anterior, na qual a célula altera-se, tornando-se cancerosa e expandindo-se com desenvolvimento anômalo[21,26,57]. Alguns tumores, chamados **malignos** ou cânceres, são capazes de um crescimento invasivo que podem levar à morte do

hospedeiro. Outros tumores, chamados **benignos**, são também capazes de grande crescimento, mas não de destruir o hospedeiro.

A carcinogênese pode ser causada por certos agentes chamados **carcinógenos**[124]. Muitas substâncias podem, direta ou indiretamente, promover a ocorrência do câncer, tais como o tabaco, os hormônios e determinados elementos da dieta como, por exemplo, as gorduras saturadas. Poucos compostos carcinógenos têm um efeito puramente iniciador ou promotor. Promotoras seriam as substâncias que, mesmo sem alterar o DNA, estimulam a multiplicação celular, propiciando aumento da probabilidade de mutações e, portanto, de iniciação do câncer[26,34]. Em geral, ambos os efeitos estão presentes e há somente uma variação no grau em que cada um destes efeitos opera. Compostos, com efeito apenas promotor, são chamados de co-carcinógenos[26,34,91].

Exemplos de substâncias carcinógenas mutagênicas são os hidrocarbonetos aromáticos, as nitrosaminas e as aminas aromáticas. Os hidrocarbonetos aromáticos e as nitrosaminas são encontradas nos cigarros. A longa duração da fase de promoção parece ter valor prático na prevenção do câncer, assim, parar de fumar, por exemplo, pode reduzir o risco de neoplasia pulmonar[26,34,91].

O rápido aumento do conhecimento dos fatores que contribuem para o desenvolvimento do câncer, nas últimas décadas, tem estabelecido os elementos para a prevenção primária. A maioria dos tipos de câncer mostra apenas limitado grau de predisposição hereditária, a qual não manifesta um claro padrão de herança. É possível que esta natureza genética seja esclarecida nas próximas décadas e poderá direcionar critérios para o diagnóstico precoce e, também, estabelecer recomendações específicas para a prevenção. Por outro lado, nos últimos vinte anos, acumularam-se evidências de que na grande maioria dos casos, talvez 80%

ou mais, o câncer é, primariamente, o resultado da exposição a fatores exógenos e, ainda, do acaso, que tem um importante papel na aleatória distribuição de mutações sobre o DNA[26,34].

2.1 EXTENSÃO DO CÂNCER

Atualmente o câncer é considerado pelas organizações de saúde, em seus diversos níveis em diferentes regiões e países, um grave problema de saúde pública. Isto decorre não só da extensão da doença mas, particularmente, do investimento financeiro necessário para o adequado diagnóstico e tratamento. Mundialmente, a incidência da doença mostra-se em ascensão, sendo responsável por cerca de uma em cada dez mortes. As doenças infecciosas e parasitárias continuam a ser as principais responsáveis pela mortalidade elevada, principalmente entre crianças das regiões subdesenvolvidas. Entretanto, mesmo nestas regiões, após os cinco primeiros anos de vida, o câncer, as doenças cardiovasculares e os acidentes são as principais causas de morte[7,51].

Em todas as suas formas, o câncer é responsável a cada ano por aproximadamente 4,3 milhões de mortes, 2,3 milhões nos países subdesenvolvidos, onde vivem cerca de 3 bilhões e meio de pessoas, e 2,0 milhões nas regiões mais industrializadas, onde habitam cerca de 1 bilhão e 200 milhões de pessoas. Nos países capitalistas centrais a doença é geralmente associada com idade avançada e atinge principalmente, em ordem decrescente, pulmão, mama, próstata, cólon, reto, estômago e colo de útero. Nos países capitalistas periféricos são mais atingidos o colo de útero, boca-faringe, fígado e esôfago, acometendo os indivíduos mais precocemente, na faixa etária dos 30 e 40 anos[51].

Serviço de Biblioteca e Documentação
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Os casos novos de câncer no mundo atingem cerca de 6,0 milhões cada ano, dos quais pouco mais de três milhões ocorrem nos países subdesenvolvidos e 2,9 milhões nos países do primeiro mundo. A doença, portanto, apesar de parecer ter uma maior ocorrência nas sociedades industrializadas e urbanizadas, constitui-se em problema mundial[7]. Embora muitos argumentos possam ser assinalados para justificar esta maior frequência nas sociedades industrializadas, três fatores devem considerados cuidadosamente: (a) a expectativa de vida é maior nos países desenvolvidos. Como a incidência do câncer, em geral, aumenta com a idade, este é um fator que pode estar influenciando as diferentes incidências observadas; (b) a atenção à saúde é não só mais abrangente como incorpora maior tecnologia nos países desenvolvidos. Este fato, sem dúvida, permite diagnosticar mais e com maior precisão, influenciando a notificação de casos; (c) os sistemas de notificação e informação, precários nos países subdesenvolvidos, podem também interferir na adequada avaliação da extensão do câncer nestes países.

A incidência e a mortalidade por câncer em diferentes órgãos apresentam variações entre países e populações. Estas variações ocorrem em escala global, regional e nacional.

Admitindo-se como verdade que mais de 80% dos casos de câncer são induzidos por fatores ambientais[26,34,76], pode-se concluir que os padrões da incidência e mortalidade por câncer refletem não apenas as características raciais das populações de diferentes regiões mas, principalmente, a exposição destas populações às agressões do meio ambiente e, ainda, o seu padrão de comportamento social traduzidas pelas condições sócio-econômicas, cultura e estilo de vida.

Os riscos associados com as condições sócio-econômicas e culturais de uma população são, essencialmente, produzidos por grupos populacionais no contexto

espacial e histórico em que vivem. O câncer de pulmão e o mesotelioma, por exemplo, estão relacionados com exposição ao asbesto. Por outro lado, o tabagismo, hábito social disseminado praticamente por todas as culturas, tem também clara associação com o câncer de pulmão.

O Brasil, genericamente, segue um certo padrão latino-americano na distribuição dos diferentes tipos de câncer. Dentro da região da América Latina, entretanto, observam-se grandes variações de incidência e de mortalidade conseqüentes às diversas formas da doença[128]. A dimensão do problema do câncer no país pode ser avaliada pelos efeitos da doença sobre a mortalidade. As neoplasias representam a terceira causa de mortalidade geral. A partir da faixa etária dos 40 anos de idade, são a segunda causa mais importante de mortalidade, logo após as doenças cardiovasculares[77]. No que se refere aos diferentes tipos de câncer, grandes variações regionais ocorrem. Entre os homens o câncer mais comum é o de pele e, nas mulheres, o câncer do colo de útero, com exceção das regiões sudeste e sul onde, também no sexo feminino, o câncer de pele é o mais comum[16].

2.1.1 Tendências populacionais no Brasil e câncer

O adensamento da população brasileira em grandes centros urbanos, decorrente do processo de industrialização implantado a partir dos anos 50, tem gerado problemas de várias ordens, particularmente no aspecto da saúde. As precárias condições de vida destas populações, vivendo nestes espaços urbanos industrializados e geralmente degradados, podem ser detectadas pelos indicadores de saúde nestas áreas.

No contexto destas modificações do espaço geográfico brasileiro, dois fenômenos devem ser considerados: o da **transição demográfica** e o da **transição epidemiológica**, discutidos em trabalhos recentes[53,61,92,95,97,121]. Estas transições também ocorreram nos países desenvolvidos, mas no Brasil apresentam características próprias. Por transição demográfica entende-se o gradual envelhecimento da população. O fenômeno da transição epidemiológica na sociedade brasileira caracteriza-se pelo fato de as doenças não infecciosas estarem assumindo no país o mesmo nível de importância das doenças infecto-contagiosas. Dentro desta tendência histórica, deve-se buscar os elementos para entender a questão do câncer e sua dimensão no futuro. É muito provável que este gradual envelhecimento populacional venha a se refletir num aumento da incidência e prevalência do câncer, fato que já começou a ser identificado no Brasil, seguindo tendência observada em outros países[7,85].

Em pessoas mais velhas, é muito provável que, ao lado do câncer, outras condições crônicas possam ocorrer, tais como as doenças vasculares, diabetes, doenças do trato urinário e do sistema músculo-esquelético. Variações na mortalidade por outras doenças evidentemente afetam o número de pessoas que desenvolvem câncer. Caso a mortalidade por doenças cardiovasculares observada no Brasil[60,68], a exemplo de outros países[89,113,114], continue em sua tendência declinante, certamente este fato se traduzirá em um aumento relativo e, possivelmente, absoluto da mortalidade por câncer[26].

2.2 RISCOS OCUPACIONAIS E CÂNCER

O chamado **câncer ocupacional*** é uma forma de toxicidade retardada devida à exposição a agentes físicos e químicos no ambiente de trabalho[106]. O câncer ocupacional mantém posição central na história da pesquisa de câncer, tendo fornecido os primeiros exemplos para os quais um fator etiológico pôde ser identificado, a princípio, em termos de exposição ocupacional e, subseqüentemente, em termos de agentes carcinógenos específicos.

A primeira referência de carcinogênese química conhecida provém da observação clínica em seres humanos relacionando um determinado tipo de câncer com a ocupação. Em 1775, Percival Pott descreveu a ocorrência, na Inglaterra, de câncer da bolsa escrotal entre seus pacientes, que tinham em comum a história de terem sido empregados como limpadores de chaminés quando muito jovens. Com base nesta observação, concluiu que a ocupação destes homens quando meninos e adolescentes, com exposição à grande quantidade de fuligem, estava direta e causalmente relacionada à doença maligna que apresentavam. Pott, estranhamente, não sugeriu ou recomendou evitar a fuligem como forma de prevenção, embora o seu relato possa ter influenciado a decisão da Liga dos Limpadores de Chaminés da Dinamarca, três anos mais tarde, de recomendar aos seus membros que deveriam banhar-se diariamente. Após mais de um século, Butlin referiu a relativa raridade do câncer da bolsa escrotal em limpadores de chaminés

*Esta é uma terminologia sujeita a restrições em decorrência das dificuldades em denominar um determinado câncer como de origem exclusivamente ocupacional. Talvez, como única exceção, possa ser citado o mesotelioma pelas intrínsecas relações com a exposição ao asbesto. A expressão câncer ocupacional, entretanto, é de uso corrente na literatura mundial, inclusive brasileira, para denominar genericamente as relações entre câncer e ocupação. É com este sentido conceitual que a expressão será utilizada neste estudo.

do continente europeu quando comparados com aqueles trabalhando na mesma atividade na Inglaterra. Concluiu, então, que esta menor incidência da doença no continente poderia ser o resultado dos banhos freqüentes e do uso de roupas protetoras[91,106].

Neste exemplo do câncer da bolsa escrotal identificam-se nitidamente todas as etapas da moderna epidemiologia observacional. Inicialmente fez-se a identificação do fator causal da doença, em um segundo momento ocorreu a intervenção e, finalmente, foi avaliada a ação. Sem dúvida o lapso de tempo entre as etapas foi longo, mas do ponto de vista metodológico são claramente distingüíveis. Nestes tempos pós-modernos o ritmo da observação em epidemiologia é que difere.

Após 140 anos do relato da associação da fuligem, produto da combustão do carvão, e câncer de pele da bolsa escrotal, uma base experimental para as observações de Pott foi relatada. Em 1915, os patologistas japoneses Yamagiwa e Ichikawa descreveram a indução de tumores de pele em animais pela aplicação de alcatrão do carvão sobre suas peles. Durante os quinze anos seguintes, inúmeras tentativas foram feitas para determinar a natureza do material no alcatrão que causava malignidade. No começo dos anos trinta, vários hidrocarbonetos policíclicos foram isolados de frações ativas do alcatrão de carvão. Finalmente em 1932, foi isolado e sintetizado o benzopireno (3,4-benzopireno), identificado como o carcinógeno responsável pelos tumores descritos por Pott. Hoje, sabe-se que os diferentes hidrocarbonetos policíclicos variam muito na sua potência cancerígena[34,76,91,105].

Nota-se, então, o outro passo dado dentro da lógica da construção do conhecimento. Identificado e descrito o problema a nível populacional, estavam

estabelecidos os elementos básicos que subsidiaram e orientaram as pesquisas experimentais.

Antes de Pott, em 1713, **Bernardino Ramazzini** publicou **De Morbis Artificum Diatriba**[94], obra básica do que se entende hoje por **patologia do trabalho**. Neste texto, Ramazzini descreveu a alta incidência do câncer de mama entre freiras e atribuiu o fato ao conjunto de fatores que compõe a de vida religiosa. Tanto a observação de Ramazzini quanto a de Pott representam exemplos das relações entre ocupação e câncer.

Durante o século XIX, vários relatos da associação de cânceres específicos ligados às atividades em minas, na siderurgia, na indústria de corantes e a outros processos industriais foram publicados. Entretanto, pouco foi feito no decorrer deste longo período até os dias atuais para proteger os trabalhadores, uma negligência que ainda hoje ocorre[91].

Do ponto de vista da saúde pública, é relevante considerar que os determinantes ocupacionais do câncer, uma vez identificados, poderiam ser removidos ou controlados mais facilmente do que fatores causais relacionados a hábitos pessoais sob influências culturais, tais como o tabagismo e o consumo de bebidas alcoólicas[34]. Com a exceção de poucos tipos de câncer, o progresso no tratamento da doença nas últimas décadas não tem sido expressivo[7]. A mesma tendência pode ser apontada para a prevenção secundária através de programas de rastreamento. Por estas razões, a prevenção primária do câncer, exercida sobre os agentes cancerígenos, tem assumido importância crescente. Os ambientes de trabalho são um importante espaço destas ações preventivas.

Vários métodos têm sido utilizados para identificar carcinógenos. Entre estes incluem-se os estudos epidemiológicos, os estudos em animais, os testes **in**

vitro[44,83,100]. Ao contrário da pesquisa química corrente nesta área, que objetiva investigar e caracterizar o papel dos químicos exógenos nas diferentes etapas do processo patológico, o conceito epidemiológico de carcinógeno é mais simples e direto. Essencialmente, qualquer exposição identificada de forma inequívoca e associada causalmente com um aumento da ocorrência de um determinado tumor é considerada agente cancerígeno[106]. Os estudos epidemiológicos são potencialmente as fontes mais definitivas de informação sobre a carcinogenicidade humana, uma vez que são baseados nas exposições a que o homem está submetido nas condições de sua vida real. Dentro desta concepção, vários são os agentes, reconhecidos ou suspeitos, relacionados ao trabalho.

De acordo com a International Agency for Research on Cancer (IARC), existem evidências epidemiológicas de associação causal entre câncer e exposição a agentes específicos para trinta compostos ou grupos químicos e para nove processos industriais. Exemplos são o asbesto e a ocorrência de mesotelioma pleural e câncer de pulmão, poeira de madeira e câncer nasal, cloreto de vinil e angiossarcoma do fígado, 2-naftalamina e câncer de bexiga. Outros quatorze compostos ou grupos químicos são considerados, com alto grau de probabilidade, potencialmente cancerígenos para os seres humanos, baseado em dados combinados verificados no homem e em animais. Para outros quarenta e nove químicos existe um grau de probabilidade menor. E, ainda, para outros cento e quinze compostos ou grupos químicos há numerosas evidências de carcinogenicidade em experimentos animais sem correspondentes evidências no homem. O IARC, para fins práticos, relaciona tais químicos como tendo também risco carcinogênico para o homem[70].

Baseado em dados derivados de diferentes tipos de estudos o IARC[52,56] buscou classificar a carcinogenicidade química estabelecendo três categorias. O primeiro grupo (grupo 1) inclui as substâncias químicas definidas como carcinogênicas

para o homem a partir de evidências epidemiológicas (tabela 2.1). No grupo 2 estão incluídas substâncias químicas consideradas **provavelmente cancerígenas para o homem**. Como estas evidências variam de **limitadas** a **inadequadas** foram definidos dois subgrupos. O grupo 2A (tabela 2.2) reflete um maior nível de certeza do que o grupo 2B. A categoria 2A inclui substâncias para as quais há suficiente evidência de carcinogenicidade em animais, mas sem dados adequados para seres humanos. No grupo 3 incluem-se substâncias químicas que não podem ser classificadas como carcinogênicas. Usando esta classificação o IARC avaliou cerca de 700 substâncias químicas, processos industriais e hábitos pessoais. Cerca de 40 destes estão colocados no grupo 1.

Deve-se considerar que, além dos químicos, agentes físicos como as radiações ionizantes e a radiação ultravioleta[42,63] têm também potencial cancerígeno. Os agentes carcinógenos, químicos e físicos, podem estar presentes no meio ambiente, no domicílio, e em atividades ligadas ao comércio e serviços mas, sem dúvida, é nos ambientes industriais que há potencial para uma exposição mais intensa, tanto em termos de tempo quanto de dose.

Embora classificações como a do IARC sejam úteis, deve-se considerar as limitações de classificações deste tipo. A presença de um cancerígeno em uma determinada situação ocupacional pode não significar necessariamente exposição; por outro lado, a ausência de um agente conhecido não exclui a presença de um risco cancerígeno desconhecido[106]. Dentro deste contexto, a epidemiologia trabalha com o conceito de probabilidade, explora situações diversas, aponta evidências e estabelece novos planos de investigação.

TABELA 2.1 - Processos industriais e químicos usados em processos produtivos carcinogênicos para seres humanos. Grupo 1 do IARC.

PROCESSOS INDUSTRIAIS

Manufatura de auramina
Manufatura e reparação de calçados (determinadas ocupações)
Gaseificação do carvão (processos mais antigos)
Produção de coque (determinados processos)
Manufatura de móveis (poeira de madeira)
Manufatura de álcool isopropílico (processos intensamente ácidos)
Refinação e purificação do níquel
Indústria da borracha (certas ocupações)
Mineração subterrânea de hematita (exposição ao radônio)

SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS	EXEMPLOS DO USO EM PROCESSOS INDUSTRIAIS
4-aminobifenil	Indústria da borracha
Arsênico e compostos do arsênico	Inseticidas
Asbesto	Produtos para a construção civil (caixas d'água, telhados)
Benzeno	Indústria química
Benzidina	Indústria da borracha e de tintas
Bis-clorometil-eter (BMCE) e Clorometil-metil-eter (CMME)	Indústria química
Cromo e compostos do cromo	Indústria de pigmento e galvanoplastias
Alcatrão e resina do carvão	Destilação do carvão
Óleos minerais (alguns)	Indústria metalúrgica
2-naftalamina	Indústria da borracha e de tintas
Óleos xistosos	Produção de energia
Fuligem	Chaminés
Cloreto de vinil	Indústria de plásticos

Fontes: International Agency for Research on Cancer **Chemicals, Industrial Processes and Industries Associated with Cancer in Humans.** Lyon, 1982 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemical to Humans, V.1, suppl. 4).

Kitamura, S. & Ferreira Jr., Y.M **Câncer ocupacional: introdução ao tema e propostas para uma política de prevenção e controle.** São Paulo, Fundação Oncocentro de São Paulo, 1991.

Vainio, H. & Tomatis, L. Exposure to carcinogens: an overview of scientific and regulatory aspects. **Appl. Ind. Hyg.**, 1: 42-48, 1886.

TABELA 2.2 - Processos industriais e químicos usados em processos produtivos altamente suspeitos de serem carcinogênicos para a espécie humana. Grupo 2A do IARC.

PROCESSOS INDUSTRIAIS
Produção do alumínio (determinadas exposições)
Siderurgia (determinados processos)
Manufatura de magenta

SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS	EXEMPLOS DO USO EM PROCESSOS INDUSTRIAIS
Acrilonitrila	Indústria plástica
Benzopireno	Produtos derivados do petróleo e do carvão
Berílio e compostos do berílio	Indústria metalúrgica
Creosoto	Produtos derivados do petróleo, preservativos de madeira
Dietilsulfato	Síntese química
Dimetilsulfato	Síntese química
Níquel e compostos do níquel	Refinação e purificação do níquel, soldas, galvanoplastias
Orto-toluidina	Indústria de tintas

Fontes: International Agency for Research on Cancer **Chemicals, Industrial Processes and Industries Associated with Cancer in Humans.** Lyon, 1982 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemical to Humans, V.1, suppl. 4).

Kitamura, S. & Ferreira Jr., Y.M **Câncer ocupacional: introdução ao tema e propostas para uma política de prevenção e controle.** São Paulo, Fundação Oncocentro de São Paulo. 1991.

Vainio, H. & Tomatis, L. Exposure to carcinogens: an overview of scientific and regulatory aspects. **Appl. Ind. Hyg.**, 1: 42-48, 1886.

Serviço de Biblioteca e Documentação
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

A existência de limites de tolerância para a exposição a carcinógenos tem sido uma questão controversa. O limiar de tolerância seria um nível seguro de exposição abaixo do qual não ocorreria a carcinogênese. Como a simples mutação em uma simples célula pode, teoricamente, levar à malignidade, tem sido considerado que não há nível de exposição seguro. O dados epidemiológicos e experimentais mostram-se pouco sensíveis para avaliar os efeitos de doses muito baixas de substâncias cancerígenas e não permitem definir limites de tolerância. Portanto, diante destes fatos deve-se ter uma atitude de prudência e assumir que não há níveis seguros de exposição[116].

2.3 DIMENSÃO DO CÂNCER OCUPACIONAL

Estimativas recentes, baseadas em dados epidemiológicos, sobre a magnitude dos riscos ocupacionais que induzem às diversas formas do câncer mostram uma marcante variabilidade de menos de 1% até mais de 40%[106]. Em 1981, **Doll e Peto**[34] estimaram que aproximadamente 4% dos casos incidentes de câncer nos Estados Unidos poderiam ser atribuídos a exposições ocupacionais. **Sterling**[108] considera que os esforços mais intensivos já feitos para estimar a possível contribuição das exposições no trabalho sobre o câncer foram realizados conjuntamente pelo U.S. National Cancer Institute (NCI), o National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS), e do National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Estimou-se que a relação entre câncer e ocupação pode representar 20% a 25% do total da mortalidade por câncer[37,108]. Desnecessário considerar as intensas discussões que envolvem estimativas tão variadas. Na prática, qualquer pesquisador pode, a partir do que lhe parecer mais razoável, assumir como verdadeira qualquer destas porcentagens. Admitindo-se que a estimativa de 20% é válida

para o Brasil, conclui-se que das 71.023 mortes por neoplasias registradas em 1985[77] 14.204 devem ter sido conseqüentes a exposições ocupacionais. Sem dúvida, este número é apenas uma hipótese e, provavelmente, muito distante da realidade. Estimativas deste tipo são necessariamente grosseiras, pois os dados são limitados e exposições independentes podem atuar de forma interativa, a exemplo do que ocorre com o asbesto e o cigarro[26]. Deve-se ainda considerar que as estimativas referidas foram feitas para os Estados Unidos. Afora as diferenças entre o Brasil e os Estados Unidos, não podem deixar de ser considerados no contexto brasileiro os problemas de notificação e mesmo de diagnóstico.

A proporção de câncer devido à ocupação é, de fato, uma medida relativa que depende do efeito de vários outros agentes cancerígenos como, por exemplo, tabagismo, álcool, drogas, dieta, poluição ambiental[4,17,19,20,27,41,44,54,106]. Entretanto, o efeito de cada uma destas variáveis não resulta em simples somatória de porcentagens porque, se todas as frações porcentuais do efeito isolado de cada variável forem somadas, apenas uma pequena parte poderá ser atribuída aos riscos ocupacionais. Esta interpretação aditiva negligencia as possíveis interações entre os efeitos. Não há na realidade um limite superior para a soma das contribuições específicas de cada variável. A soma total da proporção de doença atribuível a várias causas não é necessariamente 100%, mas infinita[37,96].

A ocorrência do câncer é específica para uma determinada população, em um determinado país, em um determinado espaço temporal[119]. Da mesma forma, as exposições ocupacionais são muito diferentes de país para país e, freqüentemente, dentro do mesmo país, considerando-se as diferenças regionais e de classes sociais da população. Portanto, qualquer estimativa da relação entre riscos ocupacionais e câncer deve ser admitida apenas como base para futuras investigações[18,106]. A proposta deste estudo está inserida dentro desta perspectiva: estudar as relações

entre processos produtivos e a ocorrência do câncer de pulmão, e estabelecer comparações com o observado em outras regiões e sociedades.

A exposição a agentes cancerígenos entre trabalhadores de um mesmo ramo industrial é variável de região para região, de indústria para indústria, de acordo com o processo industrial em operação, com a atividade particular desenvolvida por um determinado trabalhador, bem como em relação às atividades desenvolvidas próximas ao seu setor de trabalho e ainda, a fatores idiossincráticos[34,106]. Estas considerações, em relação à exposição, são particularmente importantes quando se trabalha em países onde ocorreu um processo de industrialização tardio e com setores industriais ainda utilizando tecnologias obsoletas. São Paulo é o reflexo mais visível e didático da história da industrialização brasileira. Linhas de produção anárquicas e improvisadas, geralmente em empresas de pequeno porte, são constatadas simultaneamente a parques industriais que utilizam tecnologia de ponta, com ambientes de trabalho racionalizado objetivando maior produtividade e que, geralmente, pertencem a grupos com capital multinacional[75].

A geografia dos riscos do câncer ocupacional tem mudado nos anos mais recentes. Há uma tendência dos conglomerados capitalistas internacionais a transferir a produção industrial considerada **suja**, que envolve riscos ambientais e individuais, particularmente, processos produtivos que utilizam substâncias cancerígenas conhecidas ou suspeitas, de países onde há regulamentos bem estabelecidos, para países subdesenvolvidos onde os padrões de controle ambiental não existem ou, se existem, são ineficazes[22,29,47,105,106].

Uma característica dos anos 70 em muitos países industrializados do primeiro mundo foi a expansão da intervenção e regulamentação nas áreas da saúde ocupacional e ambiental, e da proteção do consumidor. Este fato foi resultado de

reivindicações pela maioria da população nestes países por melhor proteção do ambiente e da saúde e segurança dos trabalhadores e consumidores. Esta demanda foi mantida durante toda a década de 80. Neste período a política das corporações multinacionais foi transferir linhas de produção para países onde não havia pressões imediatas para proteção dos trabalhadores e comunidades, como as existentes nos países-sedes destas empresas. A lógica destas empresas é no sentido de minimizar os custos e maximizar os lucros e, evidentemente, por esta óptica, medidas de proteção são entendidas como custos desnecessários[22].

Duplos padrões de proteção da saúde dos trabalhadores e populações são um fato comum no mundo contemporâneo[22]. Talvez o mais dramático episódio desta política discriminatória e abusiva tenha sido o acidente ocorrido em Bhopal, na Índia, em dezembro de 1984, quando a liberação de gás contendo metil-isocianato da empresa Union Carbide matou entre 2.000 e 5.000 pessoas e, das que sobreviveram, 86.000 permaneceram com danos pulmonares permanentes. Menos dramáticos, porém não menos graves, e mais difíceis de observar, são os efeitos das doenças crônicas previníveis associados à industrialização nos países subdesenvolvidos[22].

As características de dependência da economia ao capital internacional, do processo de industrialização e o atual estágio de evolução desta industrialização são indicadores de que o Brasil está neste eixo de mudanças. **Berman**[11], em seu estudo sobre a inserção do Brasil dentro da política mundial de produção do asbesto, constata o fato. As necessidades determinadas historicamente pela orientação da política econômica da **industrialização a qualquer custo** no país gerou distorções estruturais no próprio processo, direcionando os investimentos quase exclusivamente para a produção, em detrimento dos aspectos sociais, entre os quais estão as condições de trabalho[2].

A bibliografia internacional sobre relatos de estudos buscando identificar as relações entre trabalho e câncer é bastante extensa. Em levantamento bibliográfico realizado através do sistema de banco de dados LILACS da BIREME (Centro Latino Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde), apenas um título sobre o tema pôde ser constatado nos últimos cinco anos na América Latina[1]. O artigo apontado não constitui pesquisa original e sim um trabalho de revisão. A busca na bibliografia internacional, através do sistema MEDLINE, também não mostrou pesquisas de investigadores da região sobre o tema, publicadas em órgãos de divulgação internacional. As fontes da Organização Mundial de Saúde[28] a respeito de pesquisas sobre câncer em andamento no período de 1989/90 indicam três estudos buscando explorar a relação trabalho-câncer na região. No Chile, um estudo de coorte investiga o carcinoma broncogênico e a exposição ao asbesto em minas. Na Colômbia, um estudo de prevalência avalia as neoplasias da cavidade oral em relação a vários fatores de risco, entre os quais ocupação. Outro estudo no Uruguai, um caso-controle, avalia o uso do fumo de corda na ocorrência de câncer de pulmão e, entre outros fatores, investiga também a ocupação. No II Congresso Brasileiro de Epidemiologia, realizado em julho de 1992 em Belo Horizonte, pôde-se anotar relatos de pesquisas buscando explorar a relação trabalho-câncer: um estudo em Uberaba, MG, relacionando eletromagnetismo, ocupação e leucemia[73]; uma coorte histórica de trabalhadores de uma siderurgia que entre várias patologias avaliará a ocorrência de cânceres[8]; e um estudo de coorte para observar os riscos de câncer entre trabalhadores da indústria de papel e celulose[38]. Estes levantamentos, ressalve-se, podem não representar a totalidade dos projetos desenvolvidos e em desenvolvimento na América Latina. No Brasil, sem dúvida, existem algumas reflexões sobre o câncer ocupacional, porém, geralmente na forma de revisões bibliográficas, basicamente a partir da literatura estrangeira[56,117,118]. Neste quadro, sobram evidências da pobreza de investigações sistemáticas sobre a questão do câncer ocupacional na região.

2.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO CÂNCER DE PULMÃO

O câncer de pulmão é a principal ocorrência de câncer em muitos países, particularmente na Europa Ocidental e na América do Norte, onde em algumas populações masculinas a taxa anual de incidência excede 100 por 100.000 habitantes. A incidência é comparativamente menor na China, Índia e em vários países da América Latina e da África, onde as taxas são próximas ou abaixo de 25 por 100.000 habitantes[104]. As taxas extremas de incidência ocorrem no Reino Unido, as mais altas, e Nigéria com as mais baixas[34]. Na América Latina, a mais alta taxa de mortalidade por câncer de pulmão ocorre na Argentina e Uruguai, seguidos de Cuba, Chile, Venezuela e Brasil[128]. No Brasil, representa a nona incidência entre todos os tipos de câncer nos homens de todas as idades. A maior incidência ocorre nos estados do sudeste e do sul, regiões mais industrializadas do país[16,78]. Porto Alegre apresenta a mais alta incidência de câncer de pulmão entre as capitais do Brasil, 75,9 por 100.000 habitantes. O Município de São Paulo, que possui um registro específico para os casos de câncer, mostra que entre os homens a forma pulmonar é a terceira mais importante entre as manifestações do câncer, com incidência da ordem de 36,5 por 100.000 habitantes[78,122]. Em Porto Alegre, o câncer de pulmão é a primeira causa de morte por câncer em homens e em São Paulo, a segunda[79].

Os dados de mortalidade do Município de São Paulo obtidos pelo Programa de Aprimoramento da Informação de Mortalidade do Município de São Paulo, no período de 01.07.90 a 30.06.91, indicaram uma mortalidade devida a todos tipos de neoplasmas da ordem de 8.552 óbitos, sendo 4.488 (52,5%) homens e 4.064 (47,5%) mulheres. Deste total, 1.121 (13.1%) foram mortes que tiveram causa classificada como neoplasia de traquéia, brônquio, pulmão e pleura. Portanto, com a média mensal de 93 óbitos. Destas mortes, 842 (75,8%) ocorreram em homens.

A tendência observada no Brasil acompanha aquelas de outros países que mostram ser o câncer de pulmão uma patologia mais comum em áreas urbanas e industrializadas e nos homens[122]. Fatores urbanos tais como a poluição atmosférica, o trabalho industrial e o stress parecem estar associados ao câncer de pulmão[17]. Mas esta variação geográfica da doença e sua predominância entre homens têm sido atribuídas ao fato de as pessoas nas cidades tenderem a fumar mais do que aquelas nas áreas rurais e, também, a diferenças no consumo de tabaco entre homens e mulheres. Estudos, entretanto, têm mostrado que um excesso devido exclusivamente à condição urbana permanece ainda evidente após ter sido feito controle para o tabagismo[95,106].

A incidência da neoplasia pulmonar tem mostrado uma tendência ascendente a nível mundial, fenômeno também observado no Brasil[78]. Considerando-se a perspectiva histórica e a **prevalência excessiva** como um conceito ampliado de epidemia, pode-se afirmar que, em algumas áreas do mundo, há uma verdadeira epidemia de câncer de pulmão. Nos Estados Unidos e Reino Unido, a incidência da doença aumentou cerca de cinqüenta vezes nos últimos cinqüenta anos[34,66,106]. Relaciona-se este rápido aumento da doença nestas populações com a crescente tendência do tabagismo. Em anos recentes, naqueles países, proporcionalmente, a incidência tem mostrado tendência mais acentuada entre mulheres do que entre os homens, refletindo, segundo alguns autores, o crescimento do tabagismo entre as mulheres nas últimas três décadas[104,106].

A ocorrência do câncer de pulmão, particularmente a partir dos 35 anos de idade e a sua inexistência, na prática, antes dos 20 anos, sugere a relação de fatores ambientais exógenos relacionados à etiologia da doença.

Devido às altas taxas de letalidade, o câncer de pulmão, embora represente 15% de todas as formas de câncer nos Estados Unidos, contribui com um quarto das mortes entre todos os tipos de câncer[104,106], sendo o mais comum neoplasma maligno fatal naquele país. Apesar desta alta taxa de mortalidade, tem sido considerado uma doença potencialmente prevenível, uma vez que tanto os fatores ligados ao estilo de vida, a exemplo do tabagismo, como fatores ambientais, particularmente as exposições industriais, parecem exercer importante papel na etiologia da doença[30,34,104,106].

O trabalho industrial, em especial aquele vinculado a alguns tipos de processos industriais, é, sem dúvida, responsável por parte da incidência do câncer de pulmão. Talvez a questão crucial seja como mensurar adequadamente esta fração etiológica atribuível ao fator ocupacional. Estudos na Itália mostraram variações para a exposição ocupacional com referência às neoplasias pulmonares da ordem de 10%, 34% e 35% em diferentes regiões do país[25]. As evidências acumuladas são produto de estudos epidemiológicos que apontaram um excesso de câncer em grupos ocupacionais definidos[34,106]. Uma observação, mesmo superficial, destes dados, mostra a grande quantidade de ocupações nas quais o pulmão aparece como o órgão atingido[76]. Isto sugere a grande vulnerabilidade deste órgão por ser, provavelmente, a via respiratória a primeira de contato do organismo com diversos agentes tóxicos. Acredita-se que diferentes órgãos respondem aos carcinógenos ocupacionais de diferentes formas[32]. **Doll e Peto**[34], que fazem as estimativas mais modestas da relação ocupação-câncer, admitem que, para a neoplasia pulmonar nos homens, a fração atribuível aos fatores ocupacionais é da ordem de 15%.

É grande o número de estudos epidemiológicos caso-controle buscando relacionar riscos ocupacionais e câncer de pulmão[6,12,14,31,45,47,62,74,84,87,102,112]. Os artigos referidos representam uma parcela mínima das pesquisas publicadas, sendo

as mais recentes identificadas em número limitado de periódicos de circulação internacional. São também inúmeras as investigações sobre o mesmo assunto, utilizando outros tipos de modelos epidemiológicos[5,13,35,36,58,71,81,93,110,115]. Muitas outras pesquisas nesta linha estão atualmente em andamento. Fonte de referência da Organização Mundial da Saúde(OMS)[28] aponta que, no período de 1989/90, estavam em desenvolvimento, em diversos países, um total de 281 projetos de pesquisa, utilizando diferentes tipos de abordagem epidemiológica, sobre carcinoma broncogênico. Destes, 78 eram estudos de caso-controle, dos quais 52 exploravam a contribuição dos fatores ocupacionais.

Além do tabaco, vários são os agentes ambientais reconhecidos como carcinógenos para o pulmão, entre os quais pode-se citar: o asbesto, os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, o arsênico, o níquel, o cromo, o cloreto de vinil, o gás mostarda, os cloroéteres[72,76,106,117,118]. Sobre alguns outros agentes existem suspeitas como, por exemplo, o cádmio e a sílica[106,118]. A respeito da sílica, as discussões recentes das relações entre silicose e câncer de pulmão são intensas e os resultados das investigações, embora tenham se mostrado sugestivos, são inconclusivos[43,49,106]. Outro aspecto que dificulta estes estudos de associação é que, muitas vezes, um mesmo agente químico está envolvido em vários processos de produção, como, por exemplo, o cromo, utilizado na indústria galvânica para a cromeação, em curtumes para o tratamento químico do couro, na indústria de tintas como pigmento, sendo ainda utilizado na indústria de vidros e de borracha, na produção de fitas magnéticas e no processamento fotográfico[76]. Portanto, uma abordagem epidemiológica buscando estabelecer os riscos específicos para cada agente pode se tornar metodologicamente muito complexa.

2.4.1. O tabagismo como fator causal do câncer de pulmão

Desde 1950, com os clássicos estudos de caso-controle, que relacionaram tabagismo e câncer de pulmão[33,64,126], o tabaco tem sido estudado de forma exaustiva através de diferentes modelos epidemiológicos em diferentes regiões. Pesquisas químicas isolaram e sintetizaram alguns agentes carcinógenos do alcatrão do cigarro. Entretanto, a ênfase que alguns epidemiologistas têm dado à implicação deste fator causal na gênese da neoplasia de pulmão conduz aos desvios mecanicistas da monocausalidade. Evidentemente que não se trata de minimizar a importância do tabaco como fator causal do câncer de pulmão mas, fundamentalmente, relativizar o papel deste fator no conjunto da constelação dos fatores de risco para o câncer de pulmão. Essa discussão tem sido motivo de polêmica entre os chamados defensores da teoria do **estilo de vida** na causação do câncer e os chamados **ambientalistas**, que argumentam que os fatores etiológicos mais relevantes são decorrentes dos produtos comprovada ou potencialmente cancerígenos utilizados nos mais variados ramos da atividade industrial[3,37,88,107,109].

Alguns estudos em alguns países têm mostrado estreitas relações entre o tabagismo e diferentes estratos sócio-econômicos das populações[50,67]. Por outro lado, as especulações levantadas por **Sterling**[107,109] a partir dos dados do National Health Interview Survey (NHIS), realizado em 1970 e 1980 nos Estados Unidos, identificam uma estreita relação entre tabagismo e ocupação. Este autor observou também que, embora o câncer de pulmão seja mais incidente entre os homens da população negra americana, a prevalência do tabagismo é menor nesta população. A sua hipótese é de que os homens negros trabalham em atividades onde estão mais expostos a vários fatores ambientais potencialmente cancerígenos como, por exemplo, produtos químicos tóxicos, poeiras e fumos, do que os homens da população branca[108].

Serviço de Biblioteca e Documentação
FACUL DE SÚDE PÚBLICA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Talvez a principal crítica que possa ser feita a esses trabalhos é a de que se tratam de estudos ecológicos e, como tais, passíveis de sofrerem o efeito da **falácia ecológica**[55,66]. Mas, sem dúvida, geram hipóteses que merecem ser estudadas. Uma discussão mais aprofundada sobre os estudos ecológicos é feita na capítulo 3. Na busca que se realizou nos dados do National Health Interview Survey[99] não se constataram os fatos assinalados por Sterling. Na verdade, os dados mostram que a prevalência de tabagismo é maior entre os homens da população negra americana do que entre os homens brancos, embora um maior número de homens negros refira nunca ter fumado e um maior número de homens brancos relatem ter abandonado o tabagismo. Entre as mulheres negras e brancas praticamente não há diferenças no relativo ao tabagismo. Os dados, por outro lado, mostram que efetivamente há uma maior prevalência de tabagismo entre as camadas populacionais inseridas nos estratos sócio-econômicos mais baixos. Como a população negra em sua grande maioria, na sociedade americana, aloca-se nestes estratos sócio-econômicos inferiores e, como destes estratos provém a grande parte da força de trabalho utilizada pela indústria, torna-se difícil separar a partir destes dados os efeitos do tabagismo e da ocupação sobre a ocorrência da neoplasia pulmonar. Outros estudos[23,24,39,82] também constatam que o carcinoma broncogênico é a segunda causa de morte entre os homens negros americanos (após as doenças coronarianas) e referem que desde 1914 nos Estados Unidos as pesquisas nacionais têm apontado uma prevalência de tabagismo constantemente mais alta nos homens negros do que nos homens brancos. Mais ainda, os negros tendem a usar cigarros com mais altos teores de alcatrão e nicotina. Entretanto, estes estudos evidenciam também, que os negros começam a fumar em uma idade um pouco mais avançada do que os brancos e fumam menos cigarros por dia. A extensão com a qual estas diferenças no padrão de tabagismo e outros fatores do hospedeiro e do meio ambiente contribuem para a diferença na mortalidade por neoplasia pulmonar é desconhecida.

A inserção do indivíduo na força de trabalho de certa forma é o reflexo de sua classe social de origem[8,9,69]. A relação entre trabalho e doença é preocupação antiga e já inquietava, por exemplo, William A. Guy, em 1843, interessado que estava na repercussão das várias ocupações sobre a saúde, particularmente, a tuberculose pulmonar[65]. Esta questão referencia-se mais amplamente. O processo saúde-doença em grupos socialmente definidos não está restrito a um simples fator biológico, mas associa-se à inter-relação entre o biológico e o processo histórico do qual estes grupos fazem parte[59]. O importante talvez seja saber com quanto cada um destes componentes contribui para a incidência e a mortalidade. Cada fator tem o seu peso específico e interage potencializando-se ou neutralizando-se com outros fatores. Portanto, parece haver aspectos inter-relacionados entre tabagismo, ocupação e classe social na determinação de doenças, particularmente neoplasia pulmonar, não completamente explorados.

Mas o fato mais desconcertante nesta associação entre tabagismo e câncer de pulmão decorre dos resultados de estudos de necrópsia, que revelaram a existência de um grande número de neoplasias pulmonares não diagnosticadas em vida[79,123]. Em pacientes sem suspeita prévia de câncer de pulmão, a necrópsia pode ser considerada um método análogo ao rastreamento em uma comunidade[123]. Após adequado ajuste da população necropsiada por idade e sexo, os resultados destes estudos mostraram que entre estes pacientes **reservatórios silenciosos** de câncer de pulmão havia uma proporção muito maior de não fumantes, quando comparados com aqueles casos detectados em vida e, ainda, a proporção de portadores de câncer de pulmão mostrou-se igual para ambos os sexos, divergindo do habitualmente referido em relação à incidência da doença, onde os homens são acometidos três vezes mais do que as mulheres[123].

Esta evidência detectada nos estudos de necrópsia apresenta nuanças de pelo menos dois dos vieses dissecados por **Sackett**[98], o **viés de desmascaramento** e o **viés de suspeita diagnóstica**. No viés de desmascaramento, uma exposição pode se tornar suspeita se, mais do que causar a doença, causar sinais e sintomas que precipitam a procura da doença, levando em conseqüência a um aumento espúrio das estimativas do risco relativo. No viés de suspeita diagnóstica, o conhecimento da exposição prévia do paciente a uma suposta causa relacionada com a doença, ou mesmo relações de outra ordem (étnicas, de sexo, ter uma outra doença, etc.), podem influenciar tanto a intensidade quanto o resultado do processo diagnóstico. Este viés é geralmente associado aos estudos de coorte, mas podem também afetar a geração de casos e controles em um estudo de caso-controle se o fator causal imputado à doença tiver recebido ampla publicidade, um fato real no que se refere ao tabagismo.

Entretanto, pode-se especular sobre a provável ocorrência de viés na própria estrutura dos estudos de necrópsia. Tem sido observada nos Estados Unidos uma diminuição constante, nas últimas décadas, da realização de necrópsias. Parece claro que os casos com diagnósticos inconclusivos são encaminhados com maior freqüência para realização de necrópsia do que aqueles nos quais o diagnóstico foi realizado em vida. A questão dos vieses, central nos estudos epidemiológicos, exige sempre adequada avaliação e será discutida com mais detalhes no capítulo 3.

Wells & Feinstein[123] consideram que os achados de necrópsia indicam tabagismo e sexo como possíveis fontes de **vieses de detecção** da neoplasia pulmonar, alterando a confirmação diagnóstica em vida. Este fato levaria, estatisticamente, a uma magnitude alta porém falsa da associação entre homens, tabagismo e câncer de pulmão. A partir dos resultados de um estudo de caso-controle os autores sugerem a existência de uma **cultura médica** que induz o médico a solicitar exames

diagnóstico para identificar câncer de pulmão, principalmente para os homens, tabagistas e com sintomas de tosse e, portanto, a patologia tem probabilidade menor de ser detectada em mulheres, não fumantes e sem tosse.

Poder-se-ia ainda especular que os cânceres de pulmão, relacionados a fatores etiológicos outros que não o tabagismo, teriam curso clínico diverso. Do ponto de vista epidemiológico, tem sido proposto que os tumores pulmonares sejam classificados em dois grupos: grupo I, carcinomas epidermóide e de pequenas células, localizados centralmente no trato respiratório e grupo II, adenocarcinomas e carcinomas de grandes células, localizados perifericamente no pulmão. Deve ser ressaltado que existe uma relação entre determinados tipos histológicos de tumor pulmonar e fatores carcinógenos específicos. O carcinoma epidermóide (espino celular) e carcinoma de pequenas células (oat cell), por exemplo, revelam-se estatisticamente mais associados ao tabagismo que outros tipos histológicos[15,19,40,101,111,125].

Este cenário sugere que a associação entre diferentes fatores etiológicos e neoplasia pulmonar não está completamente resolvida. As respostas conflitantes dadas pelos diferentes tipos de estudos epidemiológicos recolocam, nesta questão, o dilema da causalidade, sempre presente na epidemiologia. **Rothman**[96] ressalta que, dentro do raciocínio epidemiológico, embora o tabagismo seja uma causa suficiente para o câncer de pulmão, não é uma causa necessária. O tabagismo, mesmo quando definido explicitamente, tipo de tabaco, com ou sem filtro, modo e freqüência da inalação, e duração do uso, não causará câncer em todos aqueles que fumam. Quando a relação dos componentes da cadeia causal mantém-se desconhecida, há uma tendência a admitir riscos semelhantes para todos os indivíduos cujos padrões causais, para alguns componentes, são conhecidos e idênticos. Admite-se que tabagistas **pesados** podem ter um risco de 10% durante a vida de

virem a desenvolver neoplasia pulmonar. Neste sentido, conclusões enviesadas podem levar a pensar que todos aqueles que se tornarem fumantes de muitos cigarros por dia estarão sujeitos aos 10% de probabilidade de desenvolver câncer de pulmão, como se este fato, à parte o tabagismo, fosse meramente uma questão de chance.

Frente a todo esse volume de dados, todas as evidências, todos os conflitos, um dos objetivos deste trabalho é contribuir para essa discussão partindo de dados levantados na população da Região Metropolitana de São Paulo, inserida na realidade política e sócio-econômica que determina os padrões de vida que caracterizam a população brasileira.

Referências bibliográficas - CAPÍTULO 2

[1]ALI, S.A.; GROTTI, A.; RISCALA, C.M. O níquel e suas ações sobre o organismo humano. **Rev. bras. saúde ocup., 12**: 20-31, 1984.

[2]ANÔNIMO (Editorial) **Rev. bras. Saúde ocup., 17**: 1, 1989.

[3]ANONYMUS Two views of the causes of cancers. (Editorial) **Nature, 289**: 431-2, 1981.

[4]ANTHONY, H.M. et al. Drugs in the aetiology of cancer: a retrospective study. **Int. J. Epidem., 11**: 336-44, 1982.

[5]ARCHER, V.E. et al Uranium mining and cigarette smoking effects in man. **J. occup. Med., 15**: 204-11, 1973.

[6]AXELSON, O. & SUNDELL, L. Mining, lung cancer and smoking. **Scand. J. Work environm. Hlth, 4**: 46-52, 1978.

[7]BAILAR III, J.C. & SMITH, E.M. Progress against cancer? **N. Eng. J. Med., 314**: 1226-32, 1986.

[8]BARRETO, S.M. et al. Estudo longitudinal retrospectivo de trabalhadores em siderurgia. In: Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 2^0, Belo Horizonte, 1992. **Programa e Resumos**. Belo Horizonte, 1992. p. 124.

[9]BARROS, M.B. de A. A utilização do conceito de classe social em estudos de perfis epidemiológicos: uma proposta. **Rev. Saúde públ.**, S.Paulo, **20**: 269-73, 1986.

[10]BARROS, M.B. de A. Saúde e classe social: um estudo sobre morbidade e consumo de medicamentos. Ribeiro Preto, 1983. (Tese de Doutoramento - Faculdade de Medicina de Ribeiro Preto da USP).

[11]BERMAN, D.M. Asbestos and health in the third world: the case of Brazil. **Int. J. Hlth. Serv., 16**: 253-63, 1986.

[12]BOND, G.G. et al. Nested case-control study of lung cancer among chemical workers. **Am. J. Epidem., 124**: 53-66, 1986.

[13]BOTHA, J.L.; IRWING, L.M.; STREBEL, P.M. Excess mortality from stomach cancer, lung cancer, and asbestosis and/or mesothelioma in crocidolite mining districts in South Africa. **Am. J. Epidem., 123**: 30-49, 1986.

[14]BROWN, L.M.; PETTERN, L.M.; BLOT, W.J. Lung cancer in relation to environmental pollutants emitted from industrial sources. **Environm. Res., 34**: 250-61, 1984.

[15]BROWNSON, R.C. Risk factors for adenocarcinoma of the lung. **Am. J. Epidem., 125**: 25-34, 1987.

[16]BRUMINI, R., ed. et al. **Câncer no Brasil: dados histopatológicos 1976-1980.** Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Combate ao Câncer/Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas, 1982.

[17]BUFFLER, P.A. et al. Air pollution and lung cancer: mortality in Harris County, Texas, 1979-1981. **Amer. J. Epidem., 128**: 683-99,1988.

[18]BUIASSI, E. & KREBEL, D. Almeno per la denuncia di malattia professionale, criteri esistono. (Lettere). **Med Lav, 79**: 163-5, 1988.

[19]BYERS, T. et al. Dietary vitamin A and lung cancer risk: an analysis by histologic subtypes. **Am. J. Epidem., 120**: 769-76, 1984.

[20]BYERS, T.E. et al. Diet and lung cancer risk: findings from the Western New York Study. **Am. J. Epidem., 125**: 351-63, 1987.

[21]CAIRNS, J. The origin of human cancers. **Nature, 289**: 353-7, 1981.

[22]CASTLEMAN, B.I. & NAVARRO, V. International mobility of hazardous products, industries and wastes. **Ann. Rev. publ. Hlth., 8**: 1-19, 1987.

[23]CENTERS FOR DISEASE CONTROL Cigarette brand use among adult smokers - United States, 1986. **MMWR, 39**: 665, 671-3, 1990.

[24]CENTERS FOR DIASEASE CONTROL Trends in lung cancer incidence and mortality - United States, 1980-1987. **MMWR, 39**: 875, 881-3, 1990.

[25]CICCONE, G. et al. Alla ricerca dei tumori perduti: un debattito aperto. (Lettere). **Med. Lav., 79**: 161-2, 1988.

[26]CLETON, F.J. & GOEBERGH, J.W.W., ed. **Cancer in The Netherlands: scenario report. Scenarios on cancer 1985-2000.** Dordrecht, Kluwer Academic Publ., 1988. V.1

[27]COGHLIN, J., HAMMOND, S.K.; GANN, P.H. Development of epidemiologic tools for measuring environmental tobacco smoke exposure. **Am. J. Epidem., 130**: 696-704, 1989.

[28]COLEMAN, M. & WAHRENDORF, J. **Directory of on-going research in cancer epidemiology 1989/90.** Lyon, International Agency for Research on Cancer/World Health Organization, 1989.(Scientific publication, N^0 101).

[29]COOK-MOZAFFARI, P. The geography of cancer. In: Vessey, M.P. & Muir, G., ed. **Cancer risks and prevention.** Oxford, Oxford University Press, 1986. p. 15-43.

[30]COTES, J.E. & STEEL, J. **Work-related lung disorders.** Oxford, Blackwell Scientific Publ., 1987.

[31]DAMBER, L.A.R. & LARSSON, L.G. Occupation and male lung cancer: a case-control study in Northern Sweden. **Brit. J. industr. Med., 44**: 446-53, 1987.

[32]DOLL, R. Occupational cancer: a hazard for epidemiologists. **Int. J. Epidem., 14**: 22-31, 1985.

[33]DOLL, R. & HILL, A.B. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report. **Brit. med. J., 2**: 739-48, 1950.

[34]DOLL, R. & PETO, R. **The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today.** New York, Oxford University Press, 1981.

[35]DUBROW, R. & WEGMAN, D.H.. Cancer and occupation in Massachussets: a death certificate study. **Amer. J. Industr. Med., 6**:207-3, 1984.

[36]ENTERLINE, P.E., HENDERSON, V.L. and MARSH, G.M. Exposure to arsenic and respiratory cancer: a reanalysis. **Am. J. Epidem., 125**: 929-38, 1987.

[37]EPSTEIN, S.E. & SWARTZ, J.B. Fallacies of lifestyle cancer theories. **Nature, 289**: 127-30, 1981.

[38]FACCHINI, L.A.; FASSA, A.G.; TOMAS, E. Risco de câncer em coorte internacional de trabalhadores em indústria de celulose e papel: aspectos metodológicos. In: Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 2^0, Belo Horizonte, 1992. **Programa e Resumos.** Belo Horizonte, 1992. p. 124.

[39]FIORE, M.C. et al. Trends in cigarette smoking in the United States: the changing influence of gender and race. **JAMA, 261**: 49-55, 1989.

[40]FISHMAN, A.P. Epidemiology of cancer of the lung. In: Fishman, A.P. **Pulmonary diseases and disorders.** 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1988. p. 1905-12.

[41]FRIEDMAN, G.D. Barbiturates, benzodiazepines and lung cancer. **Int. J. Epidem., 12**: 375-6, 1983.

[42]FRY, R.J.M. Principles of cancer biology: physical carcinogenesis. In: De Vita, J & Vicent, T. **Cancer: principles and nature of oncology**, 2nd. ed. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1985, p. 101-12.

[43]GOLDSMITH, D.F.; GUIDOTTI, T.L.; JOHNSTON, D.R. Does occupational exposure to silica cause lung cancer? **Amer. J. industr. Med., 3**: 423-40, 1982.

[44]GOODMAN, D.G. Animal testing of carcinogens. **Occup. Med., 2**: 39-46, 1987.

[45]GOODMAN, M.T. The effect of dietary cholesterol and fat on the risk of lung cancer in Hawaii. **Am. J. Epidem., 128**: 1241-55, 1988.

[46]GRANDJEAN, P.; ANDERSEN, O.; NIELSEN, G.D. Carcinogenicity of occupational nickel exposures: an evaluation of the epidemiological evidence. **Amer. J. Industr. Med., 13**: 193-209, 1988.

[47]GRAY, N. Cancer risks and cancer prevention in the third world. In: Vessey, M.P. & Muir, G., ed. **Cancer risks and prevention.** Oxford, Oxford University Press, 1986. p. 269-99.

[48]HAYES, R.B. et al. Lung cancer in motor exhaust-related occupations. **Amer. J. industr. Med., 16**: 685-95, 1989.

[49]HEPPLESTON, A.G. Silica, pneumoconiosis and carcinoma of the lung. **Amer. J. Industr. Med., 7**: 285-94, 1985.

[50]HIGGINS, M.W.; KJELSBERG, M.; METZNER, H. Characteristics of smokers and nonsmokers in Tecumseh, Michigan. I - The distribution of smoking habits in persons and families and their relationship to social characteristics. **Amer. J. Epidem., 86**: 45-59, 1967.

[51]HOWE, G.M. International variations in cancer incidence and mortality. In: Howe, G.M. **Global geocancerology: a world geography of cancers**. Edinburgh, Churchill Livinstone, 1986. p. 3-42.

[52]INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER **Chemicals, Industrial Processes and Industries Associated with Cancer in Humans**. Lyon, 1982 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemical to Humans, V.1, suppl. 4).

[53]KALACHE, A. et al. O envelhecimento da população mundial: um desafio novo. **Rev. Saúde públ.**, S. Paulo, **21**: 200-10, 1987.

[54]KAUFMAN, D.W. et al. Tar content of cigarretes in relation to lung cancer. **Am. J. Epidem., 129**: 703-11, 1989.

[55]KELSEY, J.L.; THOMPSON, W.D.; EVANS, A.S. **Methods in observational epidemiology**. New York, Oxford University Press, 1986.

[56]KITAMURA, S. & FERREIRA JR., Y.M. **Câncer ocupacional: introdução ao tema e propostas para uma política de prevenção e controle**. São Paulo, Fundação Oncocentro de São Paulo, 1991.

[57]KLEIN, G. & KLEIN, E. Evolution of tumours and the impact of molecular oncology. **Nature, 315**: 190-5, 1985.

[58]LAMM, S.H. et al. Analysis of excess lung cancer risk in short-term employees. **Am. J. Epidem., 127**: 1202-9, 1988.

[59]LAURELL, A.C. Mortality and working conditions in agriculture in underdeveloped countries. **Intern. J. Hlth Serv., 11**: 3-19, 1981.

[60]LAURENTI, R. O declínio das doenças cardiovasculares como causa de morte. **Rev. Saúde públ.**, S.Paulo, **20**: 339-40, 1986.

[61]LAURENTI, R. Transição demográfica e transição epidemiológica. In: Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 1°, Campinas, 1990. **Anais.** Campinas, 1990. p. 143-65.

[62]LEE-FELDSTEIN, A. A comparison of several measures of exposure to arsenic: matched case-control study of copper smelter employees. **Am. J. Epidem., 129**: 112-24, 1989.

[63]LEES, R.E.M. et al. A case-control study of lung cancer relative to domestic radon exposure. **Int. J. Epidem., 16**: 7-12, 1987.

[64]LEVIN, M.L.; GOLDSTEIN, H.; GERHARDT, P.R. Cancer and tobacco smoking: preliminary report. **J. Amer. med. Ass., 143**: 336-8, 1950.

[65]LILIENFELD, A.M. & LILIENFELD, D.E. A century of case-control studies: progress? **J.Chron. Dis., 32**: 5-13, 1979.

[66]LILIENFELD, A.M. & LILIENFELD, D.E. **Foundations of epidemiology.** 2nd ed. New York, Oxford University Press, 1980.

[67]LOGAN, W.P.D. **Cancer mortality by occupation and social class 1851-1971.** London. Government Statistical Service/International Agency for Research on Cancer, 1982. (Scientific publication, N^0 36).

[68]LOLIO, C.A.; SOUZA, J.M.P. de; LAURENTI, R. Decline in cardiovascular disease mortality in the city of São Paulo, Brazil, 1970-1983. **Rev. Saúde públ.**, S.Paulo, **26**: 454-64, 1986.

[69]LOMBARDI, C. et al. Operacionalização do conceito de classe social em estudos epidemiológicos. **Rev. Saúde públ.**, S. Paulo, **22**: 253-65, 1988.

[70]LYNGE, E. Surveillance of occupational health. In: Eylenbosch, W.J. & Noah, N.D. **Surveillance in health and disease.** Oxford, Oxford University Press, 1988. p. 183-90.

[71]LYNGE, E. & THYGESEW, L. Use of surveillance systems for occupational cancer: data from the Danish National System. **Int. J. Epidem., 17**: 493-500, 1988.

[72]MACLURE, K.M. & MACMAHON, B. An epidemiologic perspective of environmental carcinogenesis. **Epidem. Rev., 2**: 19-48, 1980.

[73]MANZUTTI, L; BICHETTI, J.A.N. Eletromagnetismo, ocupação e leucemia: um estudo retrospectivo, Uberaba, 1980-1989. In: Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 2^0, Belo Horizonte, 1992. **Programa e Resumos.** Belo Horizonte, 1992. p. 124.

[74]MEIJERS, J.M.M. et al. Silica exposure and lung cancer in ceramic workers: a case-control study. **Int. J. Epidem., 19**: 19-25, 1990.

[75]MENDES, R. Importância das pequenas empresas industriais no problema de acidentes de trabalho em São Paulo. São Paulo, 1975. (Dissertação de Mestrado - Faculdade de Saúde Pública da USP).

[76]MENDES, R. O impacto dos efeitos da ocupação sobre a saúde dos trabalhadores. II - Mortalidade. **Rev. Saúde públ.**, S. Paulo, **22**: 441-57, 1988.

[77]MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria Nacional de Ações Básicas de Saúde. Subsistema de Informações sobre Mortalidade. **Estatísticas de mortalidade, Brasil**, 1985. Brasília, Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1988.

[78]MIRRA, A.P. & FRANCO, E.L. **Incidência do câncer no Município de São Paulo, Brasil: 1969, 1973, 1978.** São Paulo, Registro de Câncer de São Paulo/Instituto Ludwig para Pesquisa de Câncer, 1985.

[79]MIRRA, A.P. & FRANCO, E.L. **Cancer mortality in So Paulo, Brazil.** Sã3o Paulo Cancer Registry/Ludwig Institute for Cancer Research, 1987.

[80]McFARLANE, M.J. et al. The epidemiologic necropsy: unexpected detections, demographic selections, and changing rates of lung cancer. **J. Amer. med. Ass., 258**: 331-8, 1987.

[81]NEWHOUSE, M.L. & THOMPSON, H. Mesothelioma of pleura and peritoneum following exposure to asbestos in the London area. **Brit. J. industr. Med., 22**: 261-9, 1965.

[82]NOVOTNY, T.E.; WARNER, K.E.; KENDRICK, J.C.; REMINGTON, P.L. Smoking by blacks and whites: socio-economic and demographic differences. **Am. J. public Hlth, 78**: 1187-9, 1988.

[83]O'BERG, M.T. Occupational cancer epidemiology. **Occup. Med., 2**: 61-69, 1987.

[84]PACI, E.; BUIATTI,E; GEDDES, M. A case-referent study of lung tumors in non-asbestos textile workers. **Amer. J. industr. Med., 11**: 267-73, 1987.

[85]PASTORELLO, E.F. Mortalidade por câncer no Distrito de São Paulo, 1962-1963 e 1974-1975. São Paulo, 1980. (Dissertaço de Mestrado - Faculdade de Saúde Pública da USP).

[86]PASTORINO, U. et al. Proportion of lung cancers due to occupational exposure. **Int. J. Cancer, 33**:231-7, 1984.

[87]PEARCE, N.; REIF, J.; FRASER, J. Case-control studies of cancer in New Zeland electrical workers. **Int. J. Epidem., 18**: 55-9, 1989.

[88]PETO, R. Distorting the epidemiology of cancer: the need for a more balanced overview. **Nature, 284**: 297-300, 1980.

[89]PISA, Z. & UEMURA, K. Trends of mortality from ischemic disease and other cardiovascular diseases in 27 countries, 1968-1977. **Wld. Hlth. Statist. Quart., 35**: 11-7, 1982.

[90]PISANI, P. et al. Carrots, green vegetables and lung cancer: a case-control study. **Int. J. Epidem., 15**:463-8, 1986.

[91]PITOT, H.C. Principles of cancer biology: chemical carcinogenesis. In: De Vita, J. & Vicent, T. **Cancer: principles and nature of oncology**. 2nd ed. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1985. p. 79-99.

[92]POSSAS, C. de A. **Epidemiologia e sociedade: heterogeneidade estrutural e saúde no Brasil**. São Paulo, Hucitec. 1989.

[93]PUKKALA, E. Occupation and smoking as risk determinants of lung cancer. **Int. J. Epidem., 12**: 290-6, 1983.

[94]RAMAZZINI, B. **As doenças dos trabalhadores**; Trad. Raimundo Estrela. São Paulo, Ministério do Trabalho/FUNDACENTRO, 1985.

[95]RAMOS, L.R.; VERAS, R.P.; KALACHE, A. Envelhecimento populacional: uma realidade brasileira. **Rev. Saúde públ.**, S. Paulo, **21:** 211-24, 1987.

[96]ROTHMAN, K.J. **Modern epidemiology**. Boston. Little Brown, 1986.

[97]SAAD, P.M. & CAMARGO, A.B.M. O envelhecimento populacional e suas consequências. **São Paulo em Perspectiva, 3**: 40-5, 1989.

[98]SACKETT, D.L. Bias on analytic research. **J. Chron. Dis., 12**: 51-63, 1979.

[99]SAMET, J.M. et al. History of residence and lung cancer risk in New Mexico. **Amer. J. Epidem., 125**: 800-11, 1987.

[100]SANTELA, R.M. In vitro testing for carcinogens and mutagens. **Occup. Med., 2**: 39-46, 1987.

[101]SCHOENBERG, J.B. et al. Variation in smoking-related lung cancer risk among New Jersey women. **Am. J. Epidem., 130**: 688-95, 1989.

[102]SCHOENBERG, J.B. et al. Occupational and lung cancer risk among New Jersey white males. **J. Nat. Cancer Inst., 79**: 13-21, 1987.

[103]SCHOENBORN, C.A. & BOYD, G. Smoking and other tobacco use: United States, 1987. National Center for Health Statistics. **Vital Illth Statist. Ser. 10**, (169), 1989.

[104]SCHOTTENFELD, D. & FRAUMENI JR., J.F. **Cancer epidemiology and prevention**. Philadelphia, W.S. Saunders Company, 1982.

[105]SHAIKH, R. & REICH, M.R. Haphazard policy on hazardous exports. **Lancet, 2**: 740-2, 1981.

[106]SIMONATO, L. & SARACCI, R. Cancer, occupational. In: **Encyclopedia of Occupational Health and Safety**. 3rd ed. rev. Geneva, International Labour Office, 1983. p. 369-75.

[107]STERLING, T.D. Does smoking kill workers or working kill smokers? Or the mutual relationship between smoking, occupation and respiratory disease. **Int. J. Hlth Serv., 8**: 437-52, 1978.

[108]STERLING, T.D. & WEINKAM, J.J. Comparison of smoking related risk factors among black and white males. Burnaby, Canada, Faculty of Applied Sciences. School of Computing Science. Simon Fraser University, 1988. (mimeografado)

[109]STERLING, T.D. & WEINKAN, J.J. The confounding of occupation and smoking and its consequences. Burnaby, Canada, School of Computing Science. Faculty of Applied Sciences. Simon Fraser University, 1989. (mimeografado)

[110]STERN, R.M. Assesstment of risk of lung cancer for welders. **Arch. Environm. Hlth., 38**: 148-55, 1983.

[111]STEYNER, L.T. & WEGMAN, D.H. Smoking, occupation, and histopathology of lung cancer: a case-control study with the use of the Third National Cancer Survey. **J. Nat. Cancer Inst., 70**: 421-6, 1983.

[112]STOCKWELL, H.G. et al. Lung cancer in Florida. Risks associated with residence in the Central Flórida phosphate mining region. **Am. J. Epidem., 128**: 78-84, 1988.

[113]THOM, T.J. International mortality from heart disease: rates and trends. **Int. J. Epidem., 18**(suppl.1):, S20-S28, 1989.

[114]THOM, T.J. et al. Trends in total mortality and mortality from heart disease in 26 countries from 1950 to 1978. **Int. J. Epidem., 14**: 510-28, 1985.

[115]THOMAZ, T. & STEWART, P.A. Mortality from lung cancer and respiratory disease among pottery workers exposed to silica and talc. **Am. J. Epidem., 125**: 35-43, 1987.

[116]TRUHAUT, R. The problem of thresholds for chemical carcinogens: its importance in industrial hygiene, especially in the field of permissible limits for occupational exposure. **Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 41**: 685-90, 1980.

[117]UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS Departamento de Medicina Preventiva e Social. Documentos básicos sobre câncer e ambiente ocupacional: asbesto. Campinas, 1980. V.1 (mimeografado)

[118]UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS. Departamento de Medicina Preventiva e Social. Documentos básicos sobre câncer e ambiente ocupacional: níquel, cádmio, cromo, arsênico. Campinas, 1981. V. 3 (mimeografado)

[119]VANDENBROUCKE, J.P. Is "The cause of cancer" a miasma theory for the end of the twentieth century?. **Int. J. Epidem., 17**: 708-9, 1988.

[120]VAINIO, H. & TOMATIS, L. Exposure to carcinogens: an overview of scientific and regulatory aspects. **Appl. Ind. Hyg., 1**: 42-48, 1986.

[121]VERAS, R.P.; RAMOS, L.R.; KALACHE, A. Crescimento da população idosa no Brasil: transformações e consequências na sociedade. **Rev. Saúde públ.**, S. Paulo, **21**: 225-33, 1987.

[122]WATHERHOUSE, J. et al. **Cancer incidence in five continents**. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1982. (Scientific publication, N^0 42).

[123]WELLS, C. K. & FEINSTEIN, A.R. Detection bias in the diagnostic pursuit of lung cancer. **Amer. J. of Epidem., 128**: 1016-26, 1988.

[124]WHITTEMORE, A. & KELLER, J.B. Quantitative theories of carcinogenesis. **SIAM Rev., 20**: 1-30, 1978.

[125]WORLD HEALTH ORGANIZATION Histological typing of lung tumors. **Am. J. clin. Pathol., 77**: 123-36, 1982.

[126]WYNDER, E.L. & GRAHAN, E.A. Tobacco smoking as a possible etiological factor in bronchiogenic carcinoma. **J. Amer. med. Ass., 143**: 329-36, 1950.

[127]YODAIKEN, R.E. et al. Regulators and workplace carcinogens. **Occup. Med., 2**: 197-206, 1987.

[128]ZAVALA, D. & CORREA, P. Latin America. In: Howe, G.M. **Global geocancerology: a world geography of cancers**. Edinburgh, Churchill Livinstone, 1986. p. 98-105.

CAPÍTULO 3

CONSIDERAÇÕES SOBRE O MÉTODO

"Mas, precisamente como os pintores, por não poderem representar igualmente num quadro plano todas as diversas faces dum corpo sólido, escolhem uma das principais - a única que voltam para a luz - e, deixando as outras na sombra, as fazem aparecer só enquanto se podem ver por olhar aquela assim, receando eu não poder pôr no meu discurso tudo o que tinha no pensamento, empreendi expor muito amplamente apenas o que pensava da luz. Depois, na devida ocasião, acrescentei alguma coisa sobre o Sol e as estrelas fixas, porque daí procede quase toda a luz; sobre os céus, porque eles a transmitem; sobre os planetas, os cometas e a Terra, porque são ou coloridos, ou transparentes, ou luminosos; finalmente, sobre o Homem, porque ele é o espectador."

René Descartes

Discurso do método

CONSIDERAÇÕES SOBRE O MÉTODO

Há consenso de que vários fatores, de várias ordens, estão envolvidos na etiologia do câncer. No que diz respeito ao câncer ocupacional são evidentes as dificuldades e limitações de buscar associar um agente específico a determinado tipo de câncer, uma vez que, em geral, as pessoas encontram-se expostas simultâneamente a múltiplos agentes cancerígenos, tanto ocupacionais como de outras origens.

O objetivo principal da ciência epidemiológica não é apenas encontrar **associações**, mas demonstrar **causalidade**. Um dos problemas do método epidemiológico, ao procurar estabelecer uma relação de causa-efeito entre a exposição a que está submetido um grupo de trabalhadores e a ocorrência de câncer, é exatamente determinar o envolvimento e o grau de participação de outros fatores não-ocupacionais na etiologia da doença. A dificuldade, em parte,

é decorrente das informações, geralmente escassas, tanto sobre os níveis de exposição a carcinógenos em uma atividade específica e seu ambiente, quanto sobre outras exposições. Foi possível documentar em certas situações, quando informações adequadas e suficientes estavam disponíveis, um sinergismo entre fatores cancerígenos ocupacionais e não-ocupacionais. Por exemplo, asbesto e tabagismo têm uma interação multiplicativa na gênese do câncer de pulmão, embora cada um dos agentes seja também, independentemente, capaz de produzir a doença[45,46]. Entretanto, entre o tabaco e alguns compostos do níquel ocorre uma interação aditiva[10].

Outro ponto fundamental no câncer ocupacional é a relação dose-resposta[32,44,49]. A evidência positiva de um risco ocupacional é, sem dúvida, a demonstração de uma relação entre nível de exposição e subseqüente incidência da doença. O nível de exposição depende de basicamente dois fatores: duração e dose (intensidade da exposição). Na duração devem ser considerados fatores como idade, tanto a do diagnóstico quanto a do início da exposição; período de latência, ou seja, o tempo decorrido desde a exposição até o diagnóstico; e o período médio da exposição diária. Estes componentes da duração estão intrínsicamente relacionados com a intensidade da exposição que, certamente, não apresenta padrões estáveis no decorrer do tempo. A mensuração da intensidade da exposição é de interpretação complexa. A medição dos níveis de exposição de determinado agente no ambiente de trabalho, sob determinadas condições, pode não retratar exatamente a exposição de rotina naquele local. É possível considerar ainda que, quando a avaliação ambiental foi realizada, o pior da poluição já havia sido eliminada, não sendo possível estabelecer claramente a intensidade da exposição a que estiveram submetidos os trabalhadores no passado. Nos países desenvolvidos, os trabalhadores das indústrias que utilizam asbesto estiveram submetidos a níveis de exposição bem mais altos no passado do que atualmente. Entretanto, os métodos de contagem

das fibras presentes nos ambientes têm mudado constantemente, o que pode dificultar comparações entre diferentes épocas[10,46,49].

Nas investigações sobre o câncer ocupacional, os epidemiologistas têm utilizado mais freqüentemente os estudos observacionais, nos quais não há manipulação do fator de estudo. De forma geral, os modelos experimentais são pouco adequados para explorar os fatores etiológicos do câncer no homem, colocando-se mais apropriadamente quando da pesquisa com animais de laboratório, para estudar determinada substância apontada pelos estudos observacionais como potencialmente carcinogênica. Por várias décadas, a principal abordagem epidemiológica observacional para a geração de hipóteses sobre o câncer ocupacional consistiu da análise da ocupação mencionada nos atestados de óbito. Embora ainda utilizado[11,25,26], nos últimos vinte anos outros enfoques metodológicos têm sido usados com mais freqüência: correlações geográficas entre as taxas de câncer e padrões industriais, estudos de coorte, mais freqüentemente coortes históricas, estudos de caso-controle referenciados a uma determinada população e caso-controles inseridos em um estudo de coorte[10,45,46].

Uma breve descrição e comentários sobre as vantagens e desvantagens de cada um destes métodos de estudo, dentro da perspectiva específica das patologias decorrentes do trabalho e do câncer em particular, fazem-se necessários para que se possa situar a abordagem epidemiológica utilizada neste estudo.

3.1 TIPOLOGIA DOS ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS OBSERVACIONAIS

Os estudos que utilizam os atestados de óbito para observar associações entre a causa de morte e a ocupação mencionada no atestado caracterizam-se

como estudos epidemiológicos de tipo **transversal** ou de **prevalência.** Tais estudos buscam relacionar exposição e doença, no caso dos atestados de óbito - causa da morte, em um determinado período de tempo. As taxas de prevalência entre aqueles com ou sem exposição, ou a vários níveis de exposição, são determinados e comparados[20]. Foram estudos fundamentais para levantar hipóteses referentes ao câncer ocupacional, indicando excesso de neoplasias em processos industriais específicos, como, por exemplo, do câncer de pulmão entre trabalhadores da indústria química envolvidos na produção do éter bis-clorometil, éter clorometil-metil e do gás mostarda[46].

Os estudos transversais têm uma vantagem sobre muitos estudos de caso-controle, já que são freqüentemente baseados em uma amostra da população geral e não apenas da população que procurou ou teve acesso à atenção médica. Portanto, a sua generalização pode ser considerada mais consistente. Em relação aos estudos de coorte, os estudos de prevalência podem ser desenvolvidos em um período relativamente curto de tempo, tendo assim, custos mais reduzidos. Apesar destas vantagens, sofrem uma grande limitação. É freqüentemente difícil separar nestes estudos a causa do efeito. Como a mensuração da exposição e da doença é feita num mesmo ponto no tempo é, muitas vezes, impossível determinar quem surgiu primeiro[20]. Situe-se a questão à luz de investigações na área da saúde do trabalhador. É provável que esta limitação possa ser desprezível se o objeto do estudo for, por exemplo, acidentes decorrentes do trabalho, pois neste caso, o efeito (acidente) está temporalmente relacionado, num determinado momento, à causa (trabalho desenvolvido pelo trabalhador). Entretanto, se o objeto do estudo for o câncer ocupacional, as relações temporais são absolutamente diferentes daquelas estabelecidas no exemplo anterior e a atividade relacionada no atestado de óbito, ou de algum instrumento de coleta de morbidade, pode não ter nenhuma relação de fato com o câncer daquele paciente. Explicitando melhor, o período

intercorrente entre o começo da exposição e a detecção do câncer é, em epidemiologia, considerado como um todo e freqüentemente, mas não adequadamente, chamado de período de latência. Este período é, de fato, um processo com várias etapas e pode ser extremamente longo como vinte, trinta anos[40,46,49]. Períodos de latência menores, cerca de 10 anos, são referidos para o câncer de pulmão com origem ocupacional[10]. Do ponto de vista da etiologia do câncer, portanto, as atividades atuais são de menos interesse do que aquelas desenvolvidas pelo trabalhador no passado. Em abordagens transversais, o câncer estudado pode ter iniciado seu processo bastante antes do início da atividade que o trabalhador desenvolvia quando do diagnóstico. Este aspecto do período de latência torna-se ainda mais importante quando se considera a possibilidade de várias ocupações em diferentes ramos de atividade e se estudam países como o Brasil, que se caracteriza pela intensa rotatividade da força de trabalho[34].

Nos estudos de correlação geográfica ou correlação de grupos, chamados **ecológicos**, termo que deriva do uso freqüente de áreas geográficas como base para definir agregados para análise, a unidade de análise não é o indivíduo mas agregados de indivíduos. Uma segunda unidade também usada para definir agregados é período de tempo[20]. É comum a superposição de abordagens epidemiológicas num mesmo estudo. Muitas vezes, é difícil definir claramente diferenças entre um estudo de prevalência e um outro ecológico. Nos estudos de prevalência a unidade de análise é o indivíduo. Em um estudo ecológico, a mensuração da freqüência de exposição e da freqüência da doença são obtidas dentro de cada unidade ecológica. A análise centra-se em determinar se aquelas unidades ecológicas com uma alta freqüência de ocorrência de exposição tendem, também, a ser as unidades com uma alta freqüência da ocorrência da doença. A questão neste tipo de estudo é transpor os dados encontrados nos grupos para o nível dos indivíduos. Conclusões inapropriadas, estabelecendo relações a nível individual, baseados em dados

ecológicos são referidos como **falácia ecológica**[20,24,35]. Examine-se um exemplo hipotético. A partir da hipótese de trabalho de que São Paulo, por ser a cidade mais industrializada do país, deveria mostrar uma prevalência maior de tumores do pulmão do que outras regiões brasileiras, hipótese fundamentada em uma tendência apontada a nível internacional, seria observada a ocorrência desta patologia em São Paulo e, então, comparada com a de outras cidades brasileiras. Algumas distorções podem estar presentes: (a) São Paulo como importante pólo industrial exerce forte atração de mão de obra e é possível que muitos trabalhadores provenientes de outras regiões do país, aqui residindo e trabalhando, tivessem chegado à cidade já com a doença ou com o processo a nível biológico molecular da doença já desencadeado; (b) é possível supor que o parque industrial da cidade de São Paulo tenha tecnologia mais avançada do que os de outras cidades do país e, portanto, os riscos ocupacionais por esta patologia podem variar em relação a outras regiões, serem menores ou maiores; (c) é necessário considerar ainda que neste tipo de observação as taxas da doença estão diluídas por toda a população e não em uma particular atividade. Tais problemas são difíceis, se não impossíveis, de controlar dentro dos limites de um estudo ecológico. A importância destes estudos se coloca por gerarem hipóteses, indicando caminhos para futuras investigações.

Em contraste com as mensurações algo grosseiras da exposição obtidas pelos estudos ecológicos, os estudos de **coorte** levam à oportunidade de obter informações individualizadas e detalhadas da exposição. O desenho destes estudos lembra muito um experimento. Em um estudo de coorte inicia-se a investigação com um grupo de indivíduos aparentemente livre da doença de interesse. Este grupo de indivíduos, ou coorte, é dividido naqueles expostos a um possível fator de risco e aqueles não expostos e, então, seguidos no tempo de forma a observar a taxa de incidência da doença (ou de mortalidade) entre os expostos e os

não-expostos. Um estudo de coorte pode ser planejado em detalhes pelos pesquisadores de tal maneira que riscos específicos podem ser identificados. Entretanto, esta vantagem é geralmente neutralizada quando são considerados custo e o tempo necessários para se obter os resultados. Esta abordagem prospectiva é raramente factível quando o evento estudado é o câncer. Mais utilizados, particularmente em investigações do câncer ocupacional, são os estudos de coorte histórica, onde a partir da definição de exposições passadas, os integrantes das coortes são acompanhados até o tempo presente.

Outra ordem de dificuldade nestes estudos diz respeito à estrutura do grupo controle. Definir um grupo controle para coortes torna-se muitas vezes, frente às circunstâncias, impraticável. Uma forma de contornar o obstáculo, geralmente relatada na literatura, tem sido não estabelecer **a priori** um grupo controle. Então, o número de casos de câncer que ocorreram (ou o número de mortes por determinado tipo de câncer) em trabalhadores de um ramo de atividade específico, em determinado período de tempo, é observado e comparado com os números que seriam esperados se aqueles indivíduos estivessem submetidos ao risco médio nacional[16,20,46].

Os estudos de coorte são considerados aqueles que apresentam os resultados mais consistentes em epidemiologia observacional. Entretanto, talvez a principal crítica que possa ser feita aos estudos de coorte histórica, quando aplicados ao câncer ocupacional, refere-se exatamente ao uso da **razão de mortalidade padronizada** (o **SMR** da língua inglesa - **standardized mortality ratio**). Algumas dificuldades principais podem ser identificadas. O primeiro aspecto que merece atenção é decorrente do chamado **efeito do trabalhador sadio** (**healthy worker effect**). A população de trabalhadores, supõe-se, é constituída de pessoas suficientemente saudáveis para estarem empregadas, enquanto as pessoas não

saudáveis têm dificuldade de entrar e se manter no mercado de trabalho. É rotina das empresas realizarem exames pré-admissionais para selecionar trabalhadores. Exames médicos periódicos e demissões completam a depuração da força de trabalho. Nos estudos de coorte ocupacional a morbidade ou mortalidade entre uma população de trabalhadores é geralmente comparada com a morbidade ou mortalidade presente na população nacional. Esta **população nacional**, um conceito com certo grau de abstração, é constituída de pessoas sadias e doentes. O efeito do trabalhador sadio leva à obtenção de um risco relativo menor do que o real, porém, não opera igualmente para todas as doenças ou causas de morte. As distorções induzidas podem ser relativamente mais intensas para a doença isquêmica do coração do que para doenças como o câncer, onde as manifestações clínicas precursoras não são, em geral, detectadas no momento do exame pré-admissional. Deve-se considerar, entretanto, que o efeito do trabalhador sadio não depende apenas do exame pré-admissional ou dos exames periódicos, mas fundamentalmente, do fato de pessoas doentes ou debilitadas não se sentirem em condições para o trabalho[16,32,41].

Outro fato que contribui para distorcer a interpretação do risco relativo nos estudos de coorte, particularmente quando associações tênues são identificadas, é a possibilidade de que a ocupação seja confundida com alguns outros fatores mais amplos decorrentes de aspectos sócio-econômicos, culturais e geográficos. Teoricamente, vieses desta ordem podem ser evitados simplesmente pela utilização de grupos de comparação compostos por pessoas de estratos sócio-econômicos similares, trabalhando na mesma localidade e, de preferência, dentro da mesma empresa. Na prática, entretanto, isto geralmente reduz excessivamente o tamanho do grupo para comparações adequadas. Estudos com estratégias alternativas, tentando utilizar populações menores que as nacionais, por exemplo, de municípios ou de estados, têm mostrado resultados conflitantes[10]. No Município de São Paulo, por

exemplo, seria possível utilizar as informações sobre mortalidade da Fundação SEADE e, assim, utilizar a população do Município para comparação. Pode-se imaginar, entretanto, as significativas diferenças entre a população de trabalhadores de uma determinada empresa e aquela do Município de São Paulo, para aceitar-se sem qualquer reserva os resultados desta comparação.

Um detalhe na arquitetura dos estudos de coorte a ser ainda observado: as populações sendo comparadas podem diferir com respeito a uma variável que modifica o efeito da exposição. O período de observação após o início da exposição a um carcinógeno é um exemplo de uma variável modificadora do efeito em estudos de câncer. Se em um estudo o risco é observado dentro dos primeiros vinte anos da exposição inicial, enquanto em outro após vinte anos da primeira exposição, parece lógico supor que o primeiro estudo, provavelmente, mostrará um risco relativo menor, mesmo que todos os outros parâmetros sejam semelhantes. Isto porque o tempo decorrido desde a exposição inicial (período de latência) é importante para o desenvolvimento do câncer e, embora seja variável para diferentes tipos de neoplasia, os primeiros dez, vinte anos, mostram um efeito relativo menor do que o observado muitos anos depois. Portanto, estudos de câncer com diferentes periodos de observação devem ser comparados com precaução[16].

Deve-se reconhecer, finalmente, que estudos de coorte sobre os riscos de um ramo específico de atividade geralmente estão relacionados ao trabalho em grandes empresas. Os trabalhadores nestes locais podem de fato experimentar condições menos perigosas do que a maioria dos trabalhadores de pequenas e médias empresas. A consideração mais importante, entretanto, dentro de uma perspectiva ocupacional ampla, é que a variedade de exposições em tais indústrias é muito mais restrita do que aquela encontrada na força de trabalho como um todo[45,46]. Outra ordem de questões é aquela de cunho político. Os empresários

são extremamente cautelosos em relação aos resultados que um estudo deste tipo possa apontar, podendo dificultar a penetração de pesquisadores no ambiente de trabalho.

Os estudos de caso-controle contituem-se em outra alternativa epidemiológica. Nestes estudos, pessoas com uma dada doença (casos) e pessoas sem a referida doença (controles) são selecionadas. As proporções de casos e controles que foram expostos a possíveis fatores de risco são então determinadas e comparadas. Tendo um cunho retrospectivo e não exigindo amostras populacionais muito amplas, os estudos de caso-controle podem ser conduzidos em períodos de tempo menores do que os estudos de coorte e, conseqüentemente, tornam-se mais baratos. Para doenças raras, como o câncer, são uma alternativa prática e ainda, ao contrário dos estudos de coorte, permitem que toda a variação de ocupações e atividades que ocorrem na população sob estudo possa ser rastreada[9,20,24,44,46].

Apesar de sua ampla aplicabilidade, certos problemas e limitações são associados aos estudos de caso-controle e devem ser adequadamente considerados quando da realização de uma investigação. Como, nesta pesquisa, será feita uma incursão no campo do câncer ocupacional utilizando como abordagem metodológica a estrutura dos estudos de caso-controle, cabe olhá-la mais de perto.

3.2 OS ESTUDOS DE CASO-CONTROLE SOB A LUPA

3.2.1 A evolução da técnica

Enquanto corpo de conhecimentos científicos, a epidemiologia é considerada como a base da saúde pública e da medicina preventiva[33]. Enquanto método,

identifica e dimensiona os problemas de saúde de determinada população e região, podendo apontar as soluções mais lógicas e adequadas aos problemas detectados. Mais além, o método epidemiológico pode avaliar o impacto das ações propostas sobre a morbidade e mortalidade.

O princípio conceitual básico da epidemiologia é a comparabilidade: a comparação de um grupo com outro, em relação a uma ou mais características de interesse. Relatos incorporando a idéia de comparação podem ser identificados nos séculos XVI e XVII, particularmente em pesquisas de tratamentos de doenças. O número destes ensaios terapêuticos teve grande crescimento durante o século XVIII[23]. Mas, o processo de definição da epidemiologia enquanto ciência ocorreu a partir do século XIX, inserido no movimento da Reforma Sanitária na Inglaterra, como tentativa de responder aos problemas de saúde, particularmente as epidemias, que se multiplicavam como decorrência da urbanização caótica durante a Revolução Industrial[29,39].

Buck[4] observa que o uso da metodologia caso-controle é um típico fenômeno do século XX, em contraste com o século XIX que favoreceu o desenvolvimento dos estudos de coorte. Os estudos de caso-controle, portanto, são relativamente recentes dentro do processo de evolução da epidemiologia. Embora **Lilienfeld & Lilienfeld**[23] identifiquem em um estudo de Willian A. Guy de 1843, sobre riscos ocupacionais e tuberculose pulmonar, uma análise precursora utilizando razões de medidas de associação muito semelhantes àquela usada atualmente nos estudos de caso-controle, o **odds ratio**, apenas em 1926 foi publicado por Lane-Claypon um estudo sobre o papel dos fatores reprodutivos na etiologia do câncer de mama, que é considerado o primeiro estudo moderno de tipo caso-controle. Entretanto, somente a partir da década de 50 tais estudos ganharam impulso, tanto no aspecto prático quanto no de superar dificuldades metodológicas[3,5,23,44].

Estudos observacionais retrospectivos foram usados em pesquisas por sociólogos nas décadas de 20 e 30 deste século. Tentavam desenvolver o que denominavam de sociologia experimental[23,37]. Os sociólogos envolvidos neste trabalho tiveram, àquela época, contato com demógrafos e epidemiologistas e **Lilienfeld & Lilienfeld**[23] especulam que tal fato deve ter tido influência definitiva na introdução dos estudos observacionais retrospectivos em epidemiologia.

Em 1951, **Cornfield**[7] demonstrou teoricamente a possibilidade de calcular o risco relativo associado a exposição entre casos e controles. Esta medida de associação, o **odds ratio***, razão da taxa de exposição entre os casos em relação à taxa de exposição entre os controles, é uma mensuração muito próxima do risco relativo, particularmente quando há o pressuposto de que a doença sob estudo seja rara. O **odds ratio** é uma aproximação particularmente efetiva do risco relativo se o evento sendo estimado tiver uma taxa de incidência menor do que 0,02[50]. Este pressuposto da raridade da doença foi colocado em discussão por **Miettinen**[30] em 1976. Durante a década de 80 alguns autores voltaram ao tema[14,15,38,47], dando nova dimensão aos estudos caso-controle pois, sem a restrição da raridade da doença, ampliaram-se os limites de aplicação dos estudos caso-controle.

Os primeiros relatos dos estudos de caso-controle que relacionaram tabagismo e câncer de pulmão[8,22,52] são de 1950, pouco antes, portanto, de Cornfield deduzir o **odds ratio**. Limitavam-se, neste primeiro momento, a apontar as diferenças nas

*Não existe ainda em português uma nomenclatura epidemiológica uniforme e muitos termos são reproduzidos em vários trabalhos em português conservando a sua nomenclatura original, geralmente em inglês. O termo "odds ratio" tem recebido diversas traduções livres em português: "razão de chances", "risco relacional", "razão de odds". É também muito utilizado o termo "razão dos produtos cruzados", uma referência ao cálculo realizado dentro da tabela de contingência, terminologia também utilizada em inglês (cross-products). No decorrer deste trabalho será utilizado, à falta de uniformidade em português, o termo "odds ratio" para designar a medida de associação utilizada nos estudos caso-controle.

proporções de expostos entre casos e controles. Apesar disto, **Rothman**[40] salienta que estes estudos não foram importantes apenas por estabelecerem a relação entre exposição e doença mas, fundamentalmente, por terem demonstrado a grande eficácia e eficiência do modelo.

Em 1959, **Mantel e Haenszel**[27] publicaram um trabalho que também representa um marco na evolução histórica dos estudos caso-controle. Eles ampliaram a discussão dos objetivos deste tipo de estudo através do refinamento da análise. Propuseram a estratificação em diferentes níveis das variáveis confundidoras e estabeleceram uma fórmula para estimar o risco relativo sintético, a partir dos vários riscos relativos encontrados em cada estrato[37].

Desde a década de 50, o número de estudos caso-controle começou a aumentar consideravelmente. O grande atrativo, sem dúvida, centrava-se na relativa rapidez da obtenção dos resultados quando comparados com outras abordagens epidemiológicas. Simultaneamente, críticas ao modelo também começaram a acumular-se. A sua estrutura violentava o paradigma máximo da pesquisa médica - os ensaios clínicos randômicos. Para confrontar opiniões, foi organizado em 1979, nas Bermudas, um simpósio sobre a metodologia caso-controle: **The case-control study: consensus and controversy**[18]. Nas recomendações finais os participantes, embora reconhecendo as dificuldades metodológicas deste tipo de estudo, apontadas durante os debates, sugeriam que pesquisas utilizando a abordagem caso-controle deveriam ser estimuladas e que sistematizações e padronizações do método deveriam continuar a ser desenvolvidas[19].

Em 1980, **Breslow & Day**[3], dois pesquisadores trabalhando para o IARC, publicaram uma monografia sobre a análise dos estudos caso-controle onde, além da estratificação, propõem o uso da regressão logística. Finalmente, o primeiro

Serviço de Biblioteca e Documentação
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

livro totalmente dedicado ao modelo, tanto nos aspectos do planejamento quanto da análise, foi publicado por **Schelesselman**[44], em 1982.

Os problemas logísticos geralmente encontrados na mensuração da incidência das doenças nas coortes levaram à ascendência do modelo caso-controle como a ferramenta central da moderna epidemiologia, tornando-o uma síntese dos estudos epidemiológicos[40].

Alguns autores levantam reservas, identificando resultados contraditórios obtidos entre diversos estudos caso-controle e, também, entre os resultados de estudos caso-controle e aqueles obtidos em coortes, quando tratando o mesmo tema[17,28]. Esta forma de buscar entender a lógica dos modelos metodológicos ressente-se de uma postura positivista que impregna a concepção dos modelos experimentais e, por extensão, a réplica destes modelos na epidemiologia observacional - os estudos de coorte. Parece muito lógica a ocorrência de resultados conflitantes quando vários estudos são realizados abordando o mesmo objeto. Estes resultados refletem não apenas as características do modelo, mas também uma série de outros fatores, entre os quais, por exemplo, a própria percepção do pesquisador sobre o método que está utilizando, as diferentes características das populações estudadas e as dificuldades específicas de cada trabalho para ser realizado. Avalie-se uma situação concreta. A partir da década de 50, inúmeros estudos de prospecção foram realizados para estimar a efetividade da vacina BCG contra a tuberculose. Estes estudos mostravam uma variabilidade bastante ampla do nível de proteção conferida pela vacina. Em 1968, a OMS realizou um amplo ensaio controlado na Índia com o objetivo de esclarecer as controvérsias relatadas. Os resultados do ensaio identificaram eficácia nula da vacina e a questão manteve-se insolúvel[51]. A partir de sugestão da OMS, durante a década de 80, inúmeros estudos caso-controle foram realizados em diferentes países e os resultados obtidos

mostraram um espectro de mensuração do efeito protetor da mesma ordem de variabilidade apontada pelas abordagens prospectivas[48]. Parece evidente que a discussão não se esgota na questão dos modelos epidemiológicos.

Hoje, sem dúvida, os caso-controle são os modelos epidemiológicos mais utilizados e os próprios epidemiologistas ocupacionais, com tradição no uso dos estudos de coorte, começam a usá-los intensamente[40]. Mesmo os mais ácidos críticos do modelo, a exemplo de **Feinstein**[13,28,43]- que cunhou o termo **TROHOC** para designar os estudos caso-controle devido à trajetória inversa aos estudos de **COHORT**, partindo do efeito para a causa[12] - fazem hoje uso deste tipo de estudo em suas pesquisas[50]. O refinamento da análise permitiu ampliar sua utilização e, além das investigações de cunho etiológico, têm sido aplicados atualmente para avaliar medidas preventivas e de atenção à saúde[4,38].

3.2.2 A aplicação da técnica

Grande parte das restrições à aplicação do caso-controle está relacionada aos problemas de validade e precisão que, embora não sejam inerentes ao modelo, tornam-se mais difíceis de contornar em seu contexto. **Rothman**[40] considera que boa parte da reputação negativa dos estudos de caso-controle tem origem mais na inépcia em conduzi-los do que em qualquer fragilidade intrínseca da abordagem conceitual.

O objetivo principal de um estudo de caso-controle etiológico é prover uma estimativa válida e razoavelmente precisa da intensidade de uma relação hipotética de causa-efeito[42].

Kelsey, Thompson e Evans[20] conceituam **validade** como sendo a extensão pela qual um instrumento (nos estudos epidemiológicos observacionais, geralmente o questionário) dimensiona aquilo que é o objetivo do estudo mensurar.

A **precisão** refere-se, essencialmente, às variações de amostragem, em particular, no aspecto das inferências estatísticas para populações mais amplas a partir da estimação de parâmetros da população realmente amostrada[40].

A diferença no valor estimado em um estudo e o valor do mesmo parâmetro na população pode ser decorrência de dois tipos de erros: **sistemáticos** e **aleatórios**. A estratégia dos desenhos de estudos epidemiológicos objetiva reduzir estas fontes de erros. A redução dos **erros aleatórios** aumenta a **precisão** da mensuração, enquanto a redução dos **erros sistemáticos** aumentam a **validade**[21,40].

Os erros aleatórios dependem apenas do desenho dos estudos epidemiológicos devido ao fato de suas magnitudes estarem relacionadas ao tamanho da amostra. Os erros sistemáticos ocorrem quando o estudo, em decorrência de sua estrutura, estima não o parâmetro de interesse na população, mas alguma distorção deste parâmetro. Os erros sistemáticos são atribuídos a outros aspectos do estudo não relacionados ao tamanho da amostra, particularmente a existência de outras variáveis de importância além do fator de estudo, qualidade das informações obtidas e seleção dos indivíduos para o estudo. **Kleinbaum, Kupper e Morgenstern**[21] recomendam tratar os problemas de validade antes de buscar aumento da precisão. Em suma, a validade não deve ser sacrificada para a obtenção de maior precisão.

No relativo aos erros aleatórios é evidente que quanto maior a amostra maior a precisão do estudo. Embora muito material tenha sido publicado sobre tamanho da amostra nos estudos caso-controle e **Schelesselman**[44] tenha dedicado todo um capítulo de seu livro para tratar o assunto, é perfeitamente válido conduzir

estudos caso-controle com uma série de casos que a estratégia do estudo permite levantar[5]. A ênfase dada à questão da representatividade de casos e controles, considerando-se que os casos deveriam ser representativos de todas as pessoas com a doença e os controles de toda a população não doente, é, na opinião de **Rothman**[40], claramente errada. A estrutura e a lógica do modelo caso-controle permite uma maior liberdade em relação à amostragem. O tamanho da amostra neste tipo de estudo não tem o objetivo da representatividade mas de aumentar a precisão do estudo.

A ocorrência dos erros sistemáticos está relacionada à forma de seleção de casos e controles e ao levantamento das informações para atingir o objetivo do estudo. **Sackett**[42] compilou trinta e cinco diferentes tipos de vieses passíveis de ocorrer nos estudos caso-controle. É importante assinalar que, dificilmente, estes vieses aparecem em sua forma pura. O que geralmente ocorre são distorções que se superpõem em um estudo, dificultando sua adequada classificação.

Na classificação dos erros sistemáticos, basicamente, três são os tipos principais de vieses: seleção, informação e confusão. Embora estes sejam os três tipos de vieses geralmente identificados, estas categorias não são sempre claramente demarcadas; fatores que aparentam ser responsáveis por um viés de seleção podem também ser vistos, sob algumas circunstâncias, como variáveis confundidoras. O mesmo pode ocorrer com os vieses de informação[40].

Kleinbaum, Kupper e Morgenstern[21] classificam as variáveis confundidoras no contexto dos outros vieses, a exemplo de **Miettinen**[31] e **Rothman**[40]. Entretanto, outros autores, **Kelsey, Thompson e Evans**[20], **Schelesselman**[44] e **Breslow e Day**[3], preferem discriminar as variáveis confundidoras e tratá-las diferenciadamente dos vieses. Embora esta possa ser uma discussão acadêmica e de importância menor,

vale ressaltar que as variáveis confundidoras estão intimamente conectadas com o conceito de causalidade. A confusão em um estudo de caso-controle é resultante de associações na rede causal envolvendo a população estudada e, por isso, geralmente não pode ser removida mesmo por um estudo desenhado adequadamente. Em contraste, os outros vieses são decorrência direta do desenho do estudo e a montagem de sua estrutura deve estar direcionada no sentido de eliminá-los. Portanto, uma importante distinção entre os vieses de confusão e os outros tipos de vieses é que a confusão pode geralmente ser corrigida na fase de análise, enquanto que para a correção dos vieses de seleção e informação não há esta alternativa.[21,44].

3.2.2.1 Vieses de seleção

Os vieses de seleção referem-se à distorção na estimativa do efeito, resultante da maneira pela qual os indivíduos foram selecionados para formar a população de estudo.

O exemplo referido no capítulo 2, onde casos de carcinoma broncogênico não estariam sendo diagnosticados em vida, denominado por **Wells e Feinstein**[50] como **viés de detecção** e classificado por **Sackett**[42] como **viés de desmascaramento**, é uma forma de **viés de seleção**. Nesta situação, os indivíduos que formam a população do estudo sofrem uma seleção sistemática, pois os clínicos estariam diagnosticando neoplasias pulmonares fundamentalmente em homens tabagistas e com sintoma de tosse. Supondo-se que o curso clínico da doença, quando decorrente da exposição a determinados carcinógenos ocupacionais, seja diverso daquele quando relacionada ao tabagismo, torna-se claro que este erro na seleção dos casos poderá dificultar a adequada estimativa da associação entre ocupação e neoplasia pulmonar.

Neste particular exemplo, pouco pode ser feito para corrigir o viés a nível do desenho do estudo, uma vez que a distorção depende da conduta clínica no diagnóstico da doença, portanto, fora do controle do epidemiologista.

A primeira discussão conceitual sobre validade foi publicada por **Berkson**[2] em 1946. Ele demonstrou que estudos caso-controle desenvolvidos exclusivamente no ambiente hospitalar estão sujeitos a um potencial viés de seleção, atribuível à maneira pela qual os riscos de hospitalização podem combinar-se em pacientes que têm mais de uma condição patológica. Este fenômeno tem sido referido como **viés de Berkson** ou **falácia de Berkson**[6,20,21,24,36]. A seleção, portanto, pode ser influenciada por fatores tais como o fato de os pacientes de hospitais terem maiores taxas de fatores de risco (por exemplo, fumarem mais) do que a população.

Berkson centrou sua discussão sobre o estabelecimento de uma associação entre a exposição a um fator causal suspeito e a presença da doença. Nas pesquisas baseadas em hospitais, tais associações são geralmente determinadas através de estudos caso-controle. O grupo de comparação deveria ser levantado em pacientes admitidos no hospital com uma doença a qual imagina-se não ter uma associação com o fator causal suspeito. No exemplo do estudo caso-controle para estudar a relação entre ocupação e carcinoma broncogênico, pacientes com fraturas acidentais poderiam ser tomados como controles. Suponha-se que as pessoas trabalhando em determinados ramos de atividade estejam mais sujeitas a acidentes graves e, portanto, de fraturas, e ainda, que estas mesmas atividades possam estar relacionadas a uma maior ocorrência de câncer do pulmão. Sendo tudo isto verdade, estará ocorrendo uma distorção no estudo em decorrência da fonte de seleção dos controles.

Para evitar o viés de seleção em estudos caso-controle, freqüentemente os pesquisadores usam dois ou mais grupos controle, um dos quais pode ser uma

amostra da comunidade. O problema é que a busca de controles na população pode ser bastante difícil, aumentando excessivamente os custos da investigação. No ambiente hospitalar, esta busca é bem mais simples. Uma forma de contornar a falácia de Berkson é rastrear controles em várias clínicas não apenas entre os pacientes internados, mas também aceitar no estudo pacientes em tratamento ambulatorial nos hospitais. O valor do procedimento de usar mais de uma fonte de controles está na detecção do viés, através da comparação das estimativas do efeito em diferentes grupos de controle. Se os efeitos não diferem, teoricamente, não há viés de seleção. Em havendo diferenças, indicam algum viés. Entretanto, duas estimativas do efeito com valores semelhantes podem apenas ser a expressão do mesmo grau de viés de seleção[21].

3.2.2.2 Vieses de informação

Viés de informação é uma distorção na estimativa do efeito, devido a erros de mensuração ou classificação, da doença sob estudo ou da exposição. Entre os fatores que podem dar origem a vieses de informação, podem ser relacionados: defeito na elaboração do questionário; procedimentos incorretos de entrevista; inadequados critérios diagnósticos, tanto para os casos como para os controles; ou dados incompletos, como por exemplo, a lembrança seletiva do entrevistado sobre a exposição estudada[20,21].

As variáveis temporais, como as exposições que podem induzir ao câncer, são bem mais complexas de mensurar do que determinadas condições de exposição que podem ser definidas através de respostas binárias, tipo sim/não[49]. Um exemplo de exposição dicotômica é o estado vacinal. Em uma investigação para avaliar a efetividade de determinada vacina, a resposta para a situação vacinal da criança

só poderá ser: vacinado, não vacinado, ou sem informação. No estudo da exposição ao tabagismo, onde é necessário, além da informação sim/não, estabelecer o tempo, a quantidade e o tipo de tabaco utilizado, a probabilidade da existência de vieses de informação é maior.

Nos estudos de caso-controle sobre o câncer ocupacional, o problema da informação está colocado no levantamento de dados sobre a exposição a carcinógenos no trabalho. Considerando-se que, desde a exposição até o aparecimento do câncer, existe um longo período de latência, é possível que, antes de desenvolver a patologia, o indivíduo tenha mudado de emprego e circulado por vários outros ramos de atividade e, dentro de determinada atividade, trabalhado em diferentes setores. Portanto, eis um primeiro obstáculo: há necessidade de reconstruir a história ocupacional do paciente, ou seja, é necessário reconstruir a sua própria história de vida. A elaboração criteriosa do questionário e entrevistadores treinados adequadamente são pontos importantes para superar este viés potencial. A análise deve ser construída de maneira a mensurar a contribuição de cada atividade desenvolvida pelo indivíduo para a causalidade da doença. Há problemas também com a recordação específica sobre a exposição a agentes cancerígenos, pois as pessoas em geral desconhecem os riscos da exposição a um determinado produto. Além disso, também as informações sobre outras variáveis a serem controladas na pesquisa podem ter problemas na coleta, gerando vieses de informação. Nos estudos de câncer ocupacional, grande parte dos casos, assim como os controles, é composta por uma população com faixa etária mais avançada e que pode ter sua memória já comprometida. Nas pessoas idosas há uma certa tendência à lembrança de fatos muito remotos (memória anterógrada) e também dos fatos bem recentes; entretanto, fica um vazio de memória, entre estes dois períodos. Esta particularidade tem potencial para gerar distorções na informação.

A solução dos viéses de informação, na fase de planejamento, depende da elaboração do questionário e da abordagem do pesquisador durante a entrevista. Na análise, é possível estabelecer cortes por faixa etária da população de estudo e trabalhar, por exemplo, apenas com aqueles pacientes abaixo dos setenta anos de idade[9].

3.2.2.3 Vieses de confusão

O conceito de confusão tem recebido considerável atenção na literatura epidemiológica[1,3,21,31,40,44]. Embora ainda persistam conflitos em relação à definição, pode-se conceituar o termo variável de confusão ou confundidora* como o efeito de uma variável extrínseca que contribui, completa ou parcialmente, para um aparente efeito da exposição em estudo sobre a doença observada, ou, então, para ocultar uma verdadeira associação. Então, uma aparente associação entre uma exposição e doença pode, na verdade, ser devida a outra variável. Ou, por outro lado, a aparente não associação em um estudo pode ser o resultado da falha em controlar o efeito de vários outros fatores[44].

Para uma variável ser confundidora deve estar associada à doença e também ao fator de risco sob estudo, porém, não pode ser conseqüência deste[44].

Um estudo de caso-controle que procure, por exemplo, relacionar câncer de bexiga e ocupação pode identificar no grupo de casos uma proporção maior de tabagistas do que no grupo controle. Sabe-se que o hábito de fumar tem

*O termo na língua inglesa é "confounder" ou "confounding variable" e também não há uma nomenclatura definida em português.

relação com o câncer de bexiga. Da mesma forma, é conhecida a relação entre tabagismo e determinados agentes presentes em ocupações específicas. Portanto, um aparente maior risco de câncer de bexiga entre trabalhadores de determinado ramo de atividade pode, de fato, ser devido ao consumo de cigarros. Para avaliar essa possibilidade, deve-se dividir os casos e controles entre fumantes e não fumantes e buscar a associação entre ocupação e câncer de bexiga separadamente em cada grupo. Outras variáveis como idade, sexo, história migratória, também poderiam estar contribuindo para confundir a associação encontrada.

A distribuição aleatória controla a confusão nos ensaios clínicos randomizados, pela prevenção de associações de variáveis extrínsecas e o fator de risco, através do controle da exposição[37]. O objetivo da aleatoriedade é fazer os grupos expostos e não expostos similares em todas as características, com exceção do fator de risco sob estudo. A metodologia para controlar as variáveis confundidoras nos estudos observacionais objetiva romper a associação entre a variável confundidora e o fator de risco. Duas abordagens gerais, nos estudos caso-controle, podem ser usadas para controlar as variáveis de confusão. A primeira considera no planejamento do estudo as variáveis de confusão e, então, seleciona os controles com o mesmo grau de confusão dos casos. Este emparelhamento é considerado posteriormente na análise. Esta técnica não é aceita sem contestações. **Rothman**[40] considera que o emparelhamento pode introduzir confusão onde não existia previamente. Geralmente o que se observa na bibliografia científica é o emparelhamento por algumas variáveis mais simples de operacionalizar no planejamento do estudo, como idade e sexo, e controlar as demais na análise. Na outra abordagem, é feita a coleta de informações sobre as variáveis de confusão e estes dados são considerados apenas na análise. As técnicas mais utilizadas na análise para o controle das variáveis confundidoras são a análise estratificada e a análise de regressão logística.

Serviço de Biblioteca e Documentação
FACUL DE S P
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Uma incógnita sempre permanece. Mesmo controlando todas as possíveis confundidoras conhecidas ou suspeitas, nada garante a não existência de outras tantas variáveis ocultas que possam estar distorcendo as mensurações encontradas em um estudo epidemiológico.

Referências Bibliográficas - CAPÍTULO 3

[1]AXELSON, O. Aspects on confounding in occupational health epidemiology (Letter). **Scand. J. Work Environ. Hlth, 4**: 98-102, 1978.

[2]BERKSON. J. Limitations and application of fourfold table analysis to hospital data. **Biometr. Bull., 2**: 47-53, 1946.

[3]BRESLOW, N.E. & DAY, N.E. **Statistical methods in cancer research: the analysis of case-control studies.** Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1980. (Scientific publications, N^{O} 32). V.1

[4]BUCK, C. Comment. **J. Chron. Dis., 32**: 14, 1979.

[5]COLE, P. The evolving case-control study. **J. Chron. Dis., 32**: 15-27, 1979.

[6]CONN, H.O.; SNYDER, N.; ATTERBURY, C.E. The Berkson bias in action. **Yale J. Biol. Med., 52**: 141-7, 1979.

[7]CORNFIELD, J. A method of estimating comparative rates from clinical data: apllications to cancer of the lung , breast, and cervix. **J. Nat. Cancer Inst., 11**: 1269-75, 1951.

[8]DOLL, R. & HILL, A.B. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report. **Brit. med. J., 2**: 739-48, 1950.

[9]DOLL, R. & PETO,R. **The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today.** New York, Oxford University Press, 1981.

[10]DOLL, R. Occupational cancer: a hazard for epidemiologists. **Int. J. Epidem., 14**: 22-31, 1985.

[11]DUBROW, R. & WEGMAN, D.H. Cancer and occupation in Massachussets: a death certificate study. **Amer. J. industr. Med., 6**: 207-30, 1984.

[12]FEINSTEIN, A.R. Clinical biostatistics: XX. The epidemiologic TROHOC, the ablative risk ratio and retrospective research. **Clin. Pharmacol. Ther., 14**: 291-307, 1973.

[13]FEINSTEIN, A.R. Methodologic problems and standards in case-control research. **J. Chron. Dis., 32**: 35-41, 1979.

[14]GREENLAND, S. & THOMAS, D. C. On the need for the rare disease assumption in case-control studies. **Amer. J. Epidem., 116**: 547-53, 1982.

[15]GREENLAND, S.; THOMAS, D. C.; MORGENSTERN, H. The rare-disease assumption revisited. A critique of "estimators of relative risk for case-control studies". **Amer. J. Epidem., 124**: 869-76, 1986.

[16]HALPERIN, W. et al. The cohort study. In: Karnovem, M. & Mikheev, M.I. **Epidemiology of occupational health**. Copenhagen, World Health Organization, 1986. (WHO Regional Publications, European Series N^0 20).

[17]HORWITZ, R.I. & FEINSTEIN, A.R. Methodologic standards and contradictory results in case-control research. **Amer. J. Med., 66**: 556-64, 1979.

[18]IBRAHIM, M.A. The case-control study: consensus and controversy. **J. Chron. Dis., 32**: 1-144, 1979.

[19]IBRAHIM, M.A. & SPITZER, W.O. The case-control study: the problem and the prospect. **J. Chron. Dis., 32**: 139-44, 1979.

[20]KELSEY, J.L.; THOMPSON, W.D.; EVANS, A.S. **Methods in observational epidemiology**. New York, Oxford University Press, 1986.

[21]KLEINBAUN, D.G.; KUPPER, L.L.; MORGENSTERN, H. **Epidemiologic research: principles and quantitative methods**. Belmont, Calif., Lifetime Learning Publ., 1982.

[22]LEVIN, M.L.; GOLDSTEIN, H.; GERHARDT, P.R. Cancer and tobacco smoking: preliminary report. **J. Amer. med. Ass., 143**: 336-8, 1950.

[23]LILIENFELD, A.M. & LILIENFELD, D.E. A century of case-control studies: progress?. **J. Chron. Dis., 32**: 5-13, 1979.

[24]LILIENFELD, A.M. & LILIENFELD, D.E. **Foundations of epidemiology**. 2nd ed. New York, Oxford University Press, 1980.

[25]LOGAN, W.P.D. **Cancer mortality by occupation and social class 1851-1971**. London, Her Majesty's Stationery Office, 1982. (IARC Scientific Publications N^0 36/Studies on Medical and Population Subjects N^0 44).

[26]LYNGE, E. & THYGESEN, L. Use of surveillance systems for occupational cancer: data from the Danish National System. **Int. J. Epidem., 17**: 493-500, 1988.

[27]MANTEL, N. & HAENSZEL, W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. **J. Nat. Cancer Inst., 22**: 719-48, 1959.

[28]MAYES, L.C.; HORWITZ, R.I.; FEINSTEIN, A.R. A collection of 56 topics with contradictory results in case-control research. **Int. J. Epidem., 17**: 680-5, 1988.

[29]MENENDEZ, E. El modelo medico e la salud de los trabajadores. In: Basaglia, F. et al. **La salud de los trabajadores: aportes para una politica de la salud.** Mexico, Nueva Imagen, 1980.

[30]MIETTINEN. O.S. Estimability and estimation in case-referent studies. **Amer. J. Epidem., 103**: 225-35, 1976.

[31]MIETTINEN, O.S. & COOK, E.F. Confounding: essence and detection. **Amer. J. Epidem., 114**: 593-603, 1981.

[32]MONSON, R.R. **Occupational epidemiology**. Boca Raton, Fla, CRS Press, 1982.

[33]MORRIS, J.N. **Uses of epidemiology.** London, Churchill Livingstone, 1975.

[34]OLIVEIRA, F. de O flanco aberto. **São Paulo Perspect., 2**: 10-2, 1988.

[35]PIANTODOSI, S.; BYAR, D.P.; GREEN, S.B. The ecological fallacy. **Amer. J. Epidem., 127**: 893-904, 1988.

[36]ROBERTS, R.S. et al. An empirical demonstration of Berkson bias. **J. Chron. Dis., 31**: 119-28, 1978.

[37]RODRIGUES, L.C. A case-control study of measles vaccine efficacy. London, 1986. (Ph.D. thesis - London School of Hygiene and Tropical Medicine of University of London).

[38]RODRIGUES, L. & KIRKWOOD, B.R. Case-control designs in the study of common diseases: updates on the demise of the rare disease assuption and the choice of sampling scheme for controls. **Int. J. Epidem., 19**: 205-13, 1990.

[39]ROSEN, G. **Da polícia médica à medicina social.** Rio de Janeiro, Graal, 1980.

[40]ROTHMAN, K.J. **Modern epidemiology.** Boston, Little Brown, 1986.

[41]RUMEL, D. Raízes de mortalidade frente ao efeito desigualdade em estudos de mortalidade associada a categorias ocupacionais e níveis sociais. **Rev. Saúde públ.**, S.Paulo, **22**: 335-40, 1988.

[42]SACKETT, D.L. Bias in analytic research. **J.Chron. Dis., 32**: 51-63, 1979.

[43]SARTWELL, P.E. Comment. **J. Chron. Dis., 32**: 42-4, 1979.

[44]SCHLESSELMAN, J.J. **Case-control studies. Design, conduct, analysis.** New York, Oxford University Press, 1982.

[45]SIEMIATYCKI, J. An epidemiological approach to discovering occupational carcinogens by obtaining better information on occupational exposures. In: Harrigton, M.J. **Recents advances in occupational health.** New York, Churchill Livingstone, 1984. V.2, p. 143-57.

[46]SIMONATO, L. & SARACCI, R. Cancer, occupational. In: **Encyclopedia of Occupational Health and Safety.** 3rd ed. rev., Geneva, International Labour Office, 1983. p. 369-75.

[47]SMITH, P. G.; RODRIGUES, L.C.; FINE, P. E. M. Assessment of the protective efficacy of vaccines against common diseases using case-control and cohort studies. **Int. J. Epidem., 13**: 87-93, 1984.

[48]SMITH, P.G. Case-control studies of the efficacy of BCG vaccine in children. **Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis., 62**: 70-7, 1987.

[49]THOMAS, D.C. Models for exposure-time-response relationships with applications to cancer epidemiology. **Amer. Rev. Public Hlth, 9**: 451-82, 1986.

[50]WELLS, C.K. & FEINSTEIN, A.R. Detection bias in the diagnostic pursuit of lung cancer. **Amer. J. Epidem., 128**: 1016-26, 1988.

[51]WÜNSCH F°, V. Os estudos de caso-controle na avaliação da eficácia de vacinas: a eficácia da vacina BCG. São Paulo, 1985. (Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina da USP).

[52]WYNDER, E.L. & GRAHAN, E.A. Tobacco smoking as a possible etiological factor in bronchiogenic carcinoma. **J. Amer. med. Ass., 143**: 329-36, 1950.

PARTE II

RISCOS OCUPACIONAIS E CÂNCER DE PULMÃO: UM ESTUDO CASO-CONTROLE

CAPÍTULO 4

MATERIAL E MÉTODO

"Epidemiology is the science dealing with the environmental causes of diseases of humans as inferred from observations of human beings."

Philip Cole

The evolving case-control study

MATERIAL E MÉTODO

Os dados aqui utilizados representam parte de um conjunto maior, cuja pesquisa foi mantida em campo durante todo o ano de 1991. O objetivo do estudo é mensurar e avaliar a associação entre riscos ocupacionais e câncer de pulmão para a população da Região Metropolitana de São Paulo (RMSP). A população de estudo consiste daquela internada nos hospitais selecionados e residente na área do estudo.

A exploração epidemiológica dos riscos ocupacionais que induzem ao câncer requer a justaposição de basicamente dois grupos de dados: informação sobre a doença ou morte entre trabalhadores e informação sobre sua atividade, locais nos quais trabalhou e condições de trabalho. Um terceiro grupo de dados que aumenta a validade das inferências obtidas daquela justaposição é o dos fatores de risco não ocupacionais, os quais podem confundir a relação entre ocupação e doença.

Quanto mais detalhadas e válidas as informações, maiores as possibilidades de encontrar resultados verdadeiros sobre a associação que se estuda[21].

4.1. HIPÓTESE DE TRABALHO E ESTRUTURA DA PESQUISA

A hipótese de trabalho desta pesquisa é a de que a probabilidade da ocorrência de câncer de pulmão é maior entre as pessoas que desenvolvem atividades na indústria do que entre aquelas envolvidas em trabalhos não industriais.

A abordagem epidemiológica utilizada nesta pesquisa é a de um estudo caso-controle baseado em populações hospitalares. O estudo foi realizado com a população internada em 14 hospitais da Região Metropolitana de São Paulo. Os hospitais selecionados para o estudo concentram, na região, o atendimento aos doentes com neoplasia pulmonar.

4.2. ÁREA DO ESTUDO: A REGIÃO METROPOLITANA DE SÃO PAULO.

A Região Metropolitana de São Paulo (RMSP) compreende 37 municípios em uma área de 7.951 km^2. Projeções realizadas pela Fundação SEADE[7], a partir dos dados do censo de 1980, estimavam a população da RMSP para 1990 em 17.448.284 habitantes, o que corresponderia a 52,4% daquela do Estado de São Paulo e cerca de 10% da população brasileira*.

*Dados preliminares do Censo de 1991, divulgados na imprensa no início deste ano de 1992, não têm confirmado estas estimativas e situam a população da RMSP em torno dos 15.000.000 de habitantes e a do Município de São Paulo em torno dos 9.500.000 de habitantes. Folha de São Paulo 24 de janeiro de 1992.

O nível de urbanização desta região é de 96,8%, com algumas poucas áreas rurais ainda podendo ser observadas na periferia. Uma ampla variação de padrões de vida prevalece na área de estudo.

Desde o início do processo de industrialização nas últimas décadas do século passado, a cidade de São Paulo tem observado expansão e transformação contínuas do seu parque industrial. A expansão industrial extrapolou os limites da cidade, englobando municípios limítrofes. As características do início da industrialização, fundamentada em bens de consumo, modificaram gradativamente assumindo um perfil em que a produção de bens de capital passou a ser o destaque.

No final do século XIX a indústria produzia bens de consumo destinados aos assalariados de baixa renda. Os setores têxtil, do vestuário e de gêneros alimentícios foram os que mais cresceram no período final do século passado e nos primeiros trinta anos deste século. A partir das décadas de 1930/40 as indústrias de bens de capital começaram a representar a força da economia industrial da região, ampliando-se a produção de máquinas e equipamentos[3,17].

Quando se observam tabelas dos valores da arrecadação do imposto de circulação de mercadorias (ICM) por setores de atividades, do número de estabelecimentos industriais e do pessoal ocupado na indústria, têm-se nítida visão da diversidade atual da produção industrial na RMSP, com amplos setores dos ramos metalúrgico e mecânico, químico, papel e papelão, produtos têxteis e do vestuário, plásticos e borracha e produtos alimentícios. As indústrias de transformação dos setores metalúrgico/mecânico, material de transporte e de material elétrico são os carros-chefe deste parque industrial[9]. Os trabalhadores metalúrgicos constituem a principal categoria profissional de trabalhadores urbanos na RMSP, correspondendo a uma parcela igual a 15% do total de trabalhadores ocupados[5].

Por ser o maior núcleo urbano do país, a RMSP constitui-se em forte pólo de atração populacional dentro do processo brasileiro de migração das áreas rurais para as regiões urbano-industriais. A taxa geométrica estimada de crescimento anual da população para o período de 1980/1990 foi de 3,2%*, o que representa uma redução do crescimento em relação ao decênio anterior, quando essa taxa foi de 4,5%. Tal fato, entre outros fatores, sofreu a influência da política de descentralização colocada em prática durante a última década, que estimulou o desenvolvimento de outros pólos industriais no interior do estado.

A população economicamente ativa (PEA) na RMSP correspondia, em 1990, a 46% da população total da região. De forma geral, o cálculo da PEA considera a conjugação de dois elementos básicos: (a) taxas pretéritas e presente de crescimento da população total e (b) variação da taxa de participação, isto é, da proporção de pessoas de 10 ou mais anos que trabalham ou procuram emprego[4]. Cerca de 30% da PEA estão alocados em atividades industriais. Ver tabelas 4.1 e 4.2.

A estrutura do modelo de assistência à saúde, nesta região, é precária. Falhas são identificadas na instalação da rede física, no aporte de recursos humanos, na utilização da tecnologia necessária e na hierarquização de assistência no sistema. A rede hospitalar na RMSP, embora deficiente, é numerosa, com 229 estabelecimentos hospitalares registrados, em 1988[8]. Grandes diferenças caracterizam estes hospitais no que diz respeito às características institucionais, capacidade de leitos, especialidades cobertas e tecnologia utilizada.

*Esta taxa também não foi confirmada pelos dados preliminares do Censo de 1991, que revelou uma taxa de crescimento anual da população na RMSP de 1,73%. Folha de São Paulo 24 de janeiro de 1992.

TABELA 4.1 - População economicamente ativa (PEA) na Região Metropolitana de São Paulo, subdividida em parcelas empregadas e desempregadas, em milhares e porcentagens, em três diferentes meses no período de 1990 e 1991[1].

PEA	JAN/90		JUL/90		JAN/91	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Empregados	7.491	93,1	7.403	88,1	7.460	90,1
Desempregados	555	6,9	1.000	11,9	820	9,9
TOTAL	8.046	100,0	8.403	100,0	8.280	100,0

[1]Dados da Fundação SEADE

TABELA 4.2 - Parcela empregada da população economicamente ativa (PEA) na Região Metropolitana de São Paulo, distribuída segundo a atividade, em milhares e porcentagens, em três diferentes meses no período de 1990 e 1991[1].

ATIVIDADE	JAN/90		JUL/90		JAN/91	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Indústria de transformação	2.480	33,1	2.295	31,0	2.216	29,7
Comércio	1.154	15,4	1.192	16,1	1.231	16,5
Serviços	3.049	40,7	3.139	42,4	3.268	43,8
Outras atividades (construção civil, serviços domésticos, etc)	808	10,8	777	10,5	745	10,0
TOTAL	7.491	100,0	7.403	100,0	7.460	100,0

[1]Dados da Fundação SEADE

4.3 O DELINEAMENTO ORIGINAL DA PESQUISA

No protocolo original da pesquisa, a logística do estudo estava construída na busca retrospectiva dos casos. Os casos - pacientes internados por neoplasia pulmonar em determinado período de tempo no passado - teriam seus prontuários

levantados. Várias informações sobre o paciente e sua doença seriam colhidas do prontuário, através de um questionário elaborado com o objetivo de ter estes dados uniformizados para todos os pacientes. Para complementar os dados de prontuário, particularmente os referentes à experiência de trabalho, propunha-se uma entrevista com o paciente, ou familiar próximo, no domicílio, utilizando-se um segundo tipo de questionário. Os controles seriam selecionados na comunidade, entre pessoas residentes na vizinhança do caso.

Esta proposta retrospectiva de levantamento de casos e controles hospitalares foi reformulada após a realização do estudo piloto.

4.4 O ESTUDO PILOTO

Em março de 1990, foi iniciado o trabalho de campo desta pesquisa ao ser colocado em prática, no Complexo Hospitalar do Mandaqui (CHM), o estudo piloto. Seguindo o planejamento elaborado e detalhado no protocolo original, estruturou-se uma busca retrospectiva para a seleção dos casos neste hospital.

A detecção inicial dos casos foi realizada através do Boletim de Coleta de Dados Hospitalares (mais conhecido por CAH-106 por ser um modelo utilizado pela antiga Coordenadoria de Assistência Hospitalar, hoje extinta), arquivadas no SUDS-Regional-6 (Mandaqui). Neste boletim há várias informações sobre o paciente, como, por exemplo, sexo e idade, e sobre a doença que gerou a internação, com dados do diagnóstico principal, diagnóstico secundário e procedimento realizado. Foram identificados, então, todos os pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão internados no Complexo Hospitalar do Mandaqui no período compreendido entre 1° de janeiro de 1988 e 31 de dezembro de 1989.

Com os dados, obtidos pela CAH-106, o levantamento dos prontuários foi feito no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do CHM. Foram selecionados e revisados 62 prontuários de pacientes com suspeita de câncer de pulmão. Em apenas dez pacientes (16,1%) o diagnóstico de câncer primário de pulmão pôde ser definido através do laudo histológico ou citológico. A falta de informações sobre estes exames nos prontuários dos demais pacientes impediu, neste momento do estudo piloto, de aceitá-los como **casos** para o estudo. Os dez casos selecionados foram visitados no domicílio por uma profissional especialmente treinada para a aplicação do questionário. Constatou-se, então, que todos os pacientes selecionados haviam falecido e foi necessário realizar as entrevistas com parentes próximos.

O estudo piloto permitiu concluir sobre:

(a) a inadequação desta estratégia de busca de casos pois, como se trata de doença grave e com baixa expectativa de vida após o diagnóstico, poucos seriam os pacientes entrevistados pessoalmente. As informações obtidas com parentes, embora avancem em relação àquelas contidas nos prontuários, poderiam introduzir vieses de informação importantes. Pressupõe-se que a história ocupacional possa ser melhor lembrada pelo próprio indivíduo que a viveu;

(b) a excessiva perda de casos, decorrência da falta de informações geradas pelos prontuários. A tarefa de buscar definir o diagnóstico poderia ser difícil e infrutífera devido ao tempo decorrido entre a internação e a identificação do paciente para o estudo;

(c) as dificuldades operacionais envolvidas no rastreamento dos casos nos domicílios e dos controles de vizinhança, aumentando excessivamente os custos do projeto;

(d) a maior dificuldade de trabalhar com dois questionários com dados muitas vezes replicados do mesmo paciente.

As conclusões do piloto reforçaram as vantagens de utilizar casos incidentes. Este componente da estrutura dos estudos caso-controle é uma discussão aprofundada por **Cole**[2], que considera mais adequado o uso de casos incidentes. Inicialmente pensou-se em usar casos prevalentes com o objetivo de tentar incluir o maior número possível de hospitais no estudo. Esta dificuldade se apresentou mais à frente, com a mudança na condução do trabalho de campo, pois alguns hospitais recusaram-se a participar da pesquisa. De qualquer forma, o piloto indicava a necessidade de mudanças.

4.5 REDEFINIÇÃO DO DELINEAMENTO DA PESQUISA

A experiência obtida com o estudo piloto colocou como alternativa trabalhar com os casos incidentes. A busca tornar-se-ia ativa e os pacientes seriam, com maior probabilidade, entrevistados pessoalmente. Os **casos** seriam pacientes com o diagnóstico ou suspeitos de carcinoma broncogênico. A perda seria minimizada, pois caminhar-se-ia praticamente junto com o processo da definição diagnóstica e a memória do médico clínico, se a ela fosse necessário recorrer, estaria mais viva sobre a situação de determinado paciente.

Com a mudança realizada para o levantamento dos casos, o trabalho concentrou-se nas enfermarias e ambulatórios dos hospitais. Por facilidade operacional, a busca de controles de vizinhança foi abandonada e estruturou-se um rastreamento de controles hospitalares.

Finalmente, foi definido um questionário único aplicado tanto para os casos como para os controles.

4.6 DEFINIÇÃO DOS LOCAIS DE ESTUDO

Simultaneamente ao piloto realizado no Complexo Hospitalar do Mandaqui, outro trabalho foi realizado no Centro de Informações da Saúde (CIS) para identificar os principais centros de atendimento aos pacientes com neoplasia pulmonar na Região Metropolitana de São Paulo. Todas as CAH-106 do ano de 1989 referentes aos SUDS-Regionais da RMSP foram separadas. Deste conjunto, foram levantados todos os diagnósticos de câncer do pulmão relacionados nas CAH-106 de cada hospital, relativos aos meses de fevereiro, maio, agosto e novembro daquele ano. O hospital que apresentasse um total, nos meses amostrados, de dez ou mais casos de pacientes internados com neoplasia pulmonar, o que caracterizava um atendimento médio de trinta casos anuais com a patologia em estudo, era selecionado. Quarenta hospitais da região preencheram esse critério inicial. Cabe aqui um pequeno comentário sobre as informações do CAH-106. Os registros no CAH-106 referem-se aos casos suspeitos, portanto, muitas vezes sem conclusão diagnóstica de neoplasia pulmonar. Outro aspecto ainda, é o fato de um mesmo paciente poder ser notificado vários meses, dependendo do número de reinternações. De qualquer forma, tendo clareza destas limitações, as informações

ali contidas indicavam tendências de internação de pacientes com a patologia em estudo e permitiram definir os hospitais a serem visitados.

Os hospitais selecionados foram visitados e contatados os diretores clínicos e administrativos. Esta etapa permitiu reconstruir a trajetória dos pacientes com neoplasia pulmonar no sistema de saúde na região, particularmente daqueles pacientes previdenciários que dependem do sistema de saúde estatal. Pode-se dividir os hospitais que atendem os casos de câncer em três grandes grupos: primeiro, aqueles que fazem o diagnóstico e administram o tratamento inicial; outro grupo compõe-se daqueles que aplicam o tratamento recomendado pelos primeiros, particularmente radioterapia; e, finalmente, os hospitais de retaguarda, para os quais são encaminhados pacientes em estado terminal e, em geral, despossuídos de estrutura familiar para o adequado suporte financeiro e psicológico. Portanto, um mesmo paciente pode circular por dois, três ou mais hospitais, desde o diagnóstico até a cura ou o óbito.

Seguindo-se critérios de concentração de casos e facilidades operacionais, foram selecionadas quinze instituições: Hospital A.C.Camargo, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Hospital São Paulo, Hospital Heliópolis, Instituto de Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho, Instituto Clemente Ferreira, Hospital Ipiranga, Complexo Hospitalar do Mandaqui, Sanatorinhos - Ação Comunitária de Saúde, Hospital e Maternidade Santana, Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira (IAMSPE), Hospital do Servidor Público Municipal, Hospital Santa Marcelina, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e Hospital Umberto Primo. Posteriormente, duas destas instituições deixaram de fazer parte do estudo, Instituto Clemente Ferreira e Hospital Umberto Primo. O Instituto Clemente Ferreira pelo fato de todos os pacientes com diagnóstico, ou suspeita diagnóstica, serem sistematicamente

encaminhados para o Instituto de Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho. O Hospital Umberto Primo, pelo pequeno número de casos constatados na prática e dificuldades operacionais.

Quatro hospitais, Albert Einstein, Gastroclínica, Oswaldo Cruz e Sírio-Libanês, que concentram o atendimento médico a parcelas da população de melhor nível sócio-econômico na região estudada, não aceitaram participar do estudo.

4.7 QUESTIONÁRIO

O questionário para o levantamento das informações das variáveis do estudo de casos e controles sofreu sucessivas modificações. O estudo piloto realizado no Complexo Hospitalar do Mandaqui e a conseqüente alteração no desenho do estudo proporcionaram a primeira grande mudança do questionário. Outras entrevistas-piloto foram realizadas com pacientes internados nos hospitais A.C.Camargo, Heliópolis, Santana e Instituto de Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho, que forneceram os subsídios para as alterações subseqüentes. As entrevistas-piloto nestes hospitais permitiram, também, explorar estes locais de trabalho e foram importantes para estabelecer a rotina das entrevistas nos diversos hospitais.

A forma final do questionário consta do anexo 1. O questionário pré-codificado compõe-se de 93 itens e sua aplicação exigia um tempo médio de 30 minutos de um entrevistador treinado. Os limites na variação da aplicação do questionário situaram-se entre 15 a 60 minutos, dependendo de fatores como, por exemplo, o número de empregos que a pessoa teve durante a vida, se era ou não tabagista e, particularmente, das condições clínicas do paciente. O questionário

divide-se em dez blocos e incluiu questões sobre identificação do paciente e resultado da entrevista (bloco 1); história migratória do paciente (bloco 2); tratamento e internações hospitalares anteriores à doença atual (bloco 3); antecedentes patológicos familiares, especificamente informações sobre ocorrência de câncer na família (bloco 4); história de tabagismo do paciente, com informações sobre o tipo de tabagismo, tempo e quantidade (bloco 5); história de tabagismo passivo na moradia durante a infância (bloco 6); história de tabagismo passivo na moradia durante a vida adulta (bloco 7); história ocupacional, com a caracterização da atividade principal do paciente (bloco 8); história ocupacional, com detalhes sobre cada local onde trabalhou por mais de seis meses, tabagismo passivo no local de trabalho e doenças que o afastaram do trabalho (bloco 9). Para cada local de trabalho o entrevistador abria um novo conjunto do bloco 9. Finalmente, foram obtidas informações sobre as condições sócio-econômicas do paciente (bloco 10).

Além do questionário aplicado junto ao paciente, dois apêndices faziam parte do questionário: uma parte para os dados referentes à investigação diagnóstica dos casos e controles e a outra para a conclusão diagnóstica (anexo 1).

4.8 ENTREVISTADORES E LOGÍSTICA

Após a definição da forma final do questionário e dos hospitais que participariam do estudo, o trabalho de campo foi retomado em 02 de julho de 1990 com o levantamento e entrevistas dos casos. A busca dos controles para emparelhamento com os casos foi iniciada cerca de um mês após. A busca de casos para este estudo encerrou-se em 31 de dezembro de 1990 e dos controles em 31 de janeiro de 1991.

A equipe de entrevistadores foi composta por sete profissionais: cinco assistentes sociais e dois psicólogos, que foram treinados durante oito horas para o adequado preenchimento do questionário e abordagem do paciente para entrevista no ambiente hospitalar. No treinamento foram feitas simulações de diferentes situações de pacientes, elaboradas a partir da experiência dos pré-testes. Cada entrevistador trabalhava com o seu manual, elaborado para esclarecer possíveis dúvidas acerca das questões (anexos 2 e 3).

Durante todo o período do trabalho de campo, os entrevistadores foram auxiliados por uma supervisora que, tendo participado dos estudos-piloto, estava apta a resolver prontamente dificuldades que surgissem. Outra supervisora revisava, com o entrevistador, o preenchimento de cada questionário. Cada entrevistador ficou responsável, em média, por dois hospitais, onde entrevistavam tanto casos como controles. Embora tenha-se tentado manter os entrevistadores **cegos** sobre o fato de estarem entrevistando casos ou controles, este objetivo não foi atingido. Para evitar vieses de informação, os entrevistadores não foram informados sobre os objetivos e a hipótese principal a ser avaliada pelo trabalho. No primeiro mês de trabalho de campo foram realizadas reuniões semanais. Esta frequência se fazia necessária para ajustar e homogeneizar, ao máximo possível, o preenchimento do questionário. Posteriormente reduziu-se a frequência das reuniões para cada quinze dias e finalmente estabeleceram-se reuniões mensais de toda a equipe. A rotatividade da equipe de entrevistadores foi pequena. Outros três entrevistadores foram treinados e passaram a integrar a equipe em diferentes momentos, preenchendo os lugares deixados por entrevistadores da equipe original.

Cerca de 5% dos pacientes foram reentrevistados por entrevistador diferente do que havia realizado a entrevista original.

4.9 SELEÇÃO DOS CASOS

O carcinoma broncogênico é uma doença grave, que exige assistência médica especializada para a definição do diagnóstico e da terapêutica. Admite-se, portanto, que a maioria dos pacientes com sintomas desta patologia deve, em alguma fase do processo da doença, sofrer uma ou mais internações. Provavelmente, são poucos os casos nos quais os doentes sintomáticos deixam de receber algum tipo de atenção médica específica, escapando a um sistema de registro.

Os casos que formam este estudo foram identificados nos hospitais selecionados da RMSP, no período compreendido entre 1^0 de julho a 31 de dezembro de 1990. Todos os pacientes com diagnóstico ou suspeita diagnóstica de neoplasia pulmonar atendidos nestes serviços eram pacientes potenciais a serem entrevistados. Os pacientes que informaram terem vindo para São Paulo apenas para diagnóstico e/ou tratamento não foram entrevistados. De forma a reduzir o viés de migração, os participantes do estudo deveriam residir na RMSP por no mínimo seis meses antes da data da entrevista. A logística do trabalho de campo foi estruturada para entrevistar todos os pacientes que preenchessem os critérios definidos e, considerando-se o rigor da busca ativa dos casos suspeitos, supõe-se que foram poucas as perdas. Nas situações em que o paciente havia falecido antes de ter sido entrevistado buscou-se entrevistar um parente próximo através de uma visita domiciliar.

Embora fossem entrevistados pacientes com suspeita da doença, a definição diagnóstica fazia-se posteriormente através de consulta ao prontuário do paciente. A detecção diagnóstica (ver anexo 1) iniciava-se cerca de dois meses após a entrevista do caso. Este trabalho foi feito pela supervisora de campo, especialmente treinada para este objetivo. Na maioria dos casos houve necessidade de retorno

aos prontuários várias vezes até que exames conclusivos, particularmente a biópsia tissular ou a citologia oncótica, estivessem disponíveis. Posteriormente, estes dados eram revisados por um médico que fazia a conclusão diagnóstica (ver anexo 1). No tópico 4.13.2 discute-se em pormenores a questão referente à definição de caso. Para fins práticos, neste estudo, define-se **caso** como um paciente, do sexo masculino ou feminino, internado ou em acompanhamento ambulatorial nos hospitais selecionados, com diagnóstico de neoplasia primária de pulmão, confirmado através de minucioso exame do prontuário médico do paciente. Os pacientes sobre os quais permaneceram dúvidas sobre o diagnóstico foram afastados do estudo. Os pacientes que não tiveram confirmada a suspeita de carcinoma broncogênico e sim outro diagnóstico clínico que não câncer, foram reclassificados como controles.

4.10 SELEÇÃO DOS CONTROLES

A adequada seleção dos controles constitui particular dificuldade para o planejamento de um estudo caso-controle, devido ao grande potencial que uma escolha inapropriada tem para gerar vieses[19]. O grupo controle é usado para comparar a história de exposição nos casos com aquela em indivíduos livres da doença em estudo. Os pacientes controles, tornando-se doentes com a patologia estudada, devem ser detectados pelo estudo como casos.

Com o propósito de atingir, pelo menos, a razão de 1:1 entre casos e controles, para cada caso buscou-se entrevistar três controles, emparelhados por hospital, idade (diferença máxima de três anos) e sexo. Os controles foram escolhidos entre pacientes internados ou em tratamento ambulatorial, por qualquer outra doença que não câncer, nos mesmos hospitais onde foram detectados os casos. Os controles foram, preferencialmente, procurados dentro do mesmo hospital ao

qual o caso estava referido, entretanto, como alguns hospitais entre os selecionados atendem apenas pacientes com câncer, foi necessário encontrar alternativas para a busca de controles, porém, sempre dentro das instituições que fazem parte do estudo. Então, os pacientes do Hospital A.C.Camargo tiveram controles levantados no Complexo Hospitalar do Mandaqui, uma vez que se observou uma conexão entre os dois hospitais, pois muitos casos de câncer de pulmão diagnosticados no CHM são encaminhados ao A.C.Camargo para tratamento e algumas vezes até para esclarecimento diagnóstico. Os casos do Instituto de Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho foram emparelhados com controles da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, pois ficam dentro da mesma área física e é provável que pacientes com as condições sócio-econômicas similares formem a clientela de ambas as instituições. Para os pacientes com neoplasia pulmonar em tratamento no Hospital e Maternidade Santana, os controles foram cedidos pelo CHM, pela proximidade física dos dois hospitais e por pertencerem ao mesmo SUDS-Regional. Os casos dos hospitais do Servidor Público Estadual e do Servidor Público Municipal tiveram seus controles escolhidos indistintamente entre os pacientes sem câncer dos dois hospitais, pois supõe-se que exista similaridade de experiência de trabalho, estilo de vida e condições sócio-econômicas entre as populações atendidas pelos dois hospitais.

Nos diferentes ambientes hospitalares, os controles foram selecionados tanto em enfermarias como em ambulatórios de diversas clínicas, seguindo um critério de facilidade operacional e que permitisse obter controles com patologias variadas. Também os controles tinham o diagnóstico definido posteriormente através da análise dos prontuários hospitalares. As conclusões diagnósticas foram revisadas por um médico. Pacientes entrevistados como controles e que tiveram posteriormente diagnóstico definitivo firmado como neoplasia pulmonar foram reclassificados como casos.

Assim como os casos, não foram aceitos pacientes que residiam na RMSP há menos de seis meses. Além deste, dois outros fatores foram motivo para exclusão de controles: (a) referência pelo paciente ou anotação no prontuário, em qualquer tempo, de neoplasia, benigna ou maligna, em qualquer órgão e (b) pacientes em tratamento por doenças relacionadas ao trabalho. Estes fatores de exclusão objetivavam evitar vieses de seleção que pudessem introduzir distorções nos resultados do estudo.

4.11 CODIFICAÇÃO E DIGITAÇÃO

Todos os questionários considerados adequadamente preenchidos e com o diagnóstico definido foram codificados por dois profissionais especialmente treinados para esta função, seguindo as orientações estabelecidas no manual de codificação (ver anexo 4). Dez por cento de todos os questionários codificados foram revisados para avaliar possíveis inconsistências na codificação. Após a codificação, cada questionário foi digitado duplamente, por diferentes digitadores e, posteriormente, as digitações foram comparadas para detectar possíveis erros. A estrutura do banco de dados foi feita no programa D-Base III-Plus.

4.12 TAMANHO DA AMOSTRA

As estimativas do tamanho da amostra são geralmente calculadas para estabelecer a amostragem necessária para rejeitar a hipótese nula (caso ela seja falsa). Para estabelecer a amostra é necessário definir o poder, o nível de significância, o risco relativo e a taxa de exposição.

Basicamente, uma resposta à questão de quantos casos devem ser selecionados, para um estudo caso-controle, depende da especificação de quatro valores[19]: (a) a freqüência relativa da exposição entre os controles na população alvo; (b) um risco relativo hipotético associado à exposição que deve ter suficiente importância em termos de saúde pública para justificar sua detecção; (c) o nível de significância desejado; e (d) o poder estatístico do teste desejado para o estudo.

A taxa de exposição, entre os controles, deve ser estimada a partir dos dados levantados anteriormente, de forma a determinar o tamanho da amostra. Como a hipótese desta investigação é de que as atividades ligadas à indústria induzem à maior probabilidade de neoplasia pulmonar do que atividades não industriais, a taxa de exposição, neste caso, refere-se à atividade industrial. Na RMSP, em janeiro de 1990, 8.046.000 pessoas compunham a PEA, destas, 2.480.000 estavam envolvidas com atividades industriais nos seus diversos ramos, portanto, cerca de 33%. Esta porcentagem não se manteve constante no período histórico que o estudo abrange (ver tabelas 4.1 e 4.2) e, provavelmente, deve ter variado de forma ainda mais intensa em períodos anteriores deste século, quando as pessoas participantes do estudo estiveram efetivamente expostas. De qualquer forma, considerando-se a vocação industrial da RMSP, não devem ter ocorrido momentos históricos após a terceira década deste século nos quais a força de trabalho alocada em atividades industriais representasse menos de 20% da PEA. Assim sendo, neste estudo assumiu-se para fins de cálculo da amostra a proporção de exposição entre os controles em níveis oscilando entre 20% e 30%.

Os valores do risco relativo, do nível de significância e do poder do teste são estabelecidas a partir de julgamento individual do pesquisador, baseado na análise das informações disponíveis na literatura.

Assumindo-se um nível de significância de 5%, poder de 90% e a relação de um controle para cada caso, observam-se na tabela 4.3 os tamanhos de amostras necessários para diferentes estimativas do risco relativo (RR) e diferentes taxas de exposição entre os controles (20% e 30%). A fórmula utilizada para o cálculo da amostra, baseada em **Schelesselman**[19], encontra-se no anexo 5.

Este estudo é composto por mais de trezentos casos, portanto pode-se concluir, observando-se os dados da tabela 4.3, que será possível identificar riscos para a neoplasia pulmonar decorrentes do trabalho industrial para riscos relativos em torno de 1,8, com um poder de 90% e nível de significância de 5%.

Deve ficar destacado, entretanto, que o cálculo do tamanho da amostra de um estudo caso-controle serve para orientar o planejamento e não como condição absoluta, fato já discutido no capítulo 3.

4.13 ESTRATÉGIA DE ANÁLISE

A análise dos estudos caso-controle objetiva uma estimativa válida, e razoavelmente precisa, da intensidade da relação causa-efeito admitida por hipótese. Durante a análise, deve ser feito um cuidadoso controle das variáveis de confusão e dos possíveis vieses. Interações entre o fator de risco e outras variáveis podem ser exploradas.

TABELA 4.3 - Amostras necessárias de casos e controles para diferentes valores do risco relativo (RR) de um estudo caso-controle fixando-se o nível de significância em 5% (bi-caudal), poder do teste em 90%, relação de 1:1 entre casos e controles e taxas de exposição entre os controles (po) de 20% e 30%[1].

RR	Número de casos e controles	
	po=20%	po=30%
1,5	714	568
1,6	523	419
1,7	405	326
1,8	326	264
2	229	188
3	85	73
4	51	45

[1]Cálculos baseados em Schelesselman[19].

Um processo de análise pressupõe, inicialmente, uma descrição dos dados. Esta etapa proporciona uma intimidade do pesquisador com os dados, assegurando elementos fundamentais para a fase seguinte, de identificar a associação dos eventos que estuda. Para caracterização da população amostrada, casos e controles foram distribuídos por hospital de origem, data da entrevista, sexo, faixa etária, estrato sócio-econômico, tempo de moradia na RMSP, história migratória, história de tabagismo, história ocupacional e número de empregos durante a vida.

A exploração inicial dos dados foi feita através de uma análise univariada, observando-se a associação das variáveis trabalho, tabagismo, tabagismo passivo, outros cânceres na família, história migratória e estrato sócio-econômico, com a neoplasia pulmonar.

Posteriormente, as variáveis que mostraram associação importante com a neoplasia pulmonar foram estudadas para avaliar a tendência dose-resposta. Frente a diferentes níveis de exposição, calcula-se o risco associado com cada nível e compara-se com o grupo não exposto. O risco relativo associado a cada nível de exposição é estimado pelo **odds ratio** entre os achados de cada nível e o nível dos não expostos (nível de referência). Cada **odds ratio** é acompanhado por um intervalo de confiança de 95%, calculado de acordo com o método de **Cornfield**[15]. Quando o intervalo de confiança exclui o valor da unidade, o **odds ratio** é estatisticamente significante ao nível de $p < 0,05$.

4.13.1 Controle das variáveis de confusão

As variáveis de confusão devem ser consideradas na etapa de planejamento do estudo. O seu controle é incorporado no desenho pelo emparelhamento e

análise apropriada ou pelo levantamento adequado de informações para posterior controle na análise.

Neste estudo, as potenciais variáveis de confusão que podem interferir na relação principal que se investiga, riscos ocupacionais e câncer de pulmão, são: sexo, idade, hospital de origem, condições sócio-econômicas, tabagismo, tabagismo passivo, história migratória e a ocorrência de outros cânceres na família. Optou-se por emparelhar sexo, faixa etária e hospital de origem e obter informações detalhadas sobre as demais variáveis para tratamento na análise.

As variáveis que mostraram associação mais intensa com a ocorrência de neoplasia pulmonar na análise univariada foram em uma primeira etapa tratadas como variáveis de confusão e controladas através da técnica de estratificação proposta por **Mantel-Haenszel**[1,14,15].

Para determinar as relações multivariadas no contexto dos estudos epidemiológicos tem-se utilizado, com frequência acentuada nos últimos tempos, o modelo matemático da regressão logística múltipla.

O objetivo dos modelos miltivariados na análise epidemilógica é permitir a estimativa do efeito das medidas epidemiológicas controlando eficiente e simultaneamente vários fatores de confusão.

Neste estudo, sendo a neoplasia pulmonar a variável dependente representada através da condição dicotômica de caso=1 (presença de câncer de pulmão) ou controle = 0 (ausência de câncer de pulmão) - o procedimento da regressão logística determina independentemente a contribuição de cada variável de risco na presença de outras.

Serviço de Biblioteca e Documentação
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Outro aspecto a ser considerado na análise logística é se a análise será condicional ou não condicional[1]. Por condicional entende-se respeitar-se, na fase de análise, os critérios de emparelhamento definidos no planejamento da investigação. Neste estudo, sexo, idade e hospital de origem. No procedimento de análise deste estudo utilizou-se a regressão logística não condicional.

Para as análises estratificadas e de regressão logística utilizou-se dois programas estatísticos-epidemilógicos: EGRET[6] e SAS[18].

4.13.2 Definição de caso

A adequada definição de caso é fundamental nos estudos epidemiológicos. Os erros de classificação diagnóstica podem distorcer as estimativas do grau da associação investigada. O caso aceito deve ser definido a partir de critérios que possam estabelecer com segurança que pacientes com determinada doença tratam-se, na realidade, de casos portadores da patologia estudada e, aqueles não aceitos, serem realmente não casos. Atingir o ponto ideal entre a sensibilidade e a especificidade não é uma tarefa simples, considerando-se a subjetividade da clínica e mesmo dos procedimentos diagnósticos. Sendo os critérios muito rígidos, muitos casos **falso-negativos** serão provavelmente eliminados e, ao contrário, sendo flexíveis, muitos não casos serão provavelmente aceitos aumentando o número de **falso-positivos** no conjunto dos dados.

Nos casos com suspeita de câncer o diagnóstico considerado definitivo é dado pela histologia, com a classificação do tipo histológico do tumor a partir do tecido neoplásico biopsiado. Embora os cânceres situados em determinadas regiões, como por exemplo, tireóide, endométrio e cólon possam facilmente ser diagnosticados

por um simples procedimento que obtém espécimes para exame histológico, no câncer de pulmão o acesso à área neoplásica é, às vezes, difícil e uma variedade de abordagens diagnósticas pode ser necessária para os pacientes que não sofrem toracotomia[16]. As técnicas para abordar o tumor incluem imagem do tórax, biópsia por broncoscopia, citologia de escarro, citologia e biópsia de tecidos em sítios extrapulmonares como mediastino, pleura, gânglios, pleura, parede torácica, ossos ou fígado. A broncoscopia é um procedimento importante tanto para determinar se o tumor está presente como para obter tecido para o diagnóstico histológico. Os tumores pulmonares centrais (carcinoma epidermóide e carcinoma de pequenas células) são mais acessíveis do que aqueles situados perifericamente (adenocarcinoma e carcinoma de células grandes). A combinação de escovado brônquico e biópsia tissular com pinça apresenta positividade de 90% a 93% para os tumores localizados próximos das vias aéreas. Para lesões não próximas o suficiente das vias aéreas para visualização direta, a biópsia transbrônquica pode ser utilizada, mas a positividade do diagnóstico histológico nestes casos diminui para 65% e, nos tumores com menos de dois centímetros de diâmetro, para 25%. As lesões periféricas podem ser aspiradas utilizando-se a biópsia transtorácica com a monitorização por tomografia computadorizada do tórax. Com esta técnica, as taxas de positividade dos exames histológicos atingem níveis de 90% a 95%, entretanto, o procedimento envolve riscos de complicações, sendo o pneumotórax a mais comum[20]. Se o diagnóstico não é estabelecido pelo exame citológico do escarro, broncoscopia ou biópsia transtorácica, pode ser necessária uma toracotomia para atingir a massa tumoral. A decisão de realizar cada um destes procedimentos cabe ao clínico que avalia os riscos de complicações para a situação clínica específica de cada paciente.

Assumir, em um estudo, a histologia como critério único para a definição de caso de neoplasia pulmonar significa admitir-se que pacientes com tumores situados perifericamente poderão ser, com maior probabilidade, rejeitados. Do

ponto de vista epidemiológico, este grupo pode apresentar características particulares, tanto no aspecto da evolução da patologia como também em relação aos fatores etiológicos, e sua rejeição poderia introduzir sérias distorções na análise dos dados de uma investigação.

A conclusão diagnóstica de neoplasia pulmonar pode levar muito tempo e, embora a tecnologia diagnóstica venha se sofisticando continuamente, mantém-se ainda um grau de subjetividade. A título de ilustração observem-se os resultados de duas tomografias de tórax de uma paciente entrevistada como caso de câncer de pulmão mas que, posteriormente, não tendo confirmado o diagnóstico inicial, passou a controle no estudo:

"Tomografia computadorizada de tórax

Data: 11.07.90

Interpretação:

Foram realizados cortes tomográficos axiais do tórax, desde os ápices pulmonares às cúpulas frênicas, após administração de contraste iodado por via endovenosa, que revelam presença de massa tumoral heterogênea em região peri-hilar do pulmão esquerdo, de contornos irregulares e limites precisos, promovendo um discreto desvio do brônquio principal esquerdo para diante, medindo aproximadamente 25 mm de diâmetro. Pulmão direito com morfologia e densidade radiológicas preservados. Não há desvios de estruturas mediastinais. Demais estruturas preservadas.

Conclusão:

Massa tumoral em hilo pulmonar à esquerda.

Tomografia computadorizada de tórax

Data: 05.12.90

Interpretação:

Foram realizados cortes tomográficos axiais do tórax, desde os ápices pulmonares às cúpulas frênicas após administração de contraste iodado por via endovenosa, que revelam ausência de lesões parenquimatosas. Área cardíaca aumentada e vasos da base de calibre aumentado.

Conclusão:

Após análise deste exame em conjunto com o exame de 11.07.90 concluímos que a imagem hilar descrita anteriormente trata-se de artéria pulmonar esquerda de calibre aumentado. Vias aéras de aspecto normal. Estruturas ósseas preservadas. Imagem de densidade de tecido gorduroso, homogêneas, bem delimitada em região lombar à esquerda sugestiva de lipoma subcutâneo."

Pode-se especular sobre o fato ocorrido neste caso. A paciente com hipótese diagnóstica de neoplasia pulmonar foi encaminhada para tomografia. O radiologista trabalhou dentro desta perspectiva e frente a uma imagem que se apresentava radiologicamente suspeita confirmou a hipótese diagnóstica. Entretanto, como todos os demais exames apresentavam resultados negativos e como a paciente, provavelmente, não estivesse do ponto de vista clínico reagindo como portadora de neoplasia, uma nova tomografia foi solicitada pelos clínicos para confirmar o resultado da anterior e, então, com a mudança do contexto, a conclusão do exame foi modificada.

A tomografia computadorizada, uma das últimas evoluções nas técnicas do diagnóstico por imagem em medicina, representa um avanço na precisão diagnóstica em relação à radiografia simples ou à planigrafia. Mas, adotado isoladamente, este método pode mostrar nível de inconsistência diagnóstica ainda bastante alto.

Os estudos epidemiológicos devem sempre ponderar os limites da clínica e de seus instrumentos diagnósticos. Um paciente é classificado como portador de

câncer considerando-se o conjunto de resultados consistentes derivados de diversas abordagens diagnósticas e, principalmente, das evidências clínicas. Neste estudo, a seleção dos casos de câncer de pulmão para a entrevista foi realizada com os pacientes suspeitos de estarem acometidos por neoplasia pulmonar. Posteriormente, os dados do paciente foram levantados do prontuário hospitalar. Os casos foram definidos considerando-se critérios clínicos, cirúrgicos, laboratoriais, radiológicos, e de procedimentos invasivos tais como a broncoscopia, além da citologia e histologia (ver anexo 1). Um critério próprio do estudo de base mais importante para o diagnóstico foi hierarquizado a partir do pressuposto de que alguns métodos são mais discriminadores para o diagnóstico do câncer pulmonar do que outros, respectivamente, em ordem decrescente de importância: histologia, citologia, broncoscopia, diagnóstico por imagem, cirurgia, necrópsia, testes laboratoriais e exame clínico. Esta hierarquia significa, então, que um paciente com histologia positiva de carcinoma pulmonar primário, independentemente dos resultados de outros procedimentos, já era aceito como caso no estudo. Não havendo histológico positivo, buscava-se o resultado da citologia para células neoplásicas e assim sucessivamente. É evidente que na base de todos estes critérios para aceitação do diagnóstico do caso estava a clínica, pois é somente o acompanhamento da evolução do paciente que permite, frente a uma imagem radiológica positiva, asssumir o caso como sendo uma neoplasia pulmonar primária. Portanto, apesar desta hierarquia, todos os prontuários dos casos foram revisados e somente quando havia evidências clínicas claras, detectadas através das anotações médicas, é que o caso foi aceito. Nas situações em que os dados do prontuário eram insuficientes para uma conclusão, os clínicos foram pessoalmente procurados para ajudarem na conclusão diagnóstica. Situações particulares e que induziam dubiedade do diagnóstico foram discutidos com o pneumologista de referência do estudo. Alguns casos permaneceram inconclusivos mesmo com alguns exames sugestivos, exatamente porque não havia

por parte dos clínicos segurança em concluir o diagnóstico de neoplasia pulmonar primária. Estes casos foram afastados do estudo.

4.13.3 Definição da exposição

A definição da exposição contitui-se, tanto quanto a definição de caso, em ponto crucial para a inferência causal em epidemiologia. O levantamento de informações sobre exposições passadas dos casos e controles é talvez o principal problema em estudos de caso-controle de fatores de risco ocupacionais para o câncer[22]. Aspectos como o número de empregos e o tipo de atividade desenvolvido pela pessoa bem como o tempo, são fundamentais para a construção de um modelo que permita obter associações válidas. Determinado indivíduo pode ter tido muitos empregos durante a vida e é, portanto, necessário identificar aqueles onde, potencialmente, havia maiores riscos. Excetuando-se o aspecto de que determinados tipos de atividade apresentam risco de exposição a cancerígenos e outros não, dentro de um mesmo ambiente de trabalho, diferentes setores de trabalho determinam diferentes níveis de exposição a agentes cancerígenos. A importância do tempo não se coloca apenas no que diz respeito ao período total de exposição mas, também, no relativo ao período da vida em que ocorreu a exposição, pois o período de latência, período entre a exposição e o diagnóstico, é geralmente bastante longo no câncer. Os estudos populacionais do tipo caso-controle varrem uma gama muito grande de ocupações e indústrias, sendo às vezes difícil obter informações de exposições específicas às quais as pessoas estudadas tenham sido expostas muitos anos no passado. Levantamentos sobre os ambientes de trabalho são impossíveis pois, mesmo para a parcela de locais referidos ainda existentes, é pouco provável que as condições ambientais não tenham sofrido mudanças.

Várias abordagens têm sido utilizadas para buscar inferir as exposições ocupacionais de casos e controles. A forma mais simples e também mais freqüentemente utilizada tem sido a coleta e análise da ocupação referida pela pessoa como representativo da exposição. A ocupação nesta proposta pode ser coletada por entrevista ou pelo levantamento de anotações de rotina como nos atestados de óbito, dos prontuários hospitalares ou dos registros de câncer. Entretanto, a simples referência à ocupação pode não ser suficiente pois a pessoa pode ter tido várias ocupações durante sua vida e apenas ter referido a última que exerceu.

No contexto de um estudo caso-controle é possível levantar-se as várias ocupações desenvolvidas por um indivíduo durante sua vida. Durante a década de 80, epidemiologistas trabalhando com esta questão em países desenvolvidos buscaram alternativas para aprimorar a mensuração da exposição a cancerígenos nos ambientes de trabalho. Propuseram como estratégia as matrizes de exposição no trabalho (**job exposure matrices**), construídas a partir das ocupações referidas, como um meio de inferir exposições a substâncias cancerígenas[10,11,22]. Outras abordagens, mais elaboradas, têm também sido utilizadas, nas quais se combinam entrevista em profundidade com cada indivíduo e avaliação da história ocupacional por um grupo de especialistas como químicos, engenheiros e médicos especialistas em saúde ocupacional[22].

Neste estudo explorou-se em profundidade a história de trabalho dos pacientes que participaram do estudo. Para ampliar a discussão da exposição buscou-se um tratamento analítico que, embora baseado nas propostas citadas anteriormente, apresenta característica própria e viável de aplicação nas condições desta pesquisa. Com o objetivo de graduar o risco de exposição a cancerígenos em diversas atividades, criou-se um perfil de risco de exposição por escores que

se denominou **Classificação de Exposição Ocupacional a Cancerígenos por Escores I**, cuja construção contemplou as variáveis ramo de atividade, setor e tempo de trabalho. Para o ramo de atividade, definiram-se graus variando de 0 (zero), para aqueles que nunca trabalharam, até 7 (sete), para os que referiram ter trabalhado nos seguintes ramos de atividades industriais: (a) químico e farmacêutico; (b) derivados do petróleo; (c) plásticos; e (d) produtos minerais não metálicos. Dentro do ramo de atividade específico, classificou-se aqueles que trabalhavam em setores com potencial risco de exposição a agentes cancerígenos, geralmente ligados à produção, com escore 2 e os que trabalhavam ou trabalharam em setores sem risco aparente de exposição a cancerígenos, geralmente ligados às atividades administrativas, com escore 1. Finalmente, o fator tempo, cujo escore tem variações entre 0 (zero), para aqueles que referiram nunca ter trabalhado fora de casa, e 5 (cinco), para aqueles com tempo de trabalho de 20 ou mais anos. Ver anexo 6, referente aos critérios para obtenção dos escores nesta **Classificação I**. Cada participante do estudo, portanto, ficou com um escore para cada uma das variáveis: ramo de atividade, setor de trabalho e tempo de trabalho em anos. Estes três valores foram multiplicados para a obtenção do escore correspondente a uma determinada atividade. Para aqueles que desenvolveram um único tipo de atividade durante toda a vida, este seria o escore individual final. Entretanto, como as pessoas, em geral, trabalharam em mais de um emprego durante a vida, somaram-se os escores finais de cada trabalho, obtendo-se, então, o escore final de cada indivíduo do estudo. Por exemplo, um trabalhador que tenha sido empregado em uma indústria de papel (escore 5) como faxineiro (escore 1) por 5 anos (escore 2) e, posteriormente, tenha trabalhado outros 15 anos (escore 3) como tecelão (escore 2) na indústria têxtil (escore 4), atinge um escore final individual de 34, correspondente à soma do escore obtido no primeiro emprego (10) e a do segundo (24). O grau dos escores individuais finais teve uma faixa de variação de 0 (zero) a 132.

Como os resultados do uso desta classificação não se mostraram satisfatórios, procurou-se desenvolver uma outra proposta que mostrasse maior sensibilidade para classificar os indivíduos expostos à cancerígenos.

O primeiro aspecto que se observa quando se avalia a proposta anterior (**Classificação de Exposição Ocupacional a Cancerígenos por Escores I**) é que os valores de escore para ramo de atividade foram definidos considerando-se os grandes grupos de atividades. A questão é que dentro de um grande grupo, por exemplo, o da indústria de artefatos de borracha, existem determinados ramos com maior risco de exposição a cancerígenos. Por outro lado, outros ramos de atividade apresentam risco de exposição a substâncias cancerígenas específicas para o pulmão, como a indústria de galvânicas com exposição ao chumbo, níquel, cádmio e cromo. Reestudando-se então a classificação original foi construída a denominada **Classificação de Exposição Ocupacional a Cancerígenos por Escores II**, com as mesmas três variáveis (ramo de atividade, setor de trabalho e tempo) utilizadas na classificação anterior, porém, dentro de novos critérios.

As faixas de escore para o ramo de atividade foram ampliadas, variando agora de 0 (zero) a 10 (dez). Para a construção destas faixas de escore, considerou-se a exposição a agentes cancerígenos por ramo de atividade, utilizando-se como parâmetro a publicação da Oficina Internacional do Trabalho (ILO) - **Occupational cancer: prevention and control**[12]. Então, com escore 0 (zero), foram classificados aqueles que referiram nunca terem trabalhado fora de casa e, com escore 10, aqueles que trabalharam em ramos específicos da indústria de artefatos de borracha, indústria química e farmacêutica, indústria de derivados do petróleo e hulha, indústria de artefatos de plástico, indústria de produtos minerais não metálicos, indústria metalúrgica e indústria mecânica e de material elétrico e eletrônico. Ver anexo 7.

Para o setor de trabalho os escores foram reestruturados considerando os critérios de exposição no setor de trabalho utilizados na classificação anterior: potencialmente não exposto e potencialmente exposto, juntamente com a informação prestada pelo entrevistado na questão 79 do questionário (anexo 1) relativa à exposição química no local de trabalho, com três categorias: (1) não exposto a produtos químicos; (2) referência à exposição a produtos químicos em geral; e (3) referência à exposição a produtos químicos potencialmente cancerígenos (segundo critérios da ILO[12]). Desta composição foram criados cinco faixas de escore para o setor de trabalho. Variando do escore 1 para o menor risco de exposição, composto por aqueles trabalhando em setores potencialmente sem exposição e que informaram não exposição a produtos químicos, até a última faixa, com escore 5, composta por aqueles trabalhando em setores com potencial exposição e que referiram exposição a substâncias químicas cancerígenas. Ver anexo 8.

O tempo de trabalho que na **Classificação I** estava estratificado por faixas de anos de trabalho foi transformada na **Classificação II** em variável contínua a partir de seis meses de trabalho.

Por esta nova classificação os valores do escore de cada emprego, considerando a composição do ramo de atividade e setor de trabalho, podiam variar em uma faixa de 0 a 50. Estes valores podem ser visualizados na tabela 4.4. Com este valor multiplicado pelo tempo de trabalho obtém-se o escore final daquele emprego. Então, um emprego classificado para o ramo de atividade com escore 7 e com escore 5 para o setor de trabalho obtinha para a combinação destas duas variáveis escore 35 (conforme tabela 4.4). Admitindo-se que a pessoa tenha trabalhado neste emprego por 20 anos, o escore final deste emprego seria então 700. Tendo sido este o único emprego da pessoa na vida, 700 seria o seu escore individual final. Do contrário, este valor seria somado aos valores dos

escores dos seus outros empregos, obtendo-se então o escore individual final. Importante ficar claro que cada participante do estudo ficou ao final com um escore individual.

TABELA 4.4 - Escores possíveis para risco a cancerígenos ocupacionais considerando as variáveis ramo de atividade e setor de trabalho (critérios nos anexos 7 e 8) componentes da Classificação de Exposição a Cancerígenos por Escores II.

Escore por setor de trabalho	Escore para ramo de atividade										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
3	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
4	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
5	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50

A frequência dos escores atribuídos a casos e controles é mostrada nos gráficos 4.1, 4.2 e 4.3. Os escores dos 852 pacientes do estudo variaram de 0 (zero) a 1732 no máximo. Nota-se a distribuição assimétrica dos escores, concentrada em torno dos valores mais baixos, tanto para os casos como para os controles.

No gráfico 4.4, observa-se a frequência dos escores dos casos e controles na escala logarítmica, que apresenta distribuição com maior simetria. Ao se fazer a transformação logarítmica dos dados, estes passam a ser expressos em outra escala que, embora relacionada à anterior, leva ao aumento da simetria pela

diminuição da variabilidade dos dados, pois se distribuem em torno da média[13]. Esta maior estabilidade facilita o manuseio dos dados.

Esta mesma tendência de distribuição, com maior simetria, se observa no gráfico dos resíduos (gráfico 4.5), onde o fator tempo foi controlado. Os resíduos representam as variações dos escores quando controlada a dispersão devida ao fator tempo. Este resíduo dos dados foi obtido ao se fazer a regressão do escore na escala logarítmica em função do tempo total de trabalho dos indivíduos.

GRÁFICO 4.1 - Frequência dos escores atribuídos a casos e controles.

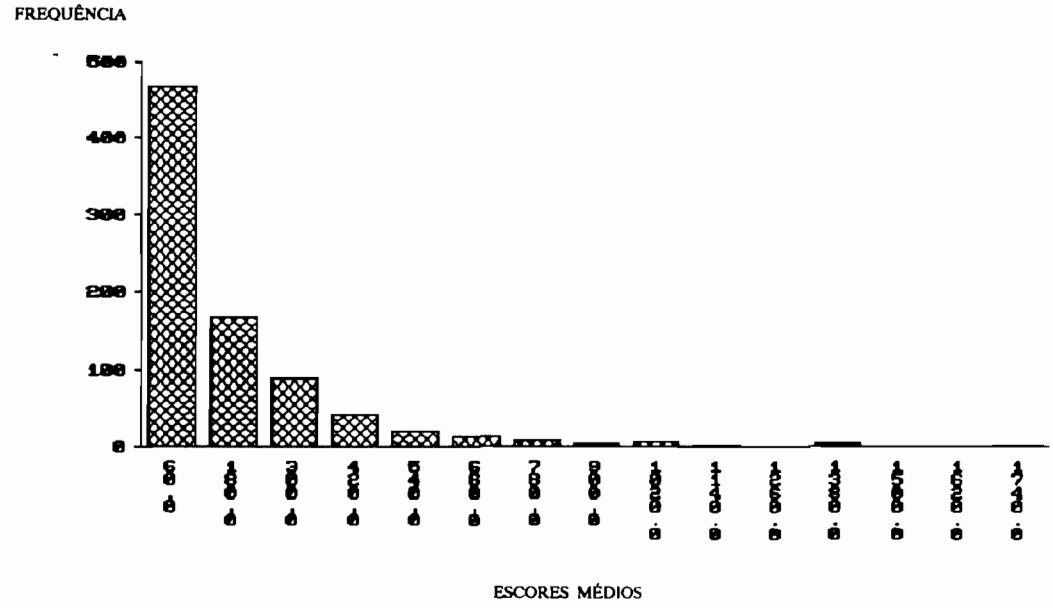


GRÁFICO 4.2 - Freqüência dos escores atribuídos aos casos.

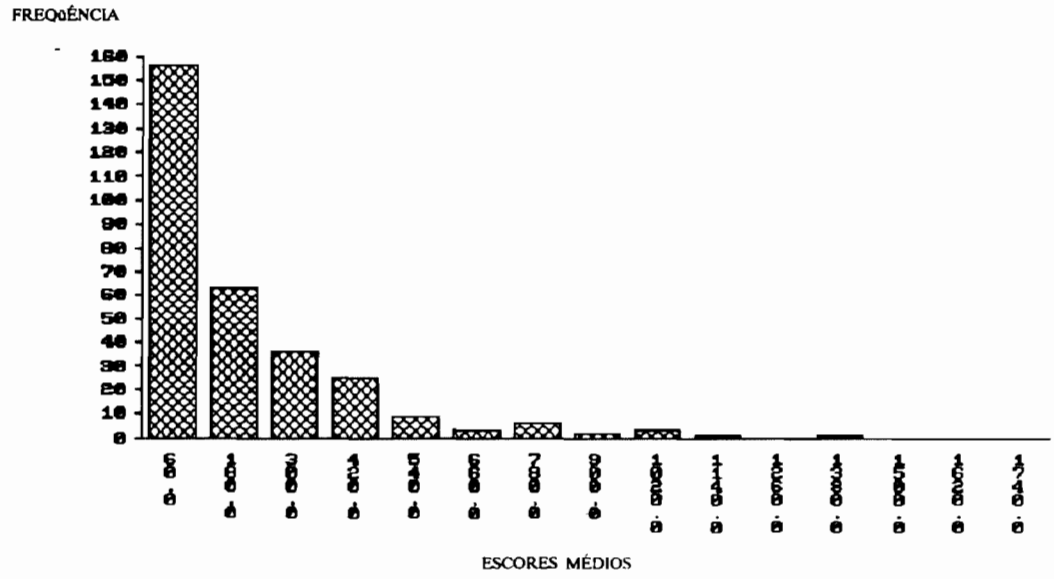


GRÁFICO 4.3 - Freqüência dos escores atribuídos aos controles.

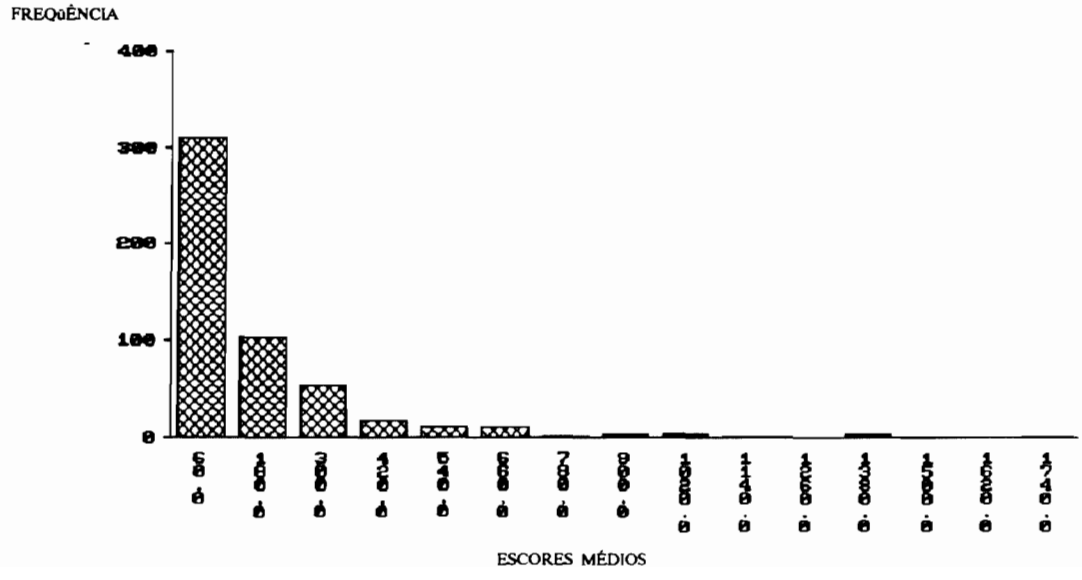


GRÁFICO 4.4 - Frequência dos escores dos casos e controles na escala logarítmica.

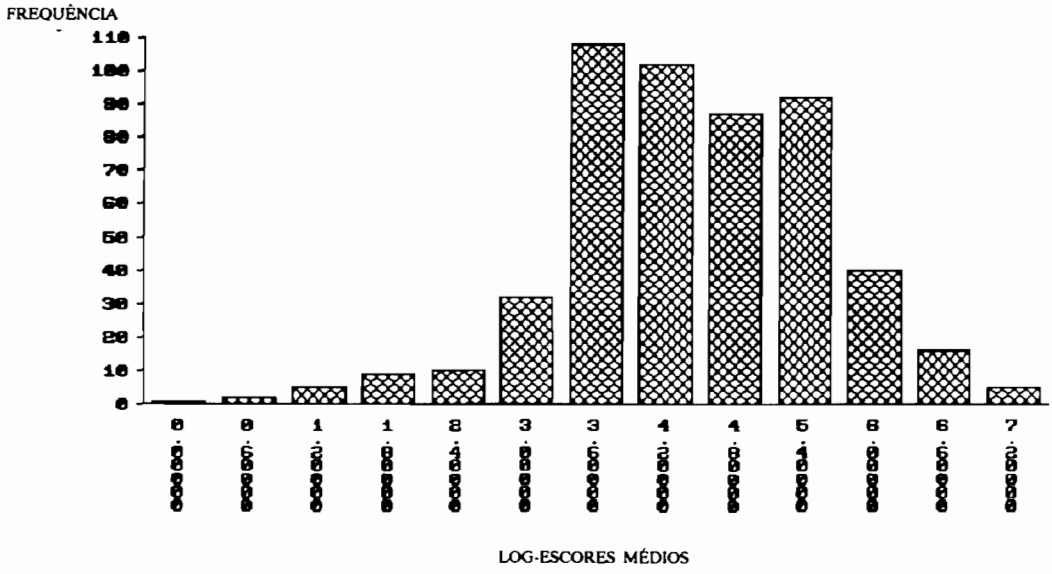
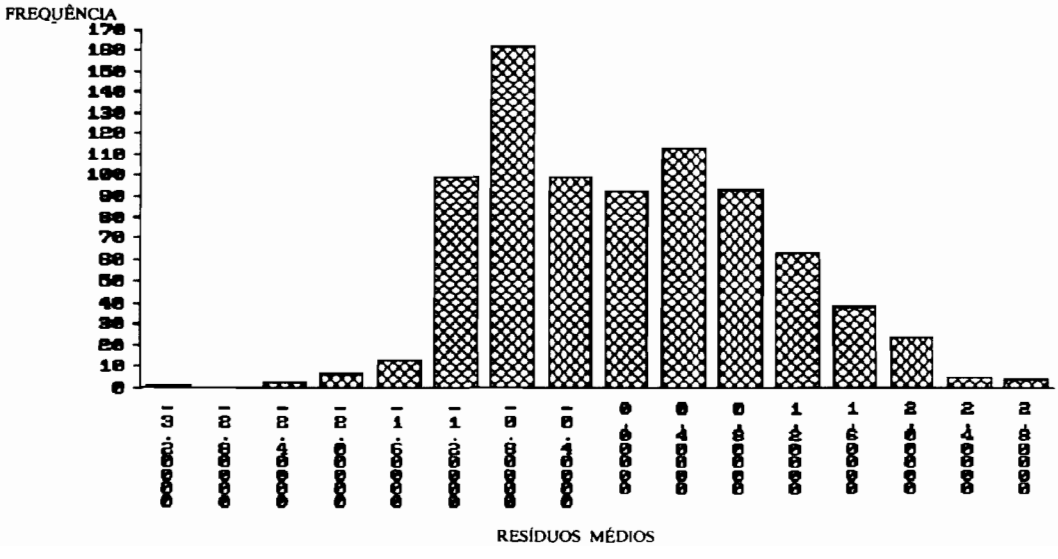


GRÁFICO 4.5 - Frequência dos resíduos dos escores, na escala logarítmica, dos casos e controles.

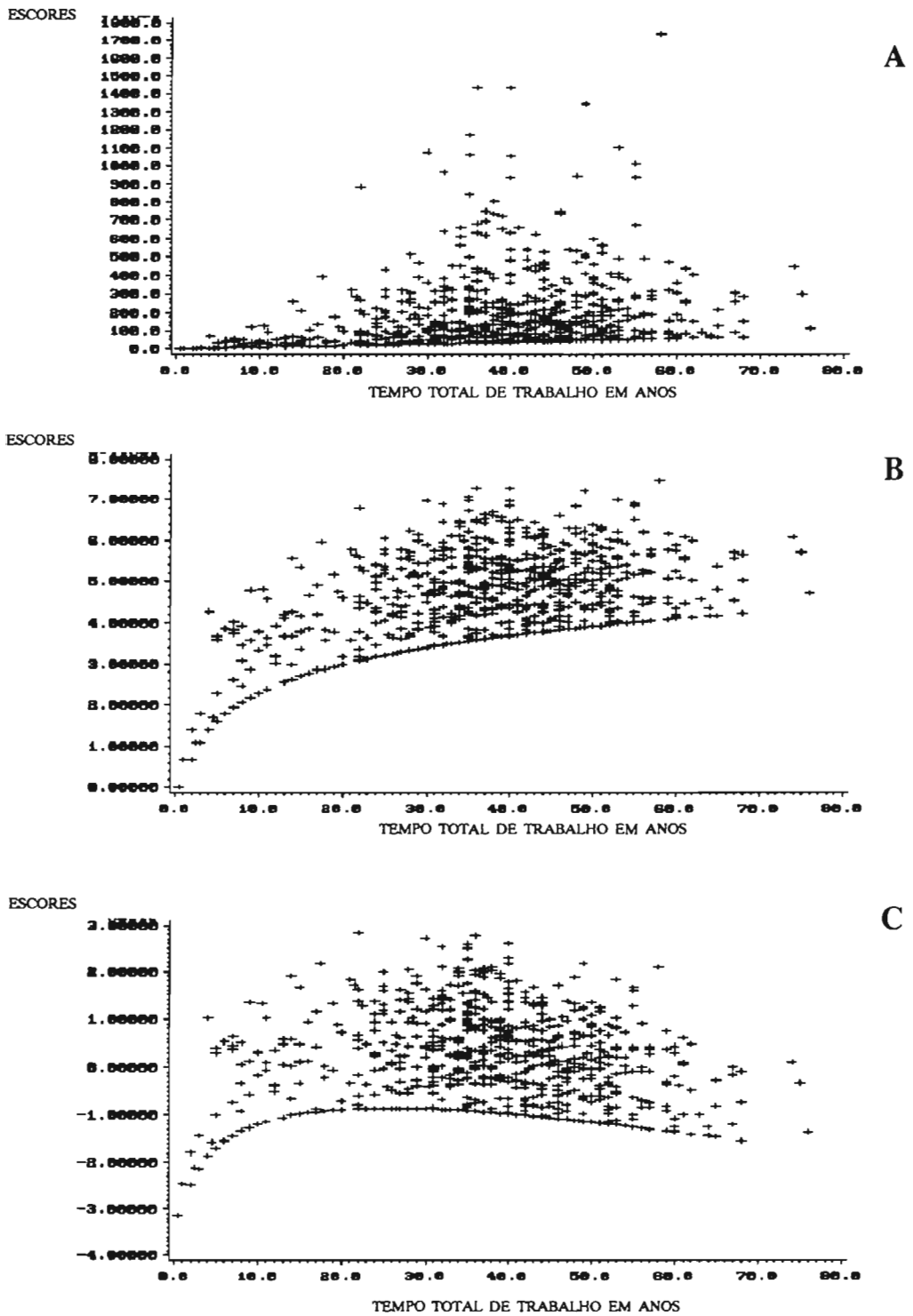


A distribuição no tempo dos escores individuais dos 852 pacientes do estudo é mostrada no gráfico 4.6, considerando-se os valores de escores dos indivíduos do estudo (gráfico 4.6A), a transformação para a escala logarítmica destes valores (gráfico 4.6B) e a distribuição dos resíduos (gráfico 4.6C). Esta visualização do efeito da variável tempo sobre os escores permite concluir que os escores aumentam em função do tempo (gráfico 4.6A). Esta influência é também constatada na escala logarítmica (gráfico 4.6B). Com a influência do tempo controlada (gráfico 4.6C), os resíduos mostram tendência a se distribuirem em torno do valor 0 (zero).

Pelos aspectos discutidos anteriormente, anotando as vantagens da transformação logarítmica que induz a maior facilidade operacional dos dados, o tratamento analítico da exposição nas análises estratificada e de regressão logística foi feito utilizando-se a freqüência dos escores atribuídos a casos e controles na escala logarítmica.

Para a observação do efeito dose-resposta desta **Classificação II**, estratificou-se os valores de escores através das técnicas de aglomeração (**clustering**). Por esta técnica as observações com valores mais próximos são agrupadas no mesmo estrato. Utilizando-se o método hierárquico de aglomeração[13], inicialmente há tantos aglomerados quanto o número de indivíduos. Os primeiros grupos surgem de acordo com a similaridade entre as observações. Posteriormente, com a diminuição da similaridade, os grupos fundem-se formando outros aglomerados. Este processo segue até que todas as observações tenham sido agrupadas num único grupo. O procedimento pode ser interrompido em qualquer ponto de modo a se obter um número de aglomerados desejado. A proximidade entre dois grupos pode ser definida de várias maneiras (diferença entre as médias dos valores dos grupos; diferença entre as medianas; e pela média das diferenças dos valores dos grupos) com resultados semelhantes. Optou-se por utilizar a diferença entre as médias

GRÁFICO 4.6 - Distribuição dos escores no tempo. A) Distribuição dos escores atribuídos a casos e controles no tempo; B) distribuição dos escores dos casos e controles na escala logarítmica no tempo; C) distribuição dos resíduos dos escores na escala logarítmica dos casos e controles no tempo.



como medida de proximidade entre os grupos. Para a definição destes agregados utilizou-se o programa SAS[18]. O processo foi encerrado quando se obteve quatro aglomerados. Estes quatro grupos representam, por hipótese, quatro diferentes níveis de exposição cancerígena ocupacional, com riscos crescentes do primeiro ao quarto aglomerado.

TABELA 4.5 - Distribuição de casos e controles em aglomerados por faixas de escore na escala logarítmica segundo a Classificação de Exposição Ocupacional a Cancerígenos por Escores II. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

Aglomerados	Variação do escore na escala logarítmica	Observações					
		Casos		Controles		Total	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
1	0 a 4,00	95	30,1	218	40,7	313	36,7
2	4,02 a 4,92	86	27,2	142	26,5	228	26,8
3	4,93 a 5,83	84	26,6	130	24,3	214	25,1
4	5,84 a 7,96	51	16,1	46	8,6	97	11,4
TOTAL		316	100,0	536	100,0	852	100,0

Os quatro grupos de escore definidos pelo método de aglomerados hierárquicos, com a variação do escore na escala logarítmica e o número de casos e controles em cada grupo, são apresentados na tabela 4.5. No aglomerado 1, com indivíduos de menores escores, os controles estão, proporcionalmente, mais concentrados (40,7%) do que os casos (30,1%), enquanto no aglomerado 4, comportando os indivíduos com escores mais altos, os casos estão mais concentrados (16.1%) do que os controles (8,6%).

Na tabela 4.6 observa-se a distribuição dos ramos de atividades por escores (ver anexo 7) nos quatro aglomerados. Os dados da tabela podem ser melhor visualizados no gráfico 4.7. Observa-se que no aglomerado 1 mais de 80% das atividades referidas são compostas de ramos de atividades com escore 1. Esta participação dos ramos de atividade classificados com escore 1, cai gradativamente na composição dos aglomerados, chegando próximo de 20% no aglomerado 4. Inversamente, os ramos de atividades classificados com o escores mais altos (10), aumentam progressivamente do aglomerado 1 até o 4 de 0,3% a 17,0%.

Esta mesma tendência é identificada para os resíduos, onde o fator tempo está controlado, embora haja variações nas observações por faixa de escore em relação à distribuição na escala logarítmica (tabela 4.7 e gráfico 4.8).

A tabela 4.8 mostra os dez ramos de atividade mais representados por conglomerado. Alguns fatos chamam a atenção. A agricultura está presente em todos os aglomerados, indicando que grande parte dos indivíduos do estudo estiveram por algum tempo de suas vidas ligados ao campo. A construção civil é constante a partir do segundo nível de risco. No último aglomerado, entre os dez ramos de atividade mais representados, seis pertencem ao setor industrial.

TABELA 4.6 - Distribuição das atividades referidas pelos 852 pacientes do estudo por escores (Classificação II) segundo os quatro aglomerados definidos pelo método dos aglomerados hierárquicos.

Faixa de escore por ramo de atividade		Aglomerados 1	2	3	4	TOTAL
1	Nº	571	578	318	85	1552
	%	83,1	58,9	33,9	20,9	51,5
2	Nº	55	111	71	29	266
	%	8,0	11,3	7,6	7,1	8,8
3	Nº	12	92	224	70	398
	%	1,8	9,4	23,9	17,2	13,2
4	Nº	25	71	102	41	239
	%	3,6	7,2	10,9	10,1	7,9
5	Nº	2	12	14	5	33
	%	0,3	1,2	1,5	1,2	1,1
6	Nº	4	18	48	31	101
	%	0,6	1,8	5,1	7,6	3,4
7	Nº	5	12	21	9	47
	%	0,7	1,2	2,2	2,2	1,6
8	Nº	8	30	56	32	126
	%	1,2	3,1	6,0	7,9	4,2
9	Nº	3	23	36	36	98
	%	0,4	2,3	3,8	8,9	3,3
10	Nº	2	35	48	69	154
	%	0,3	3,6	5,1	17,0	5,1
TOTAL	Nº	687	982	938	407	3014[1]
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

[1]Duas atividades não classificadas.

TABELA 4.7 - Distribuição das atividades referidas pelos 852 pacientes do estudo por escores (Classificação II - resíduo) segundo os quatro aglomerados definidos pelo método dos aglomerados hierárquicos.

Faixa de escore por ramo de atividade		Aglomerados 1	2	3	4	TOTAL
1	Nº	595	617	230	110	1552
	%	90,7	54,3	34,4	19,9	51,5
2	Nº	30	147	55	34	266
	%	4,6	12,9	8,2	6,2	8,8
3	Nº	14	132	160	92	398
	%	2,1	11,6	23,9	16,7	13,2
4	Nº	11	95	66	67	239
	%	1,7	8,4	9,9	12,1	7,9
5	Nº	1	15	9	8	33
	%	0,2	1,3	1,4	1,5	1,1
6	Nº	0	21	33	47	101
	%	0	1,9	4,9	8,5	3,4
7	Nº	3	20	14	10	47
	%	0,5	1,8	2,1	1,8	1,6
8	Nº	1	30	41	54	126
	%	0,2	2,6	6,1	9,8	4,2
9	Nº	1	25	26	46	98
	%	0,2	2,2	3,9	8,3	3,3
10	Nº	0	35	35	84	154
	%	0	3,1	5,2	15,2	5,1
TOTAL	Nº	656	1137	669	552	3014[1]
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

[1]Duas atividades não classificadas.

GRÁFICO 4.7 - Porcentagem dos ramos de atividade, por escores, atribuídos dentro dos quatro aglomerados (escala logarítmica).

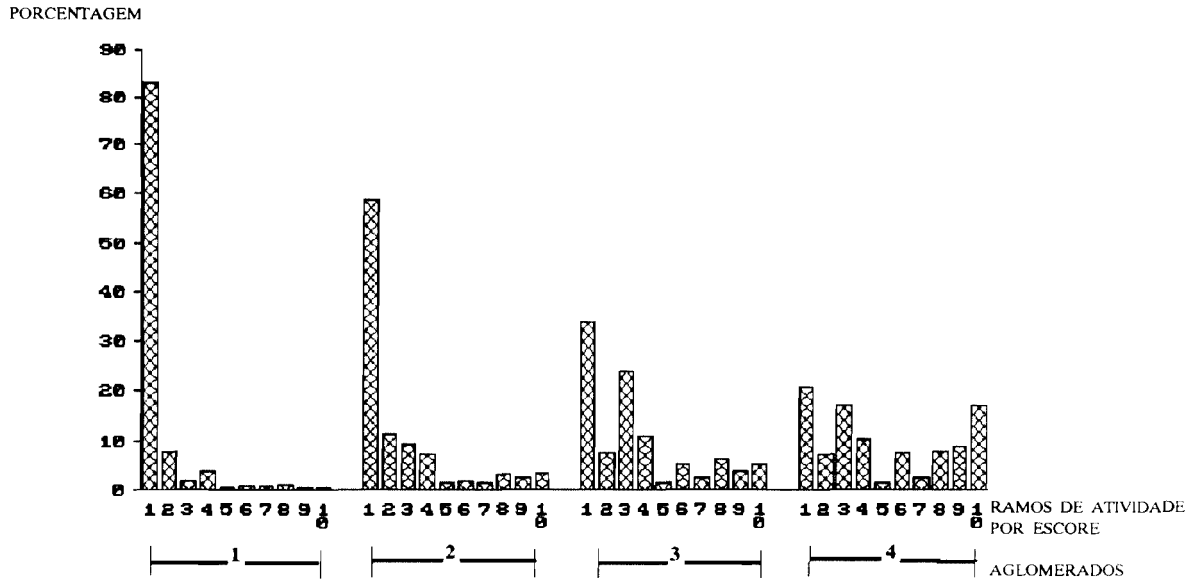


GRÁFICO 4.8 - Porcentagem dos ramos de atividade, por escores, atribuídos dentro dos quatro aglomerados (resíduo).

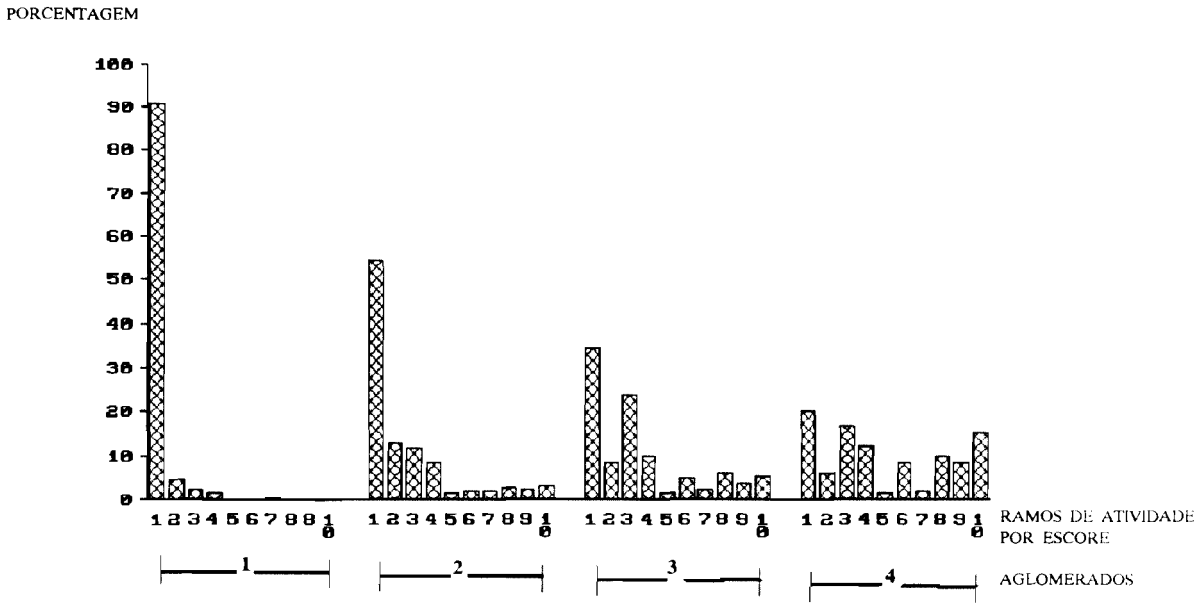


TABELA 4.8 - Distribuição dos dez ramos de atividade mais representados por cada um dos quatro conglomerados definidos pelo método dos aglomerados hierárquicos.

Aglomerado	Ramos de atividade	Nº	%
1	Serviços pessoais não classificados	92	13,5
	Comércio varejista (bares, restaurantes, padarias, etc.)	42	6,2
	Agricultura sem especificação	39	5,7
	Serviços diversos não classificados	32	4,7
	Agricultura (cultura de cereais)	32	4,7
	Agricultura (cultura de frutas)	24	3,5
	Serviços públicos em geral	23	3,4
	Transporte de cargas/mudanças	19	2,8
	Transporte de passageiros (ônibus, táxis, etc.)	15	2,2
	Comércio varejista (aves, animais em geral, etc.)	15	2,2
2	Construção civil em geral	61	6,4
	Agricultura (cultura de frutas)	43	4,5
	Transporte de passageiros (ônibus, taxis, etc.)	41	4,3
	Comércio varejista (bares, restaurantes, padarias, etc.)	38	4,0
	Serviços pessoais não classificados	37	3,9
	Agricultura sem especificação	33	3,5
	Agricultura (cultura de cereais)	30	3,1
	Transportes de cargas/mudanças	29	3,0
	Indústria têxtil, fiação e tecelagem	27	2,8
	Comércio varjista sem especificação	24	2,5
3	Construção civil em geral	162	17,8
	Agricultura sem especificação	39	4,3
	Indústria têxtil, fiação e tecelagem	33	3,6
	Agricultura (cultura de frutas)	28	3,1
	Agricultura (cultura de cereais)	26	2,9
	Indústria metalurgica	26	2,9
	Transporte de passageiros (ônibus, táxis, etc.)	25	2,8
	Indústria de madeira e cortiça	22	2,4
	Comércio varejista (bares, restaurantes, padarias, etc.)	19	2,1
	Indústria da construção e reparação de veículos	19	2,1
4	Indústria metalurgica	39	9,7
	Construção civil sem especificação	39	9,7
	Indústria da construção e reparação de veículos	26	6,4
	Agricultura (cultura de frutas)	15	3,7
	Agricultura (cultura de cereais)	12	3,0
	Indústria de madeira e cortiça	11	2,7
	Indústria têxtil, fiação e tecelagem	11	2,7
	Indústria mecânica e de material elétrico e eletrônico	10	2,5
	Indústria de movéis em geral	10	2,5
	Agricultura sem especificação	9	2,2

Referências bibliográficas - CAPÍTULO 4

[1]BRESLOW, N. E. & DAY, N.E. **Statistical methods in cancer research: the analysis of case-control studies.** Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1980. (Scientific publications, N^0 32). V.1

[2]COLE, P. Introduction. In: Breslow, N.E & Day, N.E. **Statistical methods in cancer research: the analysis of case-control studies.** Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1980. (Scientific publications N^0 32).

[3]DEAN, W. **A industrialização de São Paulo: 1880-1945.** 2ª ed., São Paulo, Difel, 1971.

[4]DEDECCA, C.S. & FERREIRA, S.P. Dinâmica do mercado de trabalho na Grande São Paulo: inter-relações entre as variações do nível de ocupação e da população economicamente ativa (1985-87). In: Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE) **Mercado de trabalho na Grande São Paulo. Pesquisa de emprego e desemprego.** São Paulo, 1989, p. 3-19.

[5]DEDECCA, C. S. & GUIMARÃES, I. G. R. Os trabalhadores metalúrgicos na Grande São Paulo: emprego e renda. In: Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE) **Mercado de trabalho na Grande São Paulo. Pesquisa de emprego e desemprego.** São Paulo, 1989, p. 353-65.

[6]EGRET **Epidemiological graphics, estimation and testing package.** Seattle, Statistics and Epidemiology Research Corporation, 1988.

[7]FUNDAÇÃO SISTEMA ESTADUAL DE ANÁLISE DE DADOS (SEADE) **São Paulo em números: projeções demográficas.** São Paulo, 1988.

[8]FUNDAÇÃO SISTEMA ESTADUAL DE ANÁLISE DE DADOS (SEADE) **Anuário estatístico do Estado de São Paulo, 1988.** São Paulo, 1989.

[9]FUNDAÇÃO SISTEMA ESTADUAL DE ANÁLISE DE DADOS (SEADE) **Município de São Paulo 1990.** São Paulo, 1990.

[10]GAMBLE, J. & SPIRTAS, R. Job classification and utilization of complete work histories in occupational epidemiology. **J. Occup. Med., 18**: 399-404, 1976.

[11]HOAR, S.K. et al. An occupation and exposure linkage system for the study of occupational carcinogenesis. **J. Occup. Med., 22**: 722-6, 1980.

[12]INTERNATIONAL LABOUR OFFICE **Occupational cancer: prevention and control.** 2nd ed. rev., Geneva, 1988. (Occupational Safety and Health Series, N0 39).

[13]JOHNSON, R.A. & WICHERN, D.W. **Applied multivariate statistics analysis.** Englewood Cliffs, Prentice Hall, 1982.

[14]MANTEL, N. & HAENSZEL, W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. **J. Nat. Cancer Inst., 22**: 719-748, 1959.

[15]MONCAU, J.E.C. Análise estratificada em estudos caso-controle. São Paulo, 1991. (Dissertação de Mestrado - Faculdade de Saúde Pública da USP).

[16]OWENS, A. H. & ABELOFF, M. D. Neoplasms of lung. In: Calabresi, P.; Schein, P. S.; Rosenburg, S. A. **Medical oncology: basic principles and clinical management of cancer.** New York, Macmillan, 1985. p. 715-57.

[17]RIBEIRO, M. A. R. Fábrica e cidade. In: Prefeitura Municipal de Campinas. Secretaria de Cultura, Esportes e Lazer. **Trabalhadores.** Campinas, s/d. p. 2-22.

[18]SAS software SAS/STAT User's Guide. Release 6,03 Edition. Cary, N.C., SAS Institute Inc. s/d.

[19]SCHLESSELMAN, J.J. **Case-control studies: design, conduct, analysis.** New York, Oxford University Press, 1982.

[20]SCOGGIN, C. H. Pulmonary neoplasms. In: Wyngaarden, J. B. & Lloyd, H. S. **Cecil Textbook of Medicine.** 18th ed., Philadelphia, W. B. Saunders, 1988. p. 457-66.

[21]SIEMIATYCKI, J. An epidemiological approach to discovering occupational carcinogens by obtaining better information on occupational exposures. In: Harrington, M.J. **Recents advances in occupational health.** New York, Churchill Levingstone, 1984. V.2, p. 143-57.

[22]SIEMIATYCKI, J.; DEWER, R.; RICHARDSON, L. Costs and statistical power associated with five methods of collecting occupation exposure information for population-based case-control studies. **Am. J. Epidem., 130**: 1236-46, 1989.

CAPÍTULO 5

RESULTADOS

"Sei que não sei o que não sei. Invejo aqueles que sabem muito, mas sei que eles terão como eu de medir, pesar, deduzir, desconfiar das deduções que realizaram, considerar no falso o que é verdadeiro e cogitar no verdadeiro a eterna mistura com o falso."

Marguerite Yourcenar

A obra em negro

RESULTADOS

O conjunto do estudo é formado por 852 observações, com uma população de 316 casos e 536 controles, o que define a razão de 1:1,7 entre casos e controles. A data de entrevista do primeiro caso foi 02.07.90 e a do primeiro controle 16.07.90. O último caso que entrou na análise foi entrevistado em 27.12.90 e o último controle em 31.01.91.

A quase totalidade das entrevistas do estudo foi realizada com os próprios pacientes. Apenas em oito situações as informações foram prestadas por familiares devido ao falecimento ou à impossibilidade física do paciente prestar as informações diretamente. Estes oito pacientes eram casos (2,5%). Todos os controles foram entrevistados pessoalmente.

5.1 ANÁLISE DESCRITIVA

O número de casos e controles entrevistados por mês no período que o estudo compreende é mostrado na tabela 5.1 e no gráfico 5.1. Uma concentração maior de casos é observada nos dois primeiros meses do estudo. A partir do mês de setembro ocorreu diminuição e estabilização da ocorrência mensal.

A origem hospitalar de casos e controles é mostrada na tabela 5.2 e no gráfico 5.2. A grande maioria dos casos, uma parcela equivalente a 85%, procedeu de cinco hospitais, sendo que 55% de apenas dois: A.C. Camargo e Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho. Com relação aos controles, 45% foram identificados e entrevistados no Complexo Hospitalar do Mandaqui.

As características demográficas da população estudada são apresentadas na tabela 5.3 e gráficos 5.3, 5.4 e 5.5. Decorrência dos critérios de emparelhamento, os dois grupos são semelhantes em relação à idade, embora os casos sejam discretamente mais velhos que os controles. A média de idade para os casos foi de 62,4 anos com variação entre 36 e 90 anos. Entre os controles a média de idade foi de 60,3 anos com variação entre 33 e 88 anos.

Há uma maior concentração de pacientes do sexo feminino entre os controles. Esta diferença dilui-se quando os grupos de casos e controles são estratificados em homens e mulheres por idade. O único grupo cujo número de controles é menor que o de casos é representado pelos homens na faixa etária acima de 70 anos. Ver tabela 5.4. A média de idade dos homens foi de 62,6 anos entre os casos e 59,3 anos entre os controles. Entre as mulheres, a média de idade foi de 61,4 anos entre os casos e 61,8 anos entre os controles.

TABELA 5.1 - Distribuição de casos e controles por mês da entrevista. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

Mês da entrevista	Casos		Controles	
	Nº	%	Nº	%
Julho/90	93	29,4	1	0,2
Agosto/90	79	25,0	73	13,6
Setembro/90	38	12,0	61	11,4
Outubro/90	41	13,0	90	16,8
Novembro/90	36	11,4	76	14,2
Dezembro/90	29	9,2	57	10,6
Janeiro/90	-		178	33,2
TOTAL	316	100,0	536	100,0

GRÁFICO 5.1 - Porcentagem de casos e controles segundo o mês de entrevista.

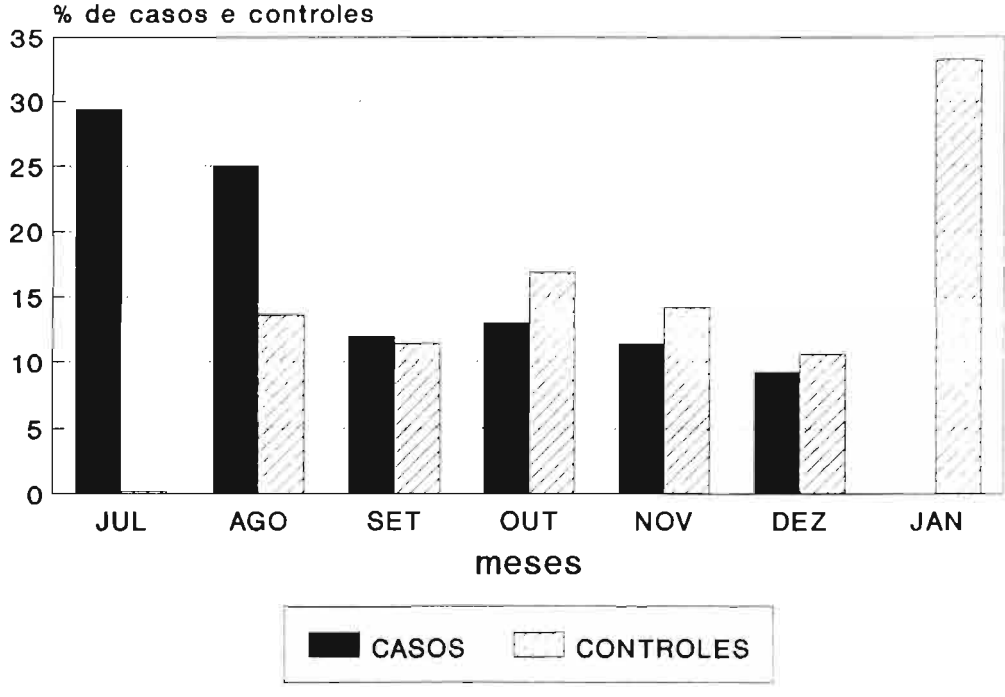
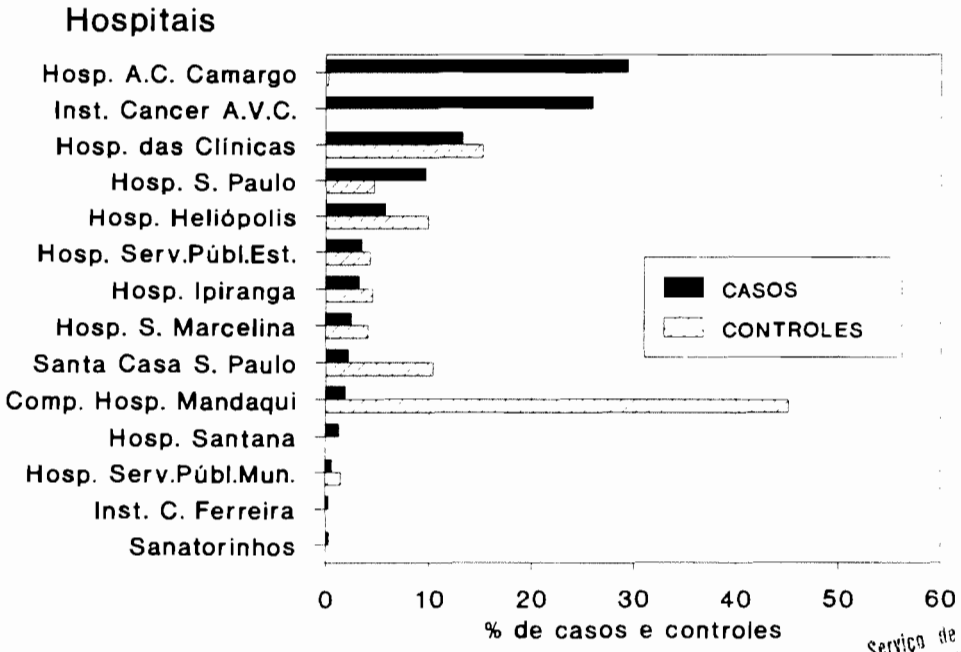


TABELA5.2 - Distribuição de casos e controles segundo hospitais. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

HOSPITAL	Casos		Controles	
	Nº	%	Nº	%
Hospital A.C.Camargo	93	29,4	1	0,2
Instituto do Câncer Arnaldo V. de Carvalho	82	26,0	-	
Hospital das Clínicas FMUSP	42	13,3	82	15,3
Hospital São Paulo	31	9,8	25	4,7
Hospital Heliópolis	18	5,7	53	9,9
Hospital do Servidor Público Estadual	11	3,5	23	4,3
Hospital Ipiranga	10	3,2	24	4,5
Hospital Santa Marcelina	8	2,5	22	4,1
Santa Casa de São Paulo	7	2,2	56	10,4
Complexo Hospitalar Mandaqui	6	1,9	242	45,1
Hospital Santana	4	1,3	-	
Hospital do Servidor Público Municipal	2	0,6	8	1,5
Instituto Clemente Ferreira	1	0,3	-	
Sanatorinhos	1	0,3	-	
TOTAL	316	100,0	536	100,0

GRÁFICO 5.2 - Porcentagem de casos e controles segundo hospital



Serviço de Biblioteca e Docu
FACUL DE SAÚDE PÚ
UNIVERSIDADE DE SÃO P

No relativo à cor é a população branca a mais representada no estudo.

A população estudada foi dividida em dois grupos quanto ao estrato sócio-econômico: muito baixo e diferente do muito baixo. Os critérios para a definição levaram em consideração o índice de aglomeração no domicílio, a área de residência e o grau de escolarização. Ver tabela 5.3.

TABELA 5.3 - Distribuição dos casos e controles segundo as características demográficas. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

CARACTERÍSTICAS	Casos		Controles	
	Nº	%	Nº	%
IDADE (ANOS)				
< de 40	3	1,0	12	2,2
40 a 49	26	8,2	65	12,1
50 a 59	98	31,0	168	31,4
60 a 69	111	35,1	193	36,0
70 e >	78	24,7	98	18,3
SEXO				
Masculino	236	74,7	334	62,3
Feminino	80	25,3	202	37,7
COR				
Amarela	7	2,2	8	1,5
Branca	247	78,2	392	73,1
Parda	47	14,9	88	16,4
Preta	15	4,7	47	8,8
Sem informação			1	0,2
ESTRATO SÓCIO-ECONÔMICO				
Baixo[1]	95	30,1	187	34,9
Diferente do baixo	221	69,9	349	65,1

[1]O paciente foi classificado no estrato sócio-econômico baixo quando pelo menos duas das seguintes condições estavam presentes: (a) quatro ou mais pessoas por dormitório no domicílio; (b) analfabeto ou primário incompleto; (c) categoria profissional do paciente classificada como pertencente à classe operária.

GRÁFICO 5.3 - Porcentagem de casos e controles segundo idade

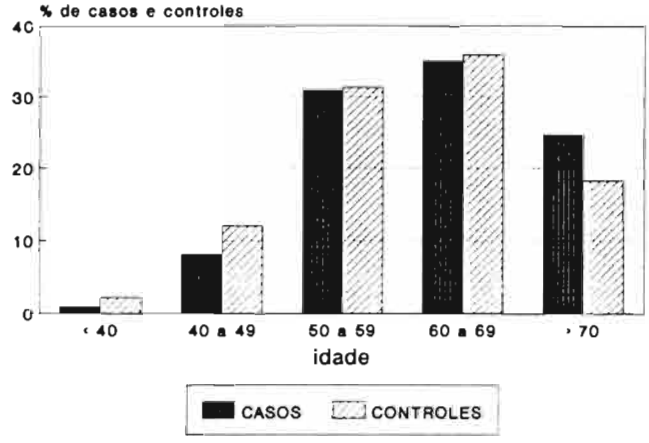


GRÁFICO 5.4 - Porcentagem de casos e controles segundo sexo

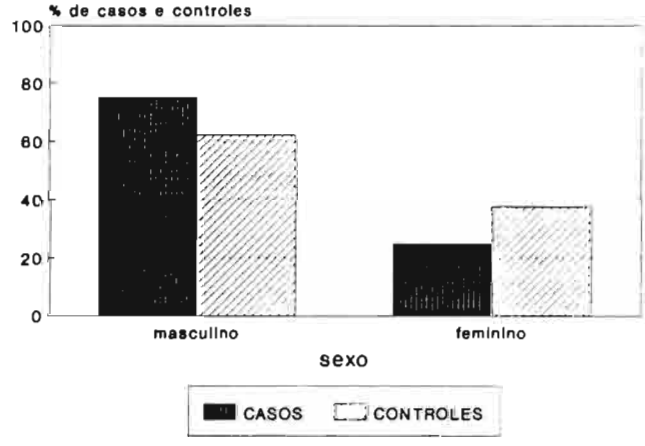


GRÁFICO 5.5 - Porcentagem de casos e controles segundo cor

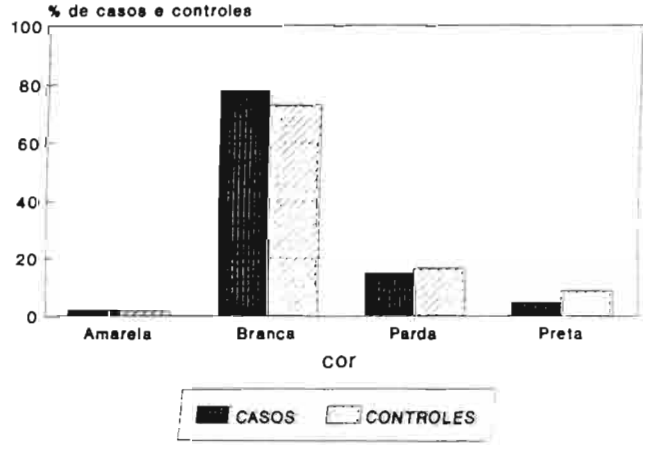


TABELA 5.4 - Distribuição dos casos e controles segundo idade e sexo. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

Idade (anos)	Homens				Mulheres			
	Casos		Controles		Casos		Controles	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
< de 40	1	0,4	5	1,5	2	2,5	7	3,5
40 a 49	19	8,1	47	14,1	7	8,8	18	8,9
50 a 59	74	31,4	119	35,6	24	30,0	49	24,2
60 a 69	79	33,5	110	32,9	32	40,0	83	41,1
70 e >	63	26,7	53	15,9	15	18,8	45	22,3
TOTAL	236	100,0	334	100,0	80	100,0	202	100,0

A distribuição dos casos de acordo com a classificação histológica recomendada pela Organização Mundial da Saúde para os carcinomas do pulmão está na tabela 5.5. Na tabela 5.6 e gráfico 5.6 discriminam-se os casos por sexo nas categorias histopatológicas principais. O tipo histológico predominante é o epidermóide (42,7%), seguindo-se o adenocarcinoma (25,1%), de pequenas células (15,5%) e o de grandes células (4,7%). Nas mulheres os adenocarcinomas têm ocorrência discretamente maior do que os tumores epidermóides.

TABELA 5.5 - Distribuição dos casos segundo o tipo histológico do tumor[1]. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

TIPO HISTOLÓGICO	Casos	
	Nº	%
CARCINOMA EPIDERMÓIDE	135	42,7
ADENOCARCINOMA		
A. Adenocarninoma sem especificação	66	21,0
B. Adenocarcinoma acinar	2	0,6
C. Adenocarcinoma papilífero	1	0,3
D. Carcinoma sólido c/secreção de muco	-	
E. Adenocarcinoma bronquíolo-alveolar	10	3,2
CARCINOMA DE PEQUENAS CÉLULAS		
A. Carcinoma de pequenas células	18	5,7
B. "Oat cell" carcinoma	30	9,5
C. Carcinoma de células intermediárias	1	0,3
CARCINOMA DE GRANDES CÉLULAS		
A. Carcinoma de grandes células	14	4,4
B. Carcinoma de células gigantes	1	0,3
C. Carcinoma de células claras	-	
CARCINOMA INDIFERENCIADO	38	12,0
TOTAL	316	100,0

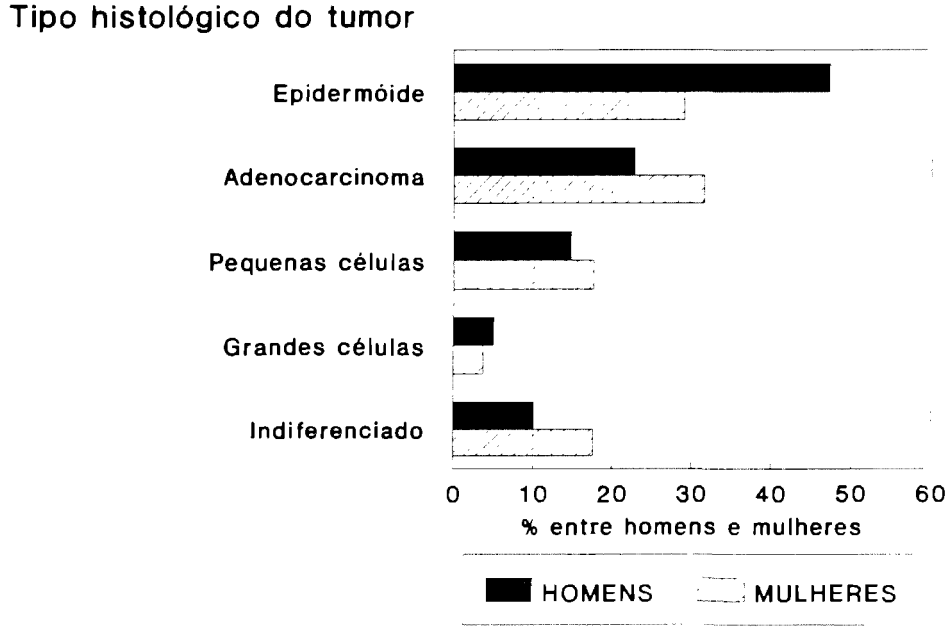
[1]World Health Organization. Histological typing to lung tumors. Am. J. clin. Pathol., 77: 123-36, 1982.

TABELA 5.6 - Distribuição dos casos por sexo segundo o tipo histológico do tumor[1]. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

TIPO HISTOLÓGICO	Casos		Homens		Mulheres	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Epidemóide	135	42,7	112	47,5	23	28,7
Adenocarcinoma	79	25,1	53	22,5	26	32,5
Pequenas células	49	15,5	35	14,8	14	17,5
Grandes células	15	4,7	12	5,1	3	3,8
Indiferenciado	38	12,0	24	10,1	14	17,5
TOTAL	316	100,0	236	100,0	80	100,0

[1]World Health Organization. Histological typing to lung tumors. Am. J. clin. Pathol., 77: 123-36, 1982.

GRÁFICO 5.6 - Porcentagem de casos por sexo segundo o tipo histológico do tumor



Pela tabela 5.7 constata-se que em 98% dos casos deste estudo a conclusão diagnóstica foi feita através de biópsia tissular ou da citologia oncótica. Entre os casos definidos por biópsia, 79,5% o foram pelo exame de espécimes do pulmão ou de brônquio. Ver tabela 5.8.

TABELA 5.7 - Distribuição dos casos segundo o principal critério diagnóstico para definição da neoplasia primária de pulmão. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

PRINCIPAL CRITÉRIO DIAGNÓSTICO	Casos	
	Nº	%
Biópsia tissular	285	90,1
Citologia oncótica	25	7,9
Broncoscopia	3	1,0
Imagem	3	1,0
TOTAL	316	100,0

Os 536 controles entrevistados tiveram uma grande variedade de diagnósticos hospitalares. Pneumologia e cardiologia foram as especialidades que mais forneceram controles (55,0%). Ver tabela 5.9 e gráfico 5.7. O diagnóstico mais comum foi a tuberculose pulmonar (14,0%), seguido das doenças pulmonares obstrutivas crônicas (8,0%), da hipertensão arterial sistêmica (6,0%) e da insuficiência cardíaca congestiva (5,6%). Os demais controles tiveram os mais diversos diagnósticos como, por

exemplo, infarto agudo do miocárdio, pneumonias, diabetes mellitus, dor abdominal, fraturas diversas, artrite reumatóide, "AIDS". Ver tabela 5.10.

TABELA 5.8 - Distribuição dos casos definidos através de biópsia segundo tecido examinado. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

TECIDO EXAMINADO NA BIÓPSIA	Casos	
	Nº	%
Parênquima pulmonar	120	42,0
Mucosa brônquica	107	37,5
Gânglio	19	6,6
Pleura	16	5,6
Traquéia	2	0,7
Carina	1	0,4
Parede torácica	1	0,4
Pericárdio	1	0,4
Osso (ilíaco)	1	0,4
Tecido cerebral	1	0,4
Tecido biopsiado não definido	16	5,6
TOTAL	285	100,0

TABELA 5.9 - Distribuição dos controles por grupos de patologia. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

ESPECIALIDADE MÉDICA	Controles	
	Nº	%
Pneumologia	170	31,7
Cardiologia	125	23,3
Gastroenterologia	51	9,5
Endocrinologia	25	4,7
Ortopedia/reumatologia	20	3,7
Neurologia	15	2,8
Moléstias infecciosas	14	2,6
Ginecologia	10	1,9
Angiologia	8	1,5
Urologia/nefrologia	7	1,3
Dermatologia	7	1,3
Outras especialidades	84	15,7
TOTAL	536	100,0

GRÁFICO 5.7 - Porcentagem de controles segundo a clínica de origem

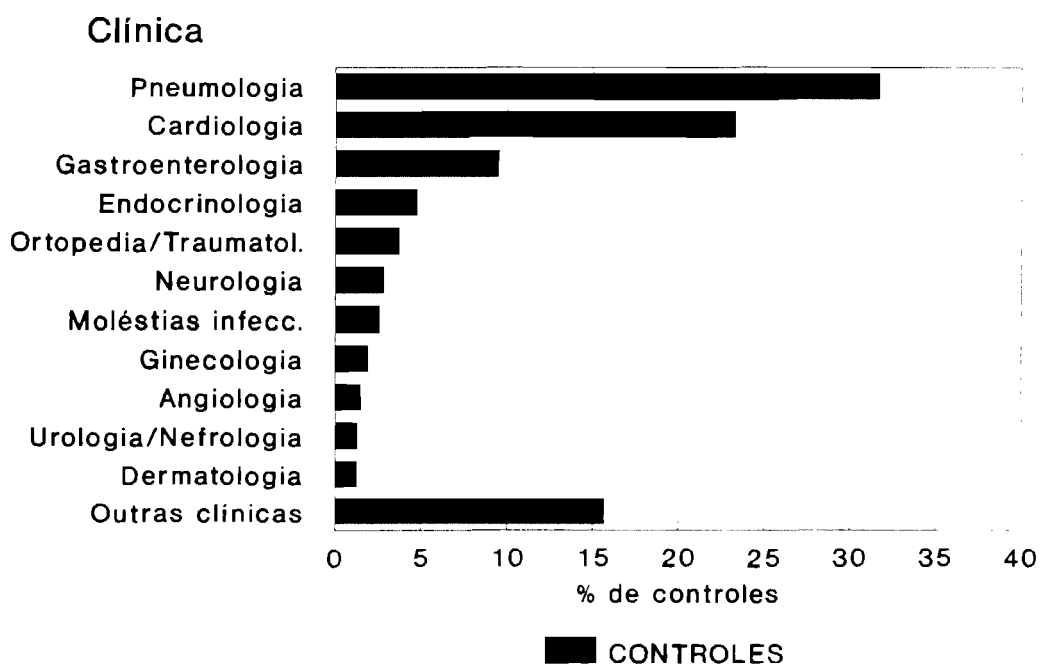


TABELA 5.10- Distribuição dos controles segundo os dez principais diagnósticos clínicos dos pacientes. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS	Controles	
	N⁰	%
- Tuberculose pulmonar ou seqüelas de tuberculose pulmonar (011.9)[1]	75	14,0
- Bronquite, enfisema e outras doenças obstrutivas das vias respiratórias (490; 491; 492)	43	8,0
- Hipertensão arterial sistêmica (401.9)	32	6,0
- Insuficiência cardíaca congestiva (428)	30	5,6
- Pneumonias e broncopneumonias por micro-organismos não especificados (481; 482; 485; 486)	18	3,3
- Angina pectoris e outras doenças isquêmicas do coração não especificadas (413; 414)	17	3,2
- Infarto agudo do miocárdio (410.9)	15	2,8
- Diabetes mellitus (250)	15	2,8
- Asma não especificada (493.9)	15	2,8
- Úlceras gástricas e duodenais (531; 532)	10	1,9
- Outros diagnósticos	266	49,6
TOTAL	536	100,0

[1]Os números entre parênteses são os códigos da Classificação Internacional de Doenças.

Foram registrados para as 852 pessoas do estudo, 3016 empregos, revelando uma rotatividade de 3,5 empregos em média por indivíduo. Considerou-se para esta análise apenas os empregos nos quais o entrevistado referiu ter permanecido um tempo igual ou superior a seis meses (tabela 5.11). A rotatividade de empregos mostrou-se um pouco maior entre os casos (média 3,8) do que entre os controles (média 3,4). Também entre os homens foi maior (média 4,2 empregos) do que entre as mulheres (média 2,2 empregos). A média do tempo de trabalho registrado foi de 40,7 anos para os homens e 26,1 anos para as mulheres.

TABELA 5.11 - Distribuição de casos e controles segundo o número de empregos. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

NÚMERO DE EMPREGOS	Casos		Controles	
	Nº	%	Nº	%
Nunca trabalhou fora de casa	12	3,8	28	5,2
1 emprego	46	14,6	96	17,9
2 a 4 empregos	152	48,1	277	51,7
5 a 9 empregos	97	30,7	121	22,6
10 ou mais empregos	9	2,8	14	2,6
TOTAL	316	100,0	536	100,0

5.2 ANÁLISE UNIVARIADA

Os resultados básicos da análise univariada dos fatores demográficos e etiológicos são mostrados na tabela 5.12. O tabagismo aparece neste primeiro exame como o fator etiológico mais intensamente associado à neoplasia pulmonar, muito embora o critério para a classificação dos tabagistas nesta fase seja bastante amplo e inespecífico (ter fumado 50 ou mais cigarros durante toda a vida). O **odds ratio** de 4,15, neste primeiro plano de análise, induz à suposição de que as pessoas que referiram ter fumado mais de 50 cigarros na vida, mantiveram a tendência de tabagismo. A presença de câncer de pulmão em familiares próximos apresenta um **odds ratio** também alto, 3,19, embora não significativo estatisticamente. Para os entrevistados com história de dez ou mais anos de trabalho industrial o **odds ratio** foi 1,24 e não significativo. As demais variáveis também não mostraram efeitos estatisticamente significantes.

Serviço de Biblioteca e Documentação
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

O consumo de cigarros é geralmente quantificado considerando o número de maços fumados por dia pelo número de anos de tabagismo (maços/ano). A tendência de dose-resposta do tabagismo para o câncer de pulmão foi analisada para os padrões compostos por tabagistas, ex-tabagistas e não-tabagistas. O grupo dos tabagistas compõe-se daqueles indivíduos que fumam regularmente na atualidade e, também, por aqueles que não fumam atualmente mas que pararam de fumar há menos de um ano. O grupo de ex-tabagistas é composto por aqueles que não fumam atualmente e que abandonaram o tabaco há um ou mais anos. Os não-tabagistas constituem-se daqueles que nunca fumaram ou referiram terem fumado menos de 50 cigarros durante toda a vida. Observa-se um risco crescente para o câncer de pulmão para os ex-tabagistas em relação aos não fumantes e dos tabagistas em relação aos ex-tabagistas. Ver tabela 5.13. A quantidade de cigarros fumados, expressa em maços-ano, também mostra correlação linear com a neoplasia pulmonar, mantendo-se a tendência de dose-resposta mesmo quando os grupos de tabagistas e ex-tabagistas foram analisados separadamente. Ver tabelas 5.14, 5.15 e 5.16.

A referência a outros cânceres na família (pai, mãe, irmãos e filhos) apresenta tendência de correlação linear com neoplasia pulmonar, considerando-se a referência à qualquer câncer e, especificamente, a câncer de pulmão em familiares, embora o teste de tendência não seja estatiscamente significativo. Ver tabela 5.17.

TABELA 5.12 - Distribuição de casos e controles segundo os fatores de risco estudados e **odds ratio** correspondente. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

VARIÁVEL	Casos		Controles		OR[1]	Intervalo de Confiança 95%[2]
	Nº	%	Nº	%		
TRABALHO INDUSTRIAL Trabalho industrial de qualquer ramo em qualquer período da vida por pelo menos 10 anos	62	19,6	88	16,4	1,24	0,85-1,80
TABAGISMO Ter fumado 50 ou mais cigarros durante toda a vida	278	87,9	342	63,9	4,15	2,79-6,20
TABAGISMO PASSIVO Moradia na infância (intenso)	55	17,4	77	14,4	0,96	0,64-1,47
Vida adulta (exposição na moradia por mais de 20 horas semanais por mais de 5 anos)	47	14,9	122	22,8	0,52	0,35-0,78
CÂNCER NA FAMÍLIA Câncer de pulmão	9	2,8	5	0,9	3,19	0,97-11,06
Qualquer câncer(exceto pulmão)	56	17,7	75	14,0	1,19	0,78-1,81
HISTÓRIA MIGRATÓRIA Ter nascido e sempre residido a cidade de São Paulo	37	11,7	63	11,8	1,10	0,69-1,73
ESTRATO SÓCIO-ECONÔMICO Baixo[3]	95	30,1	187	36,2	0,80	0,59-1,10

[1]Odds ratio.

[2]O intervalo é estatisticamente significante ao nível de $p < 0,05$ se exclui o valor de 1.

[3]O paciente foi classificado no estrato sócio-econômico baixo quando pelo menos duas das seguintes condições estavam presentes: (a) quatro ou mais pessoas por dormitório no domicílio; (b) analfabeto ou primário incompleto; (c) categoria profissional do paciente classificada como pertencente à classe operária.

TABELA 5.13 - Distribuição de casos e controles segundo tabagismo e **odds ratio** correspondente. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

VARIÁVEIS	Casos		Controles		OR[1]	Intervalo confiança 95%[2]
	Nº	%	Nº	%		
Não-tabagistas[3]	38	12,0	194	36,2	1,00 [4]	
Ex-tabagistas[5]	99	31,3	152	28,4	3,33	2,12-5,23
Tabagistas[6]	179	56,7	188	35,1	4,817	3,16-7,35
Sem informação			2	0,3		
TOTAL	316	100,0	536	100,0		

[1]Odds ratio.

[2]O intervalo é estatisticamente significante ao nível de $p < 0,05$ se exclui o valor de 1.

[3]Nunca fumaram ou fumaram menos de 50 cigarros durante toda a vida.

[4]Categoria de referência.

[5]Não fumam atualmente e abandonaram o tabaco há 1 ou mais anos.

[6]Pessoas que fumam atualmente ou que abandonaram o tabaco há menos de 1 ano.

[7]Teste tendência 59,47 ($p<0,001$)

TABELA 5.14 - Distribuição de casos e controles segundo quantidade de cigarros fumados por **tabagistas** e **ex-tabagistas** comparados com os não-tabagistas e **odds ratio** correspondente. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

MAÇOS/ANO[1]	Casos		Controles		OR2	Intervalo confiança 95%[3]
	Nº	%	Nº	%		
Nenhum[4]	38	12,0	194	36,2	1,00 [5]	
>0 a 20	36	11,4	107	20,0	1,72	1,00- 2,96
>20 a 40	57	18,0	90	16,8	3,23	1,95- 5,38
>40	183	57,9	140	26,1	6,67[6]	4,34-10,30
Sem informação	2	0,6	5	0,9		
TOTAL	316	100,0	536	100,0		

[1]Número de maços de cigarros que uma pessoa fuma ou fumou por dia multiplicado pelo número de anos de tabagismo.

[2]Odds ratio.

[3]O intervalo é estatisticamente significante ao nível de $p < 0,05$ se exclui o valor de 1.

[4]Não-tabagistas.

[5]Categoria de referência.

[6] Teste tendência 100,75 ($p < 0,001$)

TABELA 5.15 - Distribuição de casos e controles segundo quantidade de cigarros fumados pelos **tabagistas** comparados com os não-tabagistas e **odds ratio** correspondente. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

MAÇOS/ANO[1]	Casos		Controles		OR2	Intervalo confiança 95%[3]
	Nº	%	Nº	%		
Nenhum[4]	38	17,5	194	50,5	1,00[5]	
> 0 a 20	23	10,6	47	12,2	2,50	1,30- 5,02
>20 a 40	42	19,4	52	13,5	4,12	2,25- 7,01
> 40	113	52,1	87	22,7	6,63[6]	4,06-10,38
Sem informação	1	0,4	4	1,1		
TOTAL	217	100,0	384	100,0		

[1]Número de maços de cigarros que uma pessoa fuma ou fumou por dia multiplicado pelo número de anos de tabagismo.

[2]Odds ratio.

[3]O intervalo é estatisticamente significante ao nível de $p<0,05$ se exclui o valor de 1.

[4]Não-tabagistas.

[5]Categoria de referência.

[6]Teste tendência 75,00 ($p<0,001$)

TABELA 5.16 - Distribuição de casos e controles segundo quantidade de cigarros fumados pelos **ex-tabagistas** comparados com os não-tabagistas e **odds ratio** correspondente. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

MAÇOS/ANO[1]	Casos		Controles		OR2	Intervalo confiança 95%[3]
	Nº	%	Nº	%		
Nenhum[4]	38	27,7	194	56,1	1,00[5]	
> 0 a 20	13	9,5	62	17,9	1,07	0,50- 2,24
>20 a 40	15	11,0	36	10,4	2,13	1,00- 4,49
> 40	70	51,1	53	15,3	6,74[6]	3,98-11,46
Sem informação	1	0,7	3	0,9		
TOTAL	137	100,0	346	100,0		

[1]Número de maços de cigarros que uma pessoa fuma ou fumou por dia multiplicado pelo número de anos de tabagismo.

[2]Odds ratio.

[3]O intervalo é estatisticamente significante ao nível de $p<0,05$ se exclui o valor de 1.

[4]Não-tabagistas.

[5]Categoria de referência.

[6]Teste tendência 61,83 ($p<0,001$)

TABELA 5.17 Distribuição de casos e controles segundo câncer na família e **odds ratio** correspondente. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

CÂNCER NA FAMÍLIA	Casos		Controles		OR[1]	Intervalo confiança 95%[2]
	Nº	%	Nº	%		
Sem câncer	260	82,3	461	86,0	1,0[3]	
Qualquer câncer (exceto pulmão)	47	14,9	70	13,1	1,19	0,78-11,81
Câncer de pulmão	9	2,8	5	0,9	3,20[4]	0,97-11,08
TOTAL	316	100,0	536	100,0		

[1]Odds ratio.

[2]O intervalo é estatisticamente significante ao nível de $p<0,05$ se exclui o valor de 1.

[3]Categoria de referência.

[4]Teste tendência 3,35 ($p=0,067$)

A variável trabalho na fase de análise univariada foi explorada de forma rudimentar e não apresentou resultados significativos. O critério utilizado para definir trabalho industrial neste primeiro momento, bastante inespecífico, não permitia separar adequadamente os indivíduos. Procurou-se, então, categorizar a variável trabalho considerando a profissão declarada pelo entrevistado. Definiram-se três grandes grupos para classificar as profissões: (a) **profissionais**, abrangendo basicamente os profissionais liberais e executivos; (b) **operários**, comportando os trabalhadores ligados ao processo de produção industrial; e (c) **outras profissões**, composto pelas profissões não incluídas nas categorias anteriores. Os graus das associações encontradas não foram estatisticamente significativas (tabela 5.18). Este

resultado reflete, provavelmente, o baixo poder discriminador conferido pela profissão declarada pelo entrevistado para classificar indivíduos expostos e não expostos a cancerígenos. Ao ser questionada sobre sua profissão, uma pessoa refere-se à profissão que exerce naquele momento ou a última que exerceu imediatamente antes de adoecer ou aposentar-se. É óbvio que isto limita a compreensão da história de vida do paciente no relativo ao trabalho e dos diversos ramos de atividade onde atuou.

TABELA 5.18 - Distribuição de casos e controles segundo profissão, categorizada por grupamentos profissionais[1], e **odds ratio** correspondente. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

GRUPAMENTO PROFISSIONAL	Casos		Controles		OR[2]	Intervalo confiança 95%3
	Nº	%	Nº	%		
Profissionais	11	3,5	13	2,4	1,00[4]	
Outras ocupações	178	56,3	310	57,8	1,47	0,60 - 3,59
Operários[5]	109	34,5	186	34,7	1,44	0,58- 3,58
Sem informação	18	5,7	27	5,1		
TOTAL	316	100,0	536	100,0		

[1]A categorização por grupamento profissional foi feita a partir da profissão declarada pelo paciente.

[2]Odds ratio.

[3]O intervalo é estatisticamente significante ao nível de $p < 0,05$ se exclui o valor de 1.

[4]Categoria de referência.

[5]Inclui operários da construção civil.

5.3 ANÁLISE ESTRATIFICADA

A distribuição dos casos e controles por faixas de escores utilizando-se a **Classificação de Exposição Ocupacional a Cancerígenos por Escores I** é apresentada na tabela 5.19. Observa-se tendência de escores mais altos entre os casos. O resultado, sem considerar o controle das variáveis de confusão, mostra que o grupo com escores mais altos (acima de 41) e, portanto, supostamente com maior probabilidade de exposição a agentes cancerígenos durante a vida no trabalho, quando comparado com o grupo de menores escores, apresenta a associação mais alta e estatiscamente significante - **odds ratio** 1,86. O teste de tendência indicou tendência linear, com aumento do risco de carcinoma broncogênico dos menores para os maiores escores.

A análise estratificada com a **Classificação I**, contemplando o controle das variáveis sexo, idade e tabagismo identificou um **odds ratio** estatiscamente significante de 2,06 para o grupo com escores mais altos comparado com a categoria de referência, composta pelos trabalhadores com os menores escores. Nesta análise não foi possível calcular a tendência. Ver tabela 5.20.

TABELA 5.19 - Distribuição de casos e controles por faixas de escore segundo a Classificação de Exposição Ocupacional a Cancerígenos por Escores I e **odds ratio** correspondente. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

ESCORE	Casos		Controles		OR[1]	Intervalo confiança 95%[2]
	Nº	%	Nº	%		
0 - 5	61	19,3	135	25,2	1,00[3]	
6 - 10	52	16,5	96	17,9	1,20	0,74 - 1,93
11 - 20	58	18,4	90	16,8	1,43	0,89 - 2,29
20 - 40	70	22,2	123	22,9	1,26	0,81 - 1,96
41 ou mais	74	23,4	88	16,4	1,86[4]	1,18 - 2,94
Sem informação	1	0,3	4	0,7		
TOTAL	316	100,0	536	100,0		

[1]Odds ratio.

[2]O intervalo é estatisticamente significante ao nível de $p<0,05$ se exclui o valor de 1.

[3]Categoria de referência.

[4]Teste tendência 6,54 ($p=0,011$)

TABELA 5.20 - Distribuição de casos e controles por faixas de escore segundo a Classificação de Exposição Ocupacional a Cancerígenos por Escores I, com controle de sexo, idade e tabagismo, e **odds ratio** correspondente. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

ESCORE	Casos		Controles		OR[2]	Intervalo confiança 95%
	Nº	%	Nº	%		
0 - 5	61	19,3	135	25,2	1,00[3]	
6 - 10	52	16,5	96	17,9	0,92	0,53 - 1,60
11 - 20	58	18,4	90	16,8	1,17	0,76 - 2,51
20 - 40	70	22,2	123	22,9	0,97	0,58 - 1,92
41 ou mais	74	23,4	88	16,4	2,06	1,08 - 5,48
Sem informação	1	0,3	4	0,7		
TOTAL	316	100,0	536	100,0		

[1]Odds ratio.

[2]O intervalo é estatisticamente significante ao nível de $p<0,05$ se exclui o valor de 1.

[3]Categoria de referência.

Os resultados com **odds ratios** oscilantes entre os estratos obtidos com a **classificação** I e não mostrando um efeito de dose-resposta linear sugeriam a hipótese de baixa sensibilidade da classificação para definir exposição, a qual poderia não estar separando adequadamente os indivíduos expostos dos não-expostos. Foi considerando este fato que construiu-se a **Classificação de Exposição Ocupacional a Cancerígenos por Escores II.**

A tabela 5.21 mostra a análise utilizando a escala logarítmica desta **Classificação II** com os indivíduos separados em quatro aglomerados e sem considerar o controle das potenciais variáveis de confusão. Observe-se agora a relação dose-resposta mais adequada do que aquela obtida com a **Classificação I** (ver tabela 5.19) e o teste de tendência estatisticamente significante.

TABELA 5.21 - Distribuição de casos e controles em aglomerados por faixas de escore na escala logarítmica segundo a Classificação de Exposição Ocupacional a Cancerígenos por Escore II e **odds ratio** correspondente. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

AGLOMERADOS	Variação do escore na escala logarítmica	Casos		Controles		OR[1]	Intervalo confiança 95%[2]
		Nº	%	Nº	%		
1	0 a 4	95	30,1	218	40,7	1,0[3]	
2	4,02 a 4,92	86	27,2	142	26,5	1,39	0,95 - 2,03
3	4,93 a 5,83	84	26,6	130	24,3	1,48	1,01 - 2,17
4	5,84 a 7,96	51	16,1	46	8,6	2,54[4]	1,56 - 4,16
TOTAL		316	100,0	536	100,0		

[1]Odds ratio.

[2]O intervalo é estatisticamente significante ao nível de $p<0,05$ se exclui o valor de 1.

[3]Categoria de referência.

[4]Teste tendência 14,46 ($p<0,001$)

Para a análise estratificada com a **Classificação II** considerou-se o controle das variáveis idade e sexo e, ainda, outras duas, que mostraram odds ratio elevados na análise univariada: tabagismo e câncer de pulmão na família. Procedeu-se então à análise estratificada passo a passo considerando inicialmente o controle das variáveis uma a uma, posteriormente duas a duas, a seguir três a três e, finalmente, controlando as quatro variáveis simultaneamente.

Como pode ser observado na tabela 5.22 as variáveis câncer de pulmão na família e idade não indicaram estar confundindo os resultados, pois mostraram resultados de **odds ratio** (quando comparados o último conglomerado com o de referência) muito próximo do identificado na análise sem controle. Também o controle conjunto destas duas variáveis não mostrou confusão. As variáveis potencialmente confundidoras são tabagismo e sexo que sempre apresentaram tendência a modificar o **odds ratio** quando presentes, tanto quando tratadas isoladamente quanto em conjunto com outras variáveis.

TABELA 5.22 - **Odds ratio** e respectivos intervalos de confiança da análise estratificada da exposição ocupacional, controlando as variáveis tabagismo, câncer de pulmão na família, sexo e idade. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

VARIÁVEIS	OR[1]	Intervalo Confiança 95%	Confusão
Sem controle	2,54	1,56 - 4,16	
Tabagismo	1,54	0,89 - 2,71	SIM
Câncer de pulmão na família	2,58	1,58 - 4,25	NÃO
Sexo	1,79	1,00 - 3,24	SIM
Idade	2,49	1,52 - 4,10	NÃO
Tabagismo + câncer de pulmão na família	1,60	0,93 - 2,84	SIM
Tabagismo + sexo	1,80	0,97 - 3,47	SIM
Tabagismo + idade	1,51	0,86 - 2,74	SIM
Câncer de pulmão na família + sexo	1,85	1,02 - 3,41	SIM
Câncer de pulmão na família + idade	2,49	1,55 - 4,24	NÃO
Sexo + idade	1,77	0,97 - 3,27	SIM
Tabagismo + câncer de pulmão na família + sexo	1,86	0,99 - 3,66	SIM
Tabagismo + câncer de pulmão na família + idade	1,56	1,14 - 3,73	SIM
Tabagismo + sexo + idade	1,62	1,04 - 4,09	SIM
Câncer de pulmão na família + sexo + idade	1,87	1,03 - 3,60	SIM
Tabagismo + câncer de pulmão na família + sexo + idade	1,67	0,87 - 3,25	SIM

[1]Odds ratio. Valor do odds ratio referente à comparação do grupo potencialmente mais exposto (nível 4) com o grupo potencialmente menos exposto (nível 1).

Na tabela 5.23 é apresentada a análise estratificada com a **Classificação** II para os quatro aglomerados de escores e controlando conjuntamente as quatro variáveis: tabagismo, câncer de pulmão na família, sexo e idade. Os resultados, embora não consistentes quando comparados aos obtidos na análise sem controle (tabela 5.21), indicam tendência linear do efeito dose-resposta.

TABELA 5.23 - Distribuição de casos e controles em aglomerados por faixas de escore na escala logarítmica segundo a Classificação de Exposição Ocupacional a Cancerígenos por Escore II, com controle das variáveis sexo, idade, tabagismo e câncer de pulmão na família, e **odds ratio** correspondente. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

AGLOMERADOS	Variação do escore na escala logarítmica	Casos[1]		Controles[1]		OR[2]	Intervalo confiança 95%[3]
		N°	%	N°	%		
1	0 a 4,00	94	29,9	217	40,7	1,0[4]	
2	4,02 a 4,92	86	27,4	142	26,6	1,09	0,68 - 1,72
3	4,93 a 5,83	83	26,4	130	24,4	1,26	0,74 - 2,15
4	5,84 a 7,96	51	16,3	44	8,3	1,67	0,87 - 3,25
TOTAL		314	100,0	533	100,0		

[1]2 casos e 3 controles perdidos por falta de informações sobre variáveis.

[2]Odds ratio.

[3]O intervalo é estatisticamente significante ao nível de $p<0,05$ se exclui o valor de 1.

[4]Categoria de referência.

5.4 ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA

Para a análise dos dados desta pesquisa utilizou-se a regressão logística não-condicional contemplando todas as variáveis principais simultaneamente.

O modelo logístico foi aplicado para examinar o efeito de cinco variáveis principais: exposição ocupacional, sexo, idade, tabagismo e referência a câncer de pulmão na família. Outras variáveis consideradas como possivelmente importantes para distingüir casos dos controles e investigadas através da entrevista foram

eliminadas da análise de regressão logística por não terem apresentado significância estatística na análise univariada. Estas variáveis são: história migratória, tabagismo passivo na infância, tabagismo passivo na vida adulta e estrato sócio-econômico.

O resultado da regressão logística para cada variável, considerando o coeficiente e a significância estatística, está na tabela 5.24. O coeficiente obtido para a exposição ocupacional significa um aumento da probabilidade de câncer de pulmão da ordem de $e^{0,2262}$ para cada diferente nível de exposição.

Como está sendo usada a escala logarítmica:

$$\ln = 0,2262 \text{ (nível de exposição)}$$

$$OR = e^{0,2262 \text{ (nível de exposição)}}$$

Foram definidos quatro níveis de exposição (quatro aglomerados). O aglomerado 1 é a categoria de referência. Então, para avaliar o último nível de referência (aglomerado 4 - comportando aqueles com maior probalidade de exposição cancerígena) em relação à categoria de referência (aglomerado 1 - aqueles com menor probabilidade de exposição cancerígena):

$$OR = e^{0,2262 \times 3}$$

o que determina um **odds ratio** estatisticamente significante de 1,97.

TABELA 5.24 - Coeficiente específico e nível de significância obtido pela análise de regressão logística não-condicional para as variáveis exposição ocupacional[1], sexo, idade, tabagismo, câncer de pulmão na família. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

VARIÁVEIS	Coeficiente	p[2]
Exposição ocupacional	0,2262	0,008
Sexo	0,2257	0,280
Idade	0,01901	0,013
Tabagismo	0,01789	<0,001
Câncer pulmão família	0,2701	0,127

[1]Classificação de Exposição Ocupacional a Cancerígenos por Escores II, aglomerados de escores na escala logarítmica.

[2]Nível de significância.

TABELA 5.25 - Coeficiente específico e nível de significância obtido pela análise de regressão logística não-condicional para as variáveis exposição ocupacional (resíduo)[1], sexo, idade, tabagismo, câncer de pulmão na família. Região Metropolitana de São Paulo, 1990/91.

VARIÁVEIS	Coeficiente	p[2]
Exposição ocupacional	0,1867	0,024
Sexo	0,1478	0,461
Idade	0,02304	0,003
Tabagismo	0,01792	<0,001
Câncer pulmão família	0,2589	0,143

[1]Classificação de Exposição Ocupacional a Cancerígenos por Escores II, resíduo dos escores da exposição ocupacional na escala logarítmica controlando o fator tempo.

[2]Nível de significância.

A regressão logística mostrou resultado semelhante aos da análise estratificada. Portanto, os dados revelam que os indivíduos que trabalharam por longo tempo em setores com potencial exposição, de ramos de atividade com maior risco de exposição a cancerígenos para o pulmão, têm cerca de duas vezes o risco de desenvolver carcinoma broncogênico em relação àqueles com menor exposição.

Controlando o fator tempo na composição do escore e analisando os dados do resíduo com controle das variáveis sexo, idade, tabagismo e câncer de pulmão na família, identificou-se o coeficiente de 0,1867 para a exposição ocupacional levando o **odds ratio** a cair para 1,75 quando comparados o aglomerado 4 e o aglomerado 1 (tabela 5.25).

A diferença entre os resultados da análise com os escores na escala logarítmica e aquela com os resíduos indica a contribuição do fator tempo nos fatores de risco ocupacionais para o câncer de pulmão.

CAPÍTULO 6

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

"Hume notou em definitivo que os argumentos de Berkeley não admitiam a menor réplica e não causavam a menor convicção."

Jorge Luiz Borges

Tlön, Uqbar, Orbis Tertius

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A freqüência da neoplasia pulmonar no conjunto dos hospitais estudados ficou em torno de 40 casos mensais. A concentração de casos entrevistados (54,4%) nos dois primeiros meses do trabalho de campo, julho a agosto, indica que parcela desses pacientes era portadora do câncer há mais tempo e, provavelmente, em estágios mais avançados de evolução da doença.

Aproximadamente 90% dos casos estão incluídos em quatro categorias histológicas: epidermóide (42,7%); adenocarcinoma (25,1%); pequenas células (15,5%); e grandes células (4,7%). A maior proporção de carcinoma epidermóide e adenocarcinoma, segue tendência observada a nível internacional[5,24].

Recentemente, uma maior incidência de adenocarcinomas em relação ao tipo histológico epidermóide tem sido notada nos Estados Unidos[5,21]. Esta mudança

Serviço de Biblioteca e Documentação
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

no perfil de ocorrência de tipos histológicos do câncer de pulmão tem sido atribuída a dois fatores: definição mais precisa dos critérios de classificação histopatológica e aumento da população exposta a carcinógenos ambientais[5].

Estabelecer o diagnóstico histopatológico acurado de um caso isolado de carcinoma broncogênico é, às vezes, difícil. Em determinados casos, o padrão histológico pode ser facilmente reconhecido, entretanto, em outros, pode apresentar-se pouco diferenciado, dificultando ao patologista encontrar evidências para a adequada classificação do tumor. Por outro lado, um espécime de biópsia pode não ser representativo do tumor. Em tais situações, um carcinoma epidermóide ou um adenocarcinoma pouco diferenciado pode ser classificado como carcinoma indiferenciado. É importante assinalar que muitos cânceres têm duas ou mais variações histológicas em diferentes partes do tumor e a classificação é sempre baseada no tipo histológico predominante[5].

Evidências epidemiológicas sugerem que o tabagismo concorre para o aumento da incidência dos quatro tipos histológicos. Como já discutido no capítulo 2, os tumores epidermoide e de pequenas células mostram associação mais intensa com o tabagismo e certas exposições ocupacionais estão associadas a tipos histológicos específicos[24,33,41].

Apenas 2% dos casos deste estudo não tiveram o diagnóstico confirmado por histopatologia ou citologia, o que garante a acurácia no diagnóstico de neoplasia pulmonar dos casos aceitos para o estudo.

Muitos estudos sobre câncer de pulmão realizados em outros países, particularmente nos Estados Unidos, têm enfatizado a variável cor e observado uma maior ocorrência da patologia entre a população negra[6,23,32]. Cor, mais que uma variável demográfica, é uma variável social. Esta informação no Brasil está

sujeita a várias distorções, ligadas sobretudo a aspectos culturais e à intensa miscigenação da população. Os dados obtidos neste estudo em relação à cor, mostrando maior ocorrência de neoplasia pulmonar entre indivíduos brancos, podem apenas estar refletindo a tendência cultural do **branqueamento** da população, distorção que leva pessoas não brancas a serem classificadas como tal. Portanto, este dado no Brasil não permite maiores inferências.

A rotatividade da força de trabalho representada neste estudo por casos e controles, com média de 3,5 empregos por mais de seis meses na vida, está aquém do que se esperava. Este resultado é semelhante ao encontrado em um estudo epidemiológico de caso-controle sobre o mesmo tema realizado no Canadá[35], embora não tenha sido indicado o critério para tempo de trabalho; e inferior ao encontrado em outro caso-controle na Alemanha[17] (média de 6,6 empregos entre os homens e de 5,0 entre as mulheres), onde foram considerados os trabalhos com tempo de emprego acima de três meses. Supõe-se que a rotatividade dos trabalhadores brasileiros seja maior que a dos canadenses e dos alemães pela diferença da estrutura sócio-econômica dos três países. Alguns fatos devem ser considerados para explicar esta média baixa de empregos na vida detectada no estudo entre os trabalhadores da RMSP.

A rotatividade é diferente entre os sexos. É maior entre os homens (média de 4,2 empregos) do que entre as mulheres (média de 2,2 empregos). A maior rotatividade entre os homens pode ser apenas decorrência do maior tempo de história de trabalho (média de 40,7 anos), em relação ao referido pelas mulheres (média de 26,1 anos). Esta diferença ocorre apesar de a média de idade entre os homens e mulheres ser semelhante, respectivamente 61,1 e 61,6 anos. Não é significativamente diferente as médias entre casos-homens (4,4 empregos) e controles-homens (4,0 empregos).

Neste estudo rastrearam-se todos os trabalhos do indivíduo, tanto os que exerceu no mercado formal quanto aqueles do informal. Muitos pacientes referiram ter iniciado a trabalhar na agricultura com 8, 9 ou 10 anos de idade. Isto deve ter contribuído para que a média de tempo de trabalho detectada entre os homens tenha sido maior do que o tempo de 35 anos estabelecido pela legislação para a aposentadoria. Um outro aspecto a ser salientado é que não foram registrados empregos aos quais o entrevistado esteve ligado por menos de seis meses. É provável que nesta faixa de tempo esteja a maior probabilidade de mudanças de empregos. Por outro lado pessoas que desenvolveram atividades artesanais e na qualidade de autônomos como, por exemplo, pedreiros, sapateiros, carpinteiros, açougueiros, padeiros, etc., tiveram registrado o tempo total que estiveram ligados a esta atividade, mesmo que tivessem mudado com freqüência de local de trabalho.

A maior parte dos controles (45,1%) foi selecionada no Complexo Hospitalar do Mandaqui (CHM), que forneceu controles para emparelhamento com os casos do Hospital A.C. Camargo, onde foram identificados 29,4% dos casos. Além disso, também no CHM foram identificados controles para emparelhamento com os seus próprios casos (1,9%) e, ainda, os do Hospital Santana (1,3%).

Buscou-se, no planejamento do estudo, emparelhar as variáveis idade e sexo. Afastamentos de pacientes do estudo e mudanças de classificação nas categorias de caso para controle, ou de controle para caso, geraram diferenças entre os grupos em relação a essas variáveis. Na fase de análise foi considerado o controle destas variáveis.

A maior ocorrência de tuberculose pulmonar (14%) entre os controles decorre, em parte, da prevalência desta patologia na região mas, mais importante, isto se deve ao fato de que parcela significativa dos controles (45,1%) foi selecionada

no CHM, hospital de referência para o tratamento da tuberculose no Estado de São Paulo. A segunda maior ocorrência patológica entre os controles é formada pelos pacientes com doenças obstrutivas crônicas das vias aéreas respiratórias (8%). Tais evidências remetem à discussão de potenciais vícios de seleção de controles. Como este estudo caso-controle é baseado em populaçõe hospitalares, haveria chances da ocorrência da falácia de Berkson, discutida no capítulo 3.

A ampla variação de diagnósticos clínicos (ver tabela 5.10) permite inferir que não houve vícios de seleção de controles e que o viés de Berkson que ameaça este tipo de desenho foi contornado. Doenças reconhecidamente associadas ao tabagismo como, por exemplo, bronquite, enfisema ou o infarto do miocárdio, não foram motivo para exclusão do controles pois poderiam levar à baixa prevalência do tabagismo entre os controles e esta variável pode ser controlada na análise.

No capítulo **Material e Método**, assinalaram-se os dois critérios de exclusão de controles nesta investigação: pacientes admitidos por qualquer tipo de câncer e doenças relacionadas ao trabalho. Compare-se, a título de exemplo, tais critérios com os de outros dois estudos estruturados com o mesmo objetivo de examinar o papel da exposição ocupacional no câncer.

Flanders et al.[13] ao estudarem fatores de risco relacionados ao trabalho com câncer de laringe, excluíram como controles pacientes com câncer, doenças pulmonares e doenças relacionadas ao trabalho. Nessa abordagem os autores procuram reduzir potenciais erros de classificação ao excluírem pacientes com câncer e outras doenças pulmonares. Ao afastarem pacientes com doenças pulmonares não-neoplásicas, os autores procuraram evitar vieses orientados no sentido da hipótese nula, considerando a possibilidade de associações entre patologias pulmonares, como, por exemplo, as doenças obstrutivas crônicas, com determinadas

exposições ocupacionais. Ao excluírem pacientes com doenças relacionadas ao trabalho evitavam também viés em direção à hipótese nula.

Jöckel et al.[17] estudando riscos ocupacionais e ambientais para o câncer de pulmão, assumiram como único critério de exclusão doenças relacionadas ao tabagismo. O critério de exclusão de controles utilizado por estes autores procura evitar a interferência de uma variável de confusão extremamente importante quando se estudam riscos ocupacionais e câncer de pulmão: o tabagismo. A situação colocada com tal critério é que, sistematicamente, foram afastados como controles pacientes com maior probabilidade de fumarem. Desta forma, a proporção de tabagistas entre os controles seria menor do que entre os casos, podendo levar a estimativas altas e distorcidas da relação trabalho-câncer que estariam refletindo, na verdade, as diferenças no uso do tabaco entre as populações de casos e controles.

Linet e Brookmeyer[19] analisaram dezoito estudos de caso-controle sobre câncer de pulmão, dos quais nove haviam utilizado controles hospitalares. Apenas um não havia definido critérios de exclusão. Um outro excluiu pacientes com doenças do pulmão e outras doenças respiratórias seguindo, portanto, o critério de exclusão por região anatômica. Dois outros estudos excluíram pacientes por região anatômica e com outros cânceres. Outros dois apenas pacientes com cânceres que não de pulmão e, em três estudos, a exclusão atingiu pacientes com doenças associadas ao tabagismo, portanto, critério relacionado à exposição.

O uso de controles de pacientes com cânceres é uma discussão metodológica dos modelos caso-controle sujeita a controvérsias. **Linet e Brookmeyer**[19], no início dos anos 80, fizeram um levantamento do uso de controles com cânceres em estudos de caso-controle sobre câncer e identificaram algumas vantagens no uso

de controles com câncer: (a) redução da ocorrência do viés de memória; (b) minimização do viés do entrevistador; (c) avaliação adequada da especificidade da exposição; e (d) praticabilidade na identificação dos controles. Os autores discutem também as desvantagens do uso deste tipo de controle. Nestas condições o **odds ratio** estimado não significaria o risco da doença em relação à população sadia. Portanto, o significado do risco relativo como medida de associação em comparações de caso de câncer/controle de câncer necessitam interpretações à luz dos controles escolhidos. Os controles com câncer podem ter tido maior probabilidade de exposição a potenciais fatores de confusão, particularmente, exposições que podem ser relacionadas a mais de um tipo de câncer.

Com relação à tuberculose, além do aspecto concernente ao erro diagnóstico, ou seja, possíveis cânceres de pulmão estarem diagnosticados como tuberculose, ou vice-versa, fato que induziria a erros de classificação de casos e controles, há ainda a especulação de que a tuberculose possa ser um fator de risco para o câncer de pulmão. Desde o advento da efetiva terapia para tuberculose, as cicatrizes pulmonares resultantes da tuberculose no pulmão poderiam, por mecanismo de atrito, induzir ao câncer de pulmão. Entretanto, a existência desta associação não é aceita unanimemente[41].

A seleção apropriada de um grupo controle é dos pontos mais críticos nos estudos epidemiológicos de tipo caso-controle e, pelo que se discutiu, não há nenhum tipo de controle adequado para todos os estudos e nem critérios rígidos sobre o que representaria um grupo controle aceitável. Evidentemente, essa discussão assume contornos diferentes quando os controles provém da comunidade, onde são rastreados entre pessoas aparentemente sadias.

A inclusão de controles com patologia pulmonar não-neoplásica neste estudo pode ter introduzido viés na direção da hipótese nula. Isto não deixa de ser particularmente importante nos resultados obtidos, embora seja difícil avaliar o grau desta interferência. É importante assinalar, entretanto, que houve o cuidado em eliminar como controles pacientes com diagnósticos com referência explícita a qualquer relação da patologia com o trabalho como, por exemplo, asma atribuída a fatores ocupacionais.

A análise univariada identificou prontamente o tabagismo como um fator intensamente associado ao câncer de pulmão. A consistência desta associação aumentou gradativamente à medida que os procedimentos de análise buscaram definir a relação dose-resposta, ponderando a quantidade de cigarros fumados por dia e anos de tabagismo (tabelas 5.13; 5.14; 5.15 e 5.16). Esta associação detectada em São Paulo apenas confirma aquelas já identificadas em outros estudos realizados nas últimas quatro décadas nos países desenvolvidos[9,18,27,41,42].

A variável câncer de pulmão em familiares também mostrou **odds ratio** alto (3,19). O resultado não é significativo estatisticamente; entretanto, o limite inferior do intervalo de confiança, muito próximo de 1, indica tendência no sentido de associação válida e que poderia ser identificada com uma amostra maior. Este fato poderá ser testado ao se analisar o conjunto completo de dados disponíveis. Apesar de não ser objetivo principal desta tese, o tema comporta uma breve discussão.

Alguns estudos tem mostrado que a ocorrência de determinado tipo de câncer está relacionado à incidência de outros cânceres na família, particularmente câncer no mesmo órgão e entre parentes em primeiro grau[12,26,34].

Uma história familiar positiva para câncer representa mais do que simplesmente outro fator de risco importante. Sendo uma variável modificadora do efeito, a suscetibilidade genética pode conferir maiores riscos de desenvolvimento de um neoplasma para um dado nível de exposição a carcinógenos. A discussão até agora colocada na literatura é buscar entender se os aglomerados familiares de câncer significam realmente a determinação de heranças genéticas que induzem ao câncer ou apenas refletem tendência semelhante de exposição ambiental entre os membros de uma família, representada, por exemplo, pela cultura alimentar, tabagismo e exposição ocupacional.

O mais provável é que os fatores genéticos e ambientais estejam interligados. Diversas evidências sugerem que, virtualmente, todos os cânceres resultam de danos ou alterações do DNA[26,37]. Entre as teorias carcinogênicas postula-se que duas mutações podem ser necessárias para o desenvolvimento de um tumor, uma das quais seria germinal, transmitida verticalmente, e a outra somática, dependente de fatores ambientais. Mesmo indivíduos com a mutação genética podem não desenvolver câncer na ausência de mutação somática, possivelmente devido a não exposição a carcinógenos.

Estudos de biologia molecular sugerem que a capacidade de metabolização da debrisoquina, uma droga anti-hipertensiva, é determinada geneticamente por um raro gene autossômico determinado por herança Mendeliana, que estaria intensamente relacionado ao câncer de pulmão[4,26,34].

Estudos epidemiológicos, por sua vez, têm mostrado a estreita ligação da exposição a fatores ambientais, agindo num mesmo sentido em uma mesma família, como determinantes no achado dos agregados cancerígenos familiares[34].

A agregação familiar de cânceres pode, portanto, ser o resultado de herança multifatorial, na qual a suscetibilidade é determinada pelo efeito aditivo de um número de genes em conjugação com fatores ambientais. Admitindo-se que o câncer resulta de uma interação gene-ambiente, não considerar a suscetibilidade genética, através da história familiar, pode resultar em estimativas de risco distorcidas, pois pessoas com exposições similares mas diferindo em relação à suscetibilidade genética podem, erroneamente, ser consideradas como tendo o mesmo risco. O efeito sobre o risco relativo pode ser análogo ao de deixar de considerar outros fatores de confusão potencialmente importantes[26].

Este é um campo de fronteira e que tem muito a ser explorado tanto pelo caminho da biologia molecular como da epidemiologia.

Outras variáveis investigadas através da análise univariada como tabagismo passivo, história migratória e estrato sócio-econômico não mostraram **odds ratios** importantes e tampouco significativos estatisticamente.

Tabagismo passivo tem sido um fator de risco bastante estudado desde a última década e mostrado riscos maiores para pessoas não-fumantes que vivem junto a tabagistas **pesados**[10,16,38]. O fato de não ter sido possível identificar riscos relativos importantes com os dados aqui apresentados deve-se, provavelmente, à necessidade de recortes mais específicos dentro do banco de dados deste estudo. Seria necessário, talvez, seguir a abordagem de **Hirayama**[16] ou **Pershagen et al.**[25], que separaram casos e controles do sexo feminino para testar a relação. Na tabela 5.13 nota-se que 38 casos e 194 controles nunca fumaram. É com este grupo que futuras análises da variável tabagismo passivo devem ser desenvolvidas.

Os resultados são menos convincentes na literatura no referente aos riscos diferenciados para o carcinoma broncogênico relacionados à história migratória, contemplando as experiências urbano-rural; e estrato sócio-econômico.

Os epidemiologistas têm tradicionalmente usado comparações geográficas de taxas de mortalidade por cânceres específicos para fazerem referências etiológicas sobre neoplasmas. A história migratória do indivíduo permite explorar aspectos relacionados à exposição urbano-rural que, em conseqüência, permitiria inferir sobre possíveis riscos ligados à poluição do ar. Esta abordagem é baseada na suposição não provada de que as taxas de incidência e mortalidade por câncer estão altamente correlacionadas dentro de áreas geográficas. Os dados disponíveis são contraditórios. Estudos que mostraram correlação entre distribuição geográfica e câncer de pulmão como o de **Henderson et al.**[15], que identificou maior ocorrência de neoplasia pulmonar em regiões onde estavam localizadas indústrias que emitiam hidrocarbonetos aromáticos polinucleares (PAH), reconhecido cancerígeno, sofrem as conseqüências do modelo ecológico. O estudo de **Buffler et al.**[3], também com abordagem ecológica, não encontrou associação entre poluição do ar e câncer de pulmão. **Doll e Peto**[10] julgam que os dados destes estudos não possuem a acurácia suficiente para estimar possíveis diferenças entre o urbano e o rural na causalidade do câncer de pulmão. Um estudo de caso-controle realizado no Novo México, Estados Unidos[31], mostrou que os padrões de história residencial foi o mesmo entre casos e controles, portanto, não mostrando associações consistentes da variável história de residência com risco de neoplasia pulmonar.

Conseqüência das dificuldades para estruturar o trabalho de campo, discutidas no capítulo 4, não foi possível incorporar no estudo pacientes de estratos sócio-econômicos mais altos. A análise dos dados não identificou a variável estrato sócio-econômico como suficientemente discriminadora do risco de câncer de pulmão.

Os estudos que mostraram riscos consistentes para diferentes estratos sócio-econômicos como, por exemplo, o de **Devesa e Diamond**[8], que identificaram ocorrência de câncer de pulmão 50% maior entre homens de níveis sociais mais baixos quando comparados com os homens do estrato social mais alto, têm a fragilidade dos estudos ecológicos, devido à introdução de potenciais vieses decorrentes da agregação, e, possivelmente, não suportariam a argumentação se, na mesma população estudada, fosse aplicado um estudo individualizando pessoas em relação a outras variáveis como ocupação e tabagismo. A variável sócio-econômica é muito influenciada pela ocupação, que acaba determinando a inserção de classe social de um indivíduo e a ocupação é, provavelmente, mais importante para a associação com câncer. Um estudo caso-controle para avaliar a relação entre classe social e câncer de pulmão na Aústria, em 1980[39], mostrou diferenças de classe social entre casos e controles. Entretanto, apesar da distribuição do tabagismo ser semelhante entre as classes sociais, os níveis de teores de nicotina segundo o tipo de cigarro aumentavam inversamente aos níveis de classe social e isto seria, na verdade, o fator mais importante na determinação da neoplasia pulmonar.

A abordagem univariada identificou uma fraca associação entre trabalho industrial e carcinoma broncogênico. Também o estudo por categorias profissionais não mostrou correlações estatisticamente significativas com a doença. Ver tabela 5.18. Para identificar a contribuição dos riscos ocupacionais na determinação do carcinoma broncogênico foi fundamental definir critérios de exposição com maior clareza.

A alternativa de conferir escores individuais segundo a ocupação e o tempo de trabalho encontra-se alicerçada no pressuposto de que os maiores escores correspondem às pessoas com maiores probabilidades de terem sido expostas a agentes cancerígenos no trabalho, por tempo mais prolongado. Os resultados

colocados na tabela 5.19, utilizando-se a **Classificação I**, indicam uma tendência linear crescente, embora não monotônica, dos riscos de carcinoma broncogênico para as pessoas com os maiores escores em relação àqueles que possuem os menores (teste de tendência 6,54 com p=0,011).

A associação principal aqui estudada dos riscos ocupacionais e câncer de pulmão sofre, evidentemente, o mascaramento da associação mais intensa da neoplasia pulmonar ao tabagismo. Quando esta variável foi controlada, juntamente com sexo e idade, o **odds ratio** aumentou para 2,06, mostrando-se consistente para os indivíduos potencialmente mais expostos a substâncias cancerígenas, correspondente à última faixa de escores. Entretanto, as oscilações dos **odds ratios** entre os estratos de escores indicavam inconsistências na estrutura da classificação proposta. Ver tabela 5.20.

A reformulação da classificação de exposição permitiu adquirir maior linearidade com nítida relação de dose-resposta e um **odds ratio** de 2,54 quando comparados o grupo de maiores escores com o grupo detentor dos mais baixos escores (tabela 5.21). Quando se submeteu os dados à análise estratificada com a **Classificação II**, com o controle de sexo, idade, tabagismo e câncer de pulmão na família, manteve-se a linearidade embora com **odds ratio** não significativos estatisticamente (tabela 5.23).

Esta falta de consistência, identificada por valores de **odds ratios** não significativos, pode ser imputada à variação aleatória de pequenos números de observações no grande número de estratos criados pelas diferentes variáveis estudadas: sexo (duas categorias); idade (cinco categorias); tabagismo (três categorias); câncer de pulmão na família (três categorias). Têm-se então 90 estratos e em cada estrato quatro categorias de exposição ocupacional. Saliente-se que,

dos 90 estratos possíveis, a análise ficou restrita a apenas 60, devido à ausência de observações nos outros 30 estratos. Esta é uma das grandes limitações da análise estratificada.

Moncau[22], que discutiu teoricamente os modelos de análise estratificada aplicada aos estudos caso-controle, considera que a estratificação permite maior proximidade do pesquisador com os dados analisados pela fácil visualização da distribuição dos dados nos diversos estratos, mas aponta como limitações desta técnica de análise epidemiológica a grande dispersão dos dados quando há um grande número de variáveis ou o emparelhamento por muitas categorias por variável, ocorrendo como conseqüência grande perda de informações e determinando estimativas pouco precisas. O autor conclui que a estratificação é recomendável como passo inicial em direção a uma análise mais elaborada, com o uso de modelos matemáticos, como a regressão logística, que permite descrição mais econômica e sistemática dos efeitos das variáveis.

Caminhou-se neste sentido. Um procedimento estratégico advogado para o ajuste do modelo logístico propõe adicionar as variáveis uma a uma (**stepwise**) na análise. Neste processo, as variáveis que têm impacto estatisticamente significativo são adicionadas em ordem decrescente de importância, isto é, as mais importantes em primeiro lugar. **Rothman**[29] critica este procedimento passo a passo por considerá-lo uma violação da principal vantagem do emprego da regressão logística, que é a sua capacidade de controlar eficiente e simultaneamente vários fatores de confusão.

No procedimento de análise deste estudo utilizou-se a regressão logística não-condicional. Os resultados revelaram um **odds ratio** estatisticamente significante de 1,97 quando indivíduos com maior probabilidade de risco à exposição a substâncias

carcinogênicas foram comparados àqueles com menor risco. O nível de discriminação que se obtém pela regressão logística, que permite calcular o risco a nível individual considerando sexo, idade, exposição e tempo de exposição ocupacional, determinado padrão de tabagismo e a ocorrência de câncer de pulmão em seus familiares; induz a aceitar este resultado como verdadeiro. Assim, assumindo-se o dado do Registro de Câncer de São Paulo de 36,5/100.000 habitantes como base da incidência do câncer de pulmão na região estudada (ver capítulo 2, tópico 2.4), com o risco relativo de 1,97 indicado pelo estudo, a incidência entre a população com maior risco de exposição a cancerígenos seria de 71,9/100.000 habitantes.

A questão tempo é fundamental quando se estuda fatores etiológicos relacionados ao câncer, como assinalado nos capítulos 2 e 3. Em síntese, pessoas expostas por mais tempo a substâncias cancerígenas aumentam exponencialmente o risco de desenvolverem câncer. Observou-se nos dados deste estudo a ocorrência de viés de informação para a variável tempo de trabalho. Não foi possível avaliar exatamente a extensão do problema, apenas identificar sua presença. Faltaram informações sobre determinados períodos da vida de vários pacientes. Por exemplo, um paciente migrante europeu não teve condições de informar as atividades desenvolvidas no seu país de origem, uma vez que recordar este período, segundo informações do entrevistador, o deixava psicologicamente ansioso, pois seria obrigado a lembranças de fatos ligados ao período da II Guerra Mundial, que havia vivenciado. Desde que chegou a São Paulo este paciente trabalhou vinculado à indústria metalúrgica. É provável que também tenha desenvolvido estas atividades em seu país de origem. Esta tendência pode também ser depreendida dos dados, ou seja, as pessoas tendem a ficar, em geral, dentro de um mesmo ramo de atividade. Para os migrantes brasileiros a história ocupacional repete-se com monotonia: inicialmente o trabalho na lavoura desde idade muito tenra, em torno dos 10 anos de idade; depois, a migração e a alocação no setor da construção civil (período temporário),

até a inserção definitiva em um ramo de atividade no qual tenderá a se profissionalizar - e, mesmo com a mudança de empregos, o migrante mantém-se no mesmo ramo de atividade. Vários períodos de trabalho, durante a migração, ficaram algumas vezes perdidos por falta de informações adequadas. Para neutralizar a interferência deste viés, buscou-se a análise dos resíduos, no qual o fator tempo estava controlado.

O grau do **odds ratio** de 1,75 mensurado na análise dos resíduos indica que, independentemente do tempo de exposição, indivíduos trabalhando em ramos de atividade com alto risco de exposição a carcinógenos para o pulmão, quando comparados àqueles não expostos têm aumentada significativamente a probabilidade de virem a desenvolver carcinoma broncogênico.

Os resultados deste estudo revelam semelhanças com outros estudos caso-controle realizados para estudar a associação de câncer de pulmão com riscos ocupacionais, em países desenvolvidos. É importante sublinhar, entretanto, algumas diferenças. Primeiramente, saliente-se, não são comuns estudos com a estratégia aqui desenvolvida de rastrear indiscriminadamente riscos ocupacionais a que estiveram expostos casos e controles. Em trabalho recentemente publicado, **Jöckel et al.**[17] relataram os resultados de um estudo realizado na Alemanha, com desenho em muito semelhante a este. Na análise foi seguida outra proposta para definir exposição, desenvolvida pelos próprios pesquisadores. Os **odds ratios** revelados no estudo de Jöckel et al. só se tornam expressivos e estatisticamente significativos à medida que nos recortes se analisam ramos específicos de atividade. Outros estudos[1,2,14,20,28,36], mesmo tratando de ramos específicos de atividade, têm mostrado **odds ratios** similares aos obtidos aqui e mesmo menores e não significativos.

Algumas suposições podem ser feitas a partir destas evidências. A hipótese principal deste trabalho é de que o padrão de ocorrência de neoplasia de pulmão

é maior entre pessoas envolvidas em atividades industriais. Este fato, os dados efetivamente o comprovaram. Mas a hipótese, até pela discussão desenvolvida no capítulo 2, assumia outras conotações. Por ter sido o estudo realizado em área subdesenvolvida, seria provável que as associações encontradas fossem mais expressivas, tendo em vista as condições dos ambientes de trabalho no Brasil, onde as normas de proteção dos trabalhadores a potenciais agentes nocivos à saúde são constantemente violadas. Como não há dados de estudos realizados em países com características sócio-econômicas similares às do Brasil para comparações, os resultados aqui registrados levam a inferir outras hipóteses.

Poder-se-ia supor que os ambientes industriais brasileiros, em particular aqueles instalados no parque industrial paulista, não diferem daqueles instalados nos países capitalistas avançados. Esta hipótese, porém, parece ser a menos provável. São inúmeros os relatos de brasileiros que, trabalhando na área da saúde ocupacional e tendo experiência de visitarem ambientes industriais de outros países, notaram diferenças qualitativas importantes entre os ambientes de trabalho de empresas do mesmo ramo. O mesmo pode ser dito de estrangeiros que, visitando o parque industrial brasileiro, registraram a mesma impressão. Sem dúvida, embora esta possa não ser uma situação universal e exceções existam, em perspectiva ampla é desta forma que as diferenças se colocam. Os resultados aqui assinalados não conseguiram registrar tais diferenças.

Detectar e determinar o grau de associação entre riscos ocupacionais e câncer não é tarefa simples. Afora as dificuldades de dissecar a variável ocupação em meio a uma série de outras variáveis confundidoras, o evento riscos ocupacionais coloca-se dentro de uma categoria denominada, em epidemiologia, como fatores de baixo risco. Um tema atual na moderna epidemiologia. Em 1989, realizou-se um seminário internacional com o objetivo específico de discutir aspectos

relacionados aos processos metodológicos para abordar os agentes de baixo risco para o carcinoma broncogênico[30]. Passada a época em que a epidemiologia detectou a associação e estabeleceu a relação causal dos fatores etiológicos mais intensamente relacionados à neoplasia pulmonar, como, por exemplo, o tabagismo, torna-se maior a complexidade de estudar e definir o papel de outros fatores. Pode-se considerar que quando o **odds ratio** encontrado para um determinado fator situa-se em 2 ou 1,5 ou mesmo, em níveis menores, estas correlações podem estar seriamente afetadas por variáveis de confusão nem sempre fáceis de determinar[40]. Parece óbvio salientar que, se para detectar as correlações mais diretas já há problemas, mais complexo seria identificar possíveis diferenças entre correlações definidas em diferentes estudos desenvolvidos em diferentes espaços geográficos.

Outro aspecto que deve ser considerado é a definição de exposição e esta, na verdade, parece a hipótese mais plausível para explicar os **odds ratios** encontrados. A análise estratificada permite observar o que aconteceu quando se aprimoraram os critérios de exposição. Os resultados tornaram-se mais consistentes, evidenciando relação de dose-efeito. Comparar tabelas 5.19 e 5.21. É provável que estes critérios de exposição necessitem aprimoramento para que os riscos possam ser identificados com maior clareza. É necessário caminhar para uma análise considerando os indivíduos de acordo com grupos de indústrias. De qualquer forma, esta é uma questão sobre a qual não há soluções definitivas. As propostas até aqui desenvolvidas para definir exposição cancerígena no trabalho são questionáveis. Diferentes estudos desenvolveram diferentes propostas para analisar exposição. A proposta aqui desenvolvida também é única e isto dificulta as comparações com os resultados obtidos em outras estudos.

Dentro de uma visão mais geral da análise dos dados, sem dúvida haverá necessidade de avançar por outros caminhos. **Cole**[7] refere que os resultados dos

estudos caso-controle tornam-se mais consistentes quando se detalha e especifica melhor o que está sendo estudado. Por tudo o que já se discutiu até aqui, não parece haver dúvidas de que um determinado tipo de câncer pode ter mais de um grupo de causas independentes. De forma a identificar casos que provavelmente possuem causas comuns, a série de casos pode ser restrita de acordo com idade, sexo, raça e tipo histológico específico. Neste sentido, em análises futuras, restringir o espectro da população do estudo poderá traduzir-se em resultados mais expressivos.

Considerando-se algumas evidências, pode-se estabelecer as bases para estas análises futuras: (a) os dados do estudo demonstram que a variável idade tem uma relação direta com a neoplasia pulmonar. Quanto mais avançada a idade maior a probabilidade de um indivíduo vir a desenvolver a doença. Portanto, as neoplasias pulmonares ocorrendo em indivíduos idosos, acima de 70 anos, por exemplo, poderiam estar mais associadas a outros fatores que não os efeitos do trabalho do que carcinomas pulmonares atingindo indivíduos mais jovens; (b) sugere-se que os carcinomas broncogênicos do grupo II, situados na periferia do pulmão, estão mais relacionados etiologicamente a carcinógenos ambientais; (c) há diferenças entre sexos quanto ao tipo histológico predominante da neoplasia pulmonar. Estes dados seguem tendência universal, ver detalhes na tabela 5.6, sugerindo a hipótese de que homens e mulheres têm padrões próprios da doença, que podem tanto ser decorrência de fatores específicos tanto ligados ao gênero quanto a diferenças na exposição.

Partindo-se destes pressupostos e considerando os dados deste estudo, uma análise que restringisse o grupo de casos aos pacientes masculinos com menos de 70 anos de idade e portadores de adenocarcinoma e tumores de grandes células e excluisse como controles pacientes com patologia pulmonar poderia aumentar a validade interna do estudo e identificar a associação que se examina mais claramente.

Uma pergunta então se impõe: por que não se encaminhou uma análise nesta direção? Este tratamento analítico reduziria muito o número de casos, impedindo conclusões definitivas. Com as restrições propostas a população do estudo ficaria reduzida a 47 casos e 129 controles, amostra insuficiente para resultados estatisticamente significativos. Pretende-se, sim, avançar nesta perspectiva de análise, porém, com o banco de dados completo da pesquisa que comporta, pelo menos, outros 120 casos e uma proporção maior de controles.

Concluindo, os resultados obtidos até onde a análise chegou permitem assumir que trabalhadores que estiveram ligados aos setores de produção de ramos de atividade industriais, nos quais havia maior probabilidade de exposição a substâncias cancerígenas, têm cerca de duas vezes o risco de virem a desenvolver carcinoma broncogênico quando comparados a trabalhadores de ramos de atividade onde, provavelmente, não existe exposição a cancerígenos.

Para sumarizar a discussão até aqui conduzida, deve-se considerar que as condições da investigação em epidemiologia observacional não estão sob o controle dos epidemiologistas, restando-lhes refinar hipóteses explicativas para inferir o que existe por trás dos simples resultados de uma pesquisa. Os epidemiologistas devem usar a matemática e a estatística mas, mais importante, a lógica para identificar as muitas outras verdades existentes além dos estritos limites de uma relação matemática.

Os resultados encontrados podem ter ocorrido apenas ao acaso e esta é a primeira possibilidade para a qual um epidemiologista deve atentar. Através da metodologia caso-controle, uma ampla variedade de exposições foi tratada sem que uma hipótese anterior, ligando a neoplasia pulmonar a uma exposição específica, fosse feita. Este é um perigo que ronda os resultados de qualquer estudo

caso-controle como o aqui desenvolvido. As características exploratórias desta investigação deixaram ainda por definir de forma mais adequada padrões de risco a cancerígenos para indústrias e processos de trabalho na realidade brasileira. Um objetivo que deverá ser perseguido.

Um segundo problema, que perturba a interpretação de riscos relativos da ordem de 2,0 detectados nesta investigação, é a possibilidade de a ocupação estar confundida por algum fator mais geral como o sócio-econômico, o geográfico ou o cultural, e não adequadamente tratado no estudo. Buscou-se evitar o viés de informação sobre as variáveis que, se julgou, poderiam interferir na relação principal estudada. Sem dúvida, o câncer de pulmão apresenta peculiaridades pela sua intensa dependência do tabagismo, que varia, tanto na forma como na quantidade, com a idade, o estrato sócio-econômico e região geográfica. É extremamente difícil, senão impossível, ter acesso a informações sobre uma variável neste nível de detalhamento. Mas, mesmo admitindo-se que tabagismo, assim como as demais variáveis confundidoras examinadas nesta pesquisa, tenham sido controladas adequadamente, resta perguntar sobre outras tantas variáveis deixadas sem tratamento. Estas variáveis poderiam, talvez, ser tão ou mais importantes na etiologia da neoplasia pulmonar e poderiam estar por trás dos riscos relativos encontrados.

Um terceiro aspecto a ser pensado é a intensidade da exposição. A evidência mais clara de uma relação causal ocupacional positiva é, sem dúvida, a demonstração de uma relação de dose-resposta entre intensidade da exposição e a subseqüente incidência da doença. Com a utilização da **Classificação II** obteve-se esta relação positiva. Embora a **Classificação II** seja uma evolução qualitativa em relação à **Classificação I**, onde o efeito dose-resposta não havia sido obtido, julga-se que os critérios de exposição, neste estudo, precisam ainda ser lapidados.

Serviço de Biblioteca e Documentação
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Dois outros aspectos merecem atenção. São dois fatores quantitativos: duração da exposição e tempo desde a primeira exposição. Os efeitos destes fatores, embora em geral considerados separadamente, têm uma potencial interdependência. Os indivíduos mudam de empregos e conseqüentemente a intensidade da exposição à qual são submetidos. Por outro lado, mesmo que se mantivessem no mesmo emprego a intensidade da exposição, certamente, mudaria com a passagem do tempo. Um indivíduo pode ter sofrido, em uma fase muito precoce de sua vida ocupacional, exposição a agentes cancerígenos durante algum tempo e, posteriormente, não mais ter sido exposto. Faltou neste estudo explorar mais detalhadamente o fator tempo. Como já assinalado, houve problemas em relação à coleta desta variável e isto remete às dificuldades intrínsecas do método epidemiológico caso-controle aqui utilizado. As limitações de levantar informações contornando os vieses de lembranças do entrevistado. Os dados disponíveis, entretanto, merecem melhor análise no relativo ao aspecto tempo. Isto contribuirá para resultados mais consistentes.

Faltou, ainda, explorar nos dados do estudo possíveis interações entre variáveis, particularmente tabagismo e riscos ocupacionais. É provável que o estudo das interações possa contribuir para o melhor entendimento das relações aqui investigadas.

Doll[11] considera que desvendar as causas ocupacionais do câncer é uma das mais importantes responsabilidades dos epidemiologistas. Pondera, entretanto, que as dificuldades inerentes ao tema atormentarão os que vierem a se envolver nesta empreitada.

É necessário admitir que os resultados deste estudo geraram mais questões do que respostas. Isto, pelo menos, servirá de estímulo para que se busque explorar novos caminhos e aprofundar temas apenas inicialmente aplainados.

Referências bibliográficas - CAPÍTULO 6

[1]BOND, G.G. et al. Nested case-control study of lung cancer among chemical workers. **Am. J. Epidem., 124**: 53-66, 1986.

[2]BROWNSON, R.C. et al. Risk factors for adenocarcinoma of the lung. **Am. J. Epidem., 125**: 25-34, 1987.

[3]BUFFLER, A.P. et al. Air pollution and lung cancer mortality in Harris County, Texas, 1979-1981. **Am. J. Epidem., 128**: 683-99, 1988.

[4]CAPORASO, N. et al. The distribution of debrisoquine metabolic phenotypes and implications for the suggested association with lung cancer risk. **Genet. Epidem., 6**: 517-24, 1989.

[5]CARR, D. T. Histopathology of lung cancer. **Int. J. Epidem., 19**(suppl 1): S8-S10, 1990.

[6]CENTERS FOR DISEASE CONTROL Trends in lung cancer incidence and mortality - United States, 1980-1987. **MMWR, 39**: 875, 881-3, 1990.

[7]COLE, P. Introduction. In: Breslow, N.E. & Day, N.E. **Statistical methods in cancer research: the analysis of case-control studies**. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1980. (Scientific publications, N^0 31). V.1

[8]DEVESA, S.S. & DIAMOND, E.L. Socioeconomic and racial differences in lung cancer incidence. **Am. J. Epidem., 118**: 818-31, 1983.

[9]DOLL, R. & HILL, A.B. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report. **Brit. med. J., 2**: 739-48, 1950.

[10]DOLL,R. & PETO, R. **The causes of cancer: quantitative estimates of avaidable risks of cancer in the United States today.** New York, Oxford University Press, 1981.

[11]DOLL, R. Occupational cancer: a hazard for epidemiologists. **Int. J. Epidem., 14**: 22-31, 1985.

[12]FERRARONI, M. et al. Alcohol and breast cancer risk: a case-control study from Northern Italy. **Int. J. Epidem., 20**: 859-64, 1991.

[13]FLANDERS, W.D. et al. Work-related risk factors for laryngeal cancer. **Am. J. Epidem., 16**: 569, 1982.

[14]GUSTAVSSON, P. et al. Lung cancer and exposure to diesel exhaust among bus garage workers. **Scand. J. Work Environ. Hlth, 16**: 348-54, 1990.

[15]HENDERSON, B.E. et all. Lung cancer and air pollution in southcentral Los Angeles County. **Am. J. Epidem., 101**: 477-88, 1975.

[16]HIRAYAMA, T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. **Br. med. J., 282**: 183-5, 1981.

[17]JOCKEL, K.H. et all. Occupational and environmental hazards associated with lung cancer. **Int. J. Epidem., 21**: 202-13, 1992.

[18]LEVIN, M.L.: GOLDSTEIN, H.: GERHARDT, P.R. Cancer and tobacco smoking: preliminary report. **J. Amer. med. Ass., 143**: 336-8, 1950.

[19]LINET, M.S. & BROOKMEYER, R. Use of cancer controls in case-control cancer studies. **Am. J. Epidem., 125**: 1-11, 1987.

[20]MEIJERS, J.M.M. et al. Silica exposure and lung cancer in ceramic workers: a case-control study. **Int. J. Epidem., 19**: 19-25, 1990.

[21]MELAMED, M.R.; FLEHINGER, B.J.; ZAMAN, M.B. Impacto da detecção precoce na evolução clínica do câncer pulmonar. In: Tratamento cirúrgico do carcinoma pulmonar. **Clín. Cir. Amér. Norte, 5**: 935-51, 1987.

[22]MONCAU, J.E.C. Análise estratificada em estudos caso-controle. São Paulo, 1991. (Dissertação de Mestrado - Faculdade de Saúde Pública da USP).

[23]NOVOTNY, T.E. et al. Smoking by blacks and whites: socio-economic and demographic differences. **Am. J. Public Hlth, 78**: 1187-9, 1988.

[24]OWENS, A.H. & ABELOFF, M.D. Neoplasms of lung. In: Calabresi, P.; Schein, P.S.; Rosenburg, S.A. **Medical oncology: basic principles and clinical management of cancer.** New York, Macmillan Publ., 1985. p. 715-57.

[25]PERSHAGEN, G.; KRUBEC, Z.; SVENSSON, C. Passive smoking and lung cancer in Swedish women. **Am. J. Epidem., 125**: 17-24, 1987.

[26]PHILLIPS, P.H.; LINES, M.S.; HARRIS, E.L. Assesstment of family history information in case-control cancer studies. **Am. J. Epidem., 113**: 757-765, 1991.

[27]PUKKALA, E. Occupation and smoking as risk determinants of lung cancer. **Int. J. Epidem., 12**: 290-6, 1983.

[28]RINSKY, R.A. et al. Case-control study of lung cancer in civilian employees at the Portsmouth Naval Shipyard, Kittery, Maine. **Am. J. Epidem., 127**: 55-64, 1988.

[29]ROTHMAN, K.J. **Modern epidemiology**. Boston. Little Brown, 1986.

[30]RYLANDER, R. Assessing low-risk agents for lung cancer: methodological aspects. **Int. J. Epidem., 19** (suppl.1): S1-S87, 1990.

[31]SAMET, J.M. et al. History of residence and lung cancer in New Mexico. **Am. J. Epidem., 125**: 800-11, 1987.

[32]SCHOENBORN, C.A. & BOYD, G. Smoking and other tobacco use: United States, 1987. **Vital Hlth Statist. Ser., 10**, (169), 1989.

[33]SCOGGIN, C.H. Pulmonary neoplasms. In: Wyngaarden, J.B. & Lloyd, H.S. **Cecil textbook of medicine.** 18th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1988. p. 457-66.

[34]SHAW, G.L. et al. Lung cancer risk associated with cancer in relatives. **J. Clin. Epidem., 44**: 429-437, 1991.

[35]SIEMIATYCKI, J.; DEWAR, R.; RICHARDSON, L. Costs and statistical power associated with five methods of collecting occupation exposure information for population-based case-control studies. **Am. J. Epidem., 130**: 1236-46, 1989.

[36]STEENLAND, N.K.; SILVERMAN, D.T.; HORNUNG, R.W. Case-control study of lung cancer and truck driving in the teamsters Union. **Am. J. Public Hlth.**, **80**: 670-4, 1990.

[37]STOLER, A.B. Genes and cancer. **Brit. med. Bull.**, **47**: 64-75, 1991.

[38]TRICHOPOULOS, D.; KALANDIDI, A.; SPARROS, L. et all. Lung Cancer and passive smoking. **Int. J. Cancer**, **27**: 1-4, 1981.

[39]VUTUC, C.L. & GREDLER, B. Soziale schicht und bronchuskarzinom. Quantitative und qualitative aspekte des zigarettenkonsums. **Onkologie**, **3**: 22-5, 1980.

[40]WYNDER, E.L. Epidemiological issues in weak associations. **Int. J. Epidem.**, **19** (suppl.1): S5-S7, 1990.

[41]WYNDER, E.L. & GOODMAN, M.T. Smoking and lung cancer: some unresolved issues. **Epidem. Rev.**, **5**: 177-207, 1983.

[42]WYNDER, E.L. & GRAHAN, E.A. Tobacco smoking as a possible etiological factor in bronchiogenic carcinoma. **J. Amer. med. Ass.**, **143**: 329-36, 1950.

CAPÍTULO 7

CONSIDERAÇÕES FINAIS

"Desde que, adulto, comecei a escrever romances, tem-me animado até hoje a idéia de que o menos que um escritor pode fazer, numa época de atrocidades e injustiças como a nossa, é acender a sua lâmpada, fazer luz sobre a realidade de seu mundo, evitando que sobre ela caia a escuridão, propícia aos ladrões, aos assassinos e aos tiranos. Sim, segurar a lâmpada, a despeito da náusea e do horror. Se não tivermos uma lâmpada elétrica, acendamos o nosso toco de vela ou, em último caso, risquemos fósforos repetidamente, como um sinal de que não desertamos nosso posto."

Érico Veríssimo

Solo de Clarineta

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É responsabilidade do epidemiologista confrontar e avaliar as implicações do seu trabalho frente às necessidades sociais do contexto no qual vive. A práxis da epidemiologia deve estar integrada a todos os níveis da existência humana, pois somente assim estará cumprindo seu objetivo mais elevado, o de contribuir para as transformações necessárias ao avanço na direção de uma sociedade mais justa.

Se o epidemiologista, como tática de estudo, fragmenta a totalidade utilizando-se de teorias parciais (até porque não existe uma teoria geral da epidemiologia), necessita reintegrar os resultados de seus estudos ao contexto de onde os dados foram extraídos e estabelecer as conexões mais gerais que permitam tornar os eventos detectados explicáveis e com real dimensão social.

Neste sentido, os resultados apontados por esta pesquisa remetem à pergunta crucial: o que fazer? Uma questão instigante quando colocada no contexto de um país com o perfil sócio-econômico como o do Brasil, onde há múltiplas necessidades, particularmente na área da saúde.

A constelação de problemas que envolvem a saúde do trabalhador é variada e complexa. Menos visível neste conjunto, porém não menos importante, o câncer ocupacional tende a ser esquecido pelas diversas instâncias da saúde pública no país.

Uma política de saúde, seja genérica ou específica, deve definir prioridades, isto é, alocar recursos levando em consideração a relevância dos diferentes problemas para a saúde da população - o que não significa abandonar ou excluir da atenção determinadas patologias.

Alguns fatos são aparentemente mais contundentes quando se examinam os problemas na área da saúde do trabalhador - a exemplo dos acidentes relacionados ao trabalho, das doenças profissionais como a silicose e a surdez ocupacional, das intoxicações de diversas ordens. Pela lógica do visível estas seriam as prioridades naturais para um programa de intervenção na área da saúde do trabalhador. Entretanto, critérios de valor assim colocados podem não ser a forma mais adequada de conduzir o raciocínio. É necessário um novo olhar sobre a inserção do câncer ocupacional no contexto das ações de saúde. Não é suficiente comparar, por exemplo, a relevância do câncer pulmonar de origem ocupacional com os acidentes de trabalho, já que a multicausalidade envolvida na gênese do câncer de pulmão é mais complexa que aquela referente aos acidentes.

Definir prioridades na área da saúde do trabalhador, portanto, exige relativizar os eventos, tarefa para a qual não basta o exame sumário de taxas de incidência e de mortalidade de diferentes patologias ou agravos.

Pensar em câncer ocupacional exige pensar o futuro. Para fazer a discussão avançar é importante reter alguns fatos. Embora possa-se argumentar que o carcinoma broncogênico é uma patologia com baixa incidência, sua alta letalidade conduz o paciente à morte num prazo de tempo, em geral, muito curto. O longo período de latência leva à maior ocorrência da doença entre indivíduos em idades mais avançadas, particularmente após os 50 anos. Este fato distancia a doença do horizonte daqueles que trabalham ao nível dos serviços na área da saúde do trabalhador. Neste estudo, muitos dos pacientes com carcinoma pulmonar entrevistados estavam aposentados. Mas, certamente, a origem da doença, na maioria destes casos, está localizada no período de vida produtiva e o processo patológico, em parcela destes casos, foi ativado pelas circunstâncias de exposição a substâncias cancerígenas no trabalho.

A evidência mais consistente deste estudo merece reflexão: determinado grupo de indivíduos apresenta o dobro de chances de vir a adoecer por câncer de pulmão quando comparado a outro grupo e o que mais distingüe estes grupos, além dos diversos padrões de ocorrência da doença, são suas diferenças nas experiências de trabalho. Tal constatação remete aos objetivos das ações da saúde pública. A epidemiologia, ciência básica da saúde pública, estima riscos e identifica populações submetidas a diferentes riscos subsidiando, com justificativa científica, a estrutura de programas de prevenção cujo objetivo é evitar que indivíduos se tornem doentes. Como programas de prevenção secundária, através do rastreamento de casos de carcinoma broncogênico em fases precoces não têm-se mostrado

eficientes como ação de saúde pública, resta, nesta patologia, a prevenção primária com a intervenção sobre os fatores etiológicos da doença.

Os dados referentes ao câncer de pulmão examinados nesta pesquisa representam um fragmento da questão dos cânceres relacionados ao trabalho no Brasil. Para controlar a ocorrência do câncer ocupacional não basta uma legislação específica; faz-se necessário também exercer a fiscalização sobre o uso de agentes cancerígenos nos ambientes de trabalho. A atuação indutora do Estado neste aspecto é fundamental. A política na área da saúde do trabalhador deve buscar estruturar uma vigilância sobre os agentes físicos e químicos cancerígenos envolvidos em processos de produção dentro da realidade brasileira, o que exige mais estudos e pesquisas.

Berlinguer * considera de fundamental importância a articulação harmônica entre o progresso tecnológico e a estrutura do conhecimento. Na maioria das vezes, o avanço tecnológico está dissociado do conhecimento da maioria das pessoas que operam determinada tecnologia e daqueles que consomem produtos gerados através desta tecnologia. Inovações tecnológicas são introduzidas em determinados processos de produção sem que sejam discutidos aspectos gerais das repercussões desta inovação sobre a vida dos indivíduos. Dezenas, senão centenas, de produtos químicos são anualmente introduzidos em diversos processos industriais sem que seus efeitos sobre a saúde sejam adequadamente avaliados.

Quando, em uma indústria ou ramo de atividade, existe o risco de carcinogênese, há duas possíveis soluções: abandonar o processo produtivo em operação ou repensar o processo, substituindo substâncias tóxicas por outras não

*Giovanni Berlinguer. Comunicação pessoal. Faculdade de Saúde Pública, 10 semestre de 1991.

tóxicas, considerando meios de proteção adequados para os trabalhadores. Evidentemente, ambas significam custos.

Estas, entretanto, são reflexões dos países industrializados desenvolvidos, onde as normas e controle sobre novos processos industriais são mais rígidos e eficientes. Em economias dependentes e com industrialização estruturada na importação de processos, como a brasileira, o nível de organização da sociedade impede procedimentos de controle eficientes.

As sociedades centrais do sistema capitalista penetram em direção ao século XXI em uma era pós-industrial com ambientes automatizados de alta tecnologia. Dificilmente os países periféricos conseguirão acompanhar a velocidade desse processo de mudanças. Dentro do contexto da internacionalização da economia haverá, entretanto, um papel que tais países deverão cumprir: continuar a fabricação produtos ainda necessários, mantendo linhas de produção que não correspondem aos padrões assépticos exigidos pelos países centrais.

O Brasil é, hoje, o país do Terceiro Mundo com a mais complexa economia industrializada e, pela lógica da divisão internacional da produção, sua industrialização tenderá a se intensificar. Sendo este caminho inevitável, cabe questionar a condução deste processo. Não mais são admissíveis políticas econômicas como a da **industrialização a qualquer custo**, praticadas no país nas últimas décadas. As políticas devem, não apenas privilegiar o aspecto produtivo, mas direcionar-se também para os aspectos sociais, traduzindo-se em atenção à saúde do trabalhador, melhoria da qualidade de suas vidas e respeito às comunidades, evitando danos ambientais.

A discussão para a qual este trabalho busca contribuir trata das repercussões da industrialização sobre a saúde dos indivíduos, observada num sentido mais

estrito. As informações geradas por esta pesquisa permitem inferir que, se o processo da industrialização brasileira for intensificado, ocorrerá aumento da incidência do câncer de pulmão no país. Entre as várias repercussões para o povo inglês de ter sido a Inglaterra berço do capitalismo industrial pode-se assinalar o aumento da ocorrência da neoplasia pulmonar naquele país, onde se registra a maior incidência a nível mundial.

As ações de saúde pública na área de câncer só surtem efeitos a médio e longo prazos, portanto, quanto mais forem retardadas ações de intervenção, mais distante se situará o controle.

Na trilha da industrialização, a sociedade brasileira deve avaliar exemplos de sociedades com história de industrialização mais antiga e consolidada, países mais estruturados e organizados socialmente e onde o direito à cidadania pode ser plenamente exercido dentro de ambientes participativos. Na Itália, onde a organização dos trabalhadores avançou expressivamente, a introdução de qualquer inovação nos processos de produção depende de ampla discussão com os trabalhadores, através de seus sindicatos. Os trabalhadores brasileiros, ao contrário, estão longe destas conquistas. Aqui, as relações entre empresários e trabalhadores são ainda permeadas por grande preconceito e distantes daquelas travadas nas sociedades capitalistas modernas. Esta assimetria nas relações entre Capital e Trabalho na sociedade brasileira tem origem no seu próprio processo histórico de formação. A base da industrialização brasileira alicerçou-se em boa parte no capital gerado no campo, onde relações escravagistas ainda são encontradas e relações despóticas ainda são a regra. Caberá aos trabalhadores romper estas relações. Os ambientes fabris são espaços coletivos de trabalho e é dentro desta perspectiva que as ações de controle sobre riscos para a saúde nos ambientes e processos de produção devem ser tratadas. Caberá também aos trabalhadores a tarefa de

qualificar-se e organizar-se para a defesa de seus interesses, particularmente da sua saúde.

Este trabalho pretendeu contribuir para a estrutura do conhecimento na área da saúde do trabalhador no Brasil. Pretende-se ainda, que seus resultados cheguem não apenas aos ouvidos de uma audiência formada por profissionais de saúde, mas também daqueles direta e diariamente expostos a cancerígenos nos ambientes de trabalho.