

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

Câncer de pulmão no Brasil: relação com fatores sociais
e exposição ao asbesto

Gisele Aparecida Fernandes

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Saúde Pública para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Saúde Pública

Orientadora: Profa. Dra. Tatiana Natasha
Toporcov

São Paulo

2020

Câncer de pulmão no Brasil: relação com fatores sociais e exposição ao asbesto

Gisele Aparecida Fernandes

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Saúde Pública

Orientadora: Profa. Dra. Tatiana Natasha Toporcov

Versão original

São Paulo

2020

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese/dissertação.

Catálogo da Publicação

Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a)
Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

Fernandes, Gisele Aparecida

Câncer de pulmão no Brasil: relação com fatores sociais e exposição ao asbesto / Gisele Aparecida Fernandes; orientadora Tatiana Natasha Toporcov. -- São Paulo, 2020. 127 p.

Tese (Doutorado) -- Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2020.

1. Neoplasias Pulmonares. 2. Fatores Socioeconômicos. 3. Asbesto. 4. Mortalidade. I. Toporcov, Tatiana Natasha, orient. II. Título.

Financiamento da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

Bolsa de Doutorado: de fevereiro/2018 a março/2020



À minha mãe
Por tudo....

Agradecimentos

À Deus por atender a todas as minhas preces, pela força nos momentos difíceis e pelas pessoas maravilhosas que colocou em meu caminho.

À minha orientadora, Tati, pela confiança depositada em mim durante todo esse tempo. Obrigada por todos os aprendizados, que foram muito além da epidemiologia. Sobretudo, obrigada pelo incentivo e pelo trato carinhoso e respeitoso que teve comigo como orientadora. Querida professora Tati, muito obrigada!

À todos os professores do Departamento de Epidemiologia da FSP-USP, que muito me ensinaram e mostraram como a vida na docência é inspiradora. Em especial, Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre e Jose Leopoldo Ferreira Antunes pelo carinho e pela profunda contribuição na minha formação profissional. Queridos professores vocês me fizeram ter a certeza de que esse é o meu caminho!

Ao Eduardo Algranti e Victor Wünsch-Filho pelas discussões e pela importante contribuição no desenvolvimento desse trabalho.

Ao Luiz Felipe Siva, meu orientador de mestrado, que me inspirou a fazer o doutorado na FSP-USP.

Aos queridos amigos que encontrei durante o doutorado e tornaram meus dias mais leves e alegres: Ana Elisa Ribeiro, Ana Elisa Silva, Cristiano, Elizângela, Fabrício, Lays, João, Suzan e Tarsila. Nós choramos e sorrimos muito!

À Fundacentro-SP por ter contirbuído de forma tão especial com os dados deste trabalho.

À Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE) pela colaboração na realização desta pesquisa.

À CAPES, pelo apoio financeiro, essencial para a condução tranquila das atividades. Agradeço a USP e a FSP-USP e todos os seus professores e funcionários pelo apoio institucional, e ao programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da FSP-USP pelo apoio financeiro.

Ao Jó, meu namorado, meu amor, meu parceiro. Pessoa com quem a cada dia aprendo mais sobre o amor, o companheirismo e a partilha. Obrigada pelo apoio incondicional e por ter tornado esses anos mais intensos e felizes. Agradeço a vida pela oportunidade de ter ao meu lado uma pessoa que amo e admiro.

Ao meu querido enteado, Henrique, sua força e sorriso me estimulam a alcançar meus objetivos. Espero ser um bom exemplo e dar a você todo carinho e amor que precisa.

Agradeço a minha família alicerce de todo esse trabalho: ao meu avô, Sebastião (*in memoriam*), por ensinar o valor do trabalho e do estudo e a minha avó, Tereza, pelas orações. À minha mãe, Isabel, por absolutamente tudo que eu sou; ao meu pai, José Carlos, por ensinar o valor da ética e da honestidade e ao meu irmão, Antônio Carlos, por me mostrar que a felicidade está na simplicidade. Vocês são exemplo de família, que dispõe de amor incondicional.

Obrigada a todos por acreditarem nesta e nas futuras conquistas que farei!

“Se enxerguei mais longe, foi porque me apoiei sobre os ombros de gigantes”.

Isaac Newton

FERNANDES, G.A. **Câncer de pulmão no Brasil: relação com fatores sociais e exposição ao asbesto**. 2020. Tese - Faculdade de Saúde Pública da USP, São Paulo, 2020.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O conhecimento científico sobre causas de morte em trabalhadores potencialmente expostos ao asbesto em países de baixa ou média renda, como o Brasil, é escasso, mas importante para reforçar informações que levem à implementação de políticas públicas que protejam a população da exposição a esse cancerígeno. São várias as doenças reconhecidas como causalmente associadas ao asbesto pela IARC, entre elas o câncer de pulmão. **OBJETIVOS:** Explorar a desigualdade socioeconômica nas tendências de mortalidade por câncer de pulmão no Brasil. Estudar a mortalidade geral e específica por causa de morte, com ênfase em câncer de pulmão, em populações expostas ao asbesto no Brasil. **MÉTODOS:** Esta tese está dividida em três manuscritos. **MANUSCRITO 1:** Foram recuperados registros de óbito por câncer de pulmão de 2000 a 2015 em adultos com 30 anos ou mais. As análises utilizaram regressão linear generalizada de Prais-Winsten e correlação de Pearson. A correlação entre as taxas de mortalidade por câncer de pulmão e o IDH diminuiu quando comparada às taxas do primeiro e do último ano da série histórica em ambos os sexos. Entretanto, a correlação entre as tendências nas taxas de mortalidade por câncer de pulmão e o IDH foi negativa em homens ($r = -0,76$) e em mulheres ($r = -0,58$), indicando maiores reduções (ou menores acréscimos) entre as Unidades Federativas com o IDH mais alto. Os resultados apontam para uma relevante desigualdade na tendência de mortalidade por câncer de pulmão no Brasil. **MANUSCRITO 2:** Foram recuperados registros de óbito por câncer de pulmão de 1980 a 2016 em adultos com 60 anos ou mais e estimadas a mudança percentual anual média (AAPC) e o efeito idade-período-coorte. Entre os homens, houve uma tendência crescente na mortalidade por câncer de pulmão em Osasco de 0,7% (IC: 0,1; 1,3), em contraste com uma redução anual média para Sorocaba de -1,5% (IC: -2,4; -0,6) e uma tendência média estável para o estado de São Paulo de -0,1 (IC: -0,3; 0,1). O modelo idade-período-coorte mostrou um aumento no risco de morte a partir de 1996 em Osasco e uma redução para

Sorocaba e São Paulo no mesmo período. Um monitoramento especial é necessário em relação à incidência e mortalidade por câncer de pulmão em áreas com maior exposição ao asbesto. MANUSCRITO 3: Foi realizado um estudo de coorte com 988 ex-trabalhadores homens, que contribuíram com um total de 12.217 pessoas-ano de observação. A razão de mortalidade padronizada (RMP) por idade, empregando o método indireto, foi calculada para homens com 30 anos e mais. Foram observadas RMP aumentados para mortalidade geral (RMP 1,1, IC 95% 0,98-1.23), câncer de pleura (RMP 69,4, IC 95% 22,55 a 162,1), câncer de peritônio (RMP 5,0, IC 95% 0,13 a 27,78), câncer de laringe (RMP 1,4, IC 95% 0,30 a 4,20), câncer de pulmão (RMP 1,5, IC 95% 0,82 a 2,64) e asbestose (RMP 975,7, IC 95% 396,4 a 2031). Os resultados do presente estudo são consistentes com estudos de mortalidade em trabalhadores expostos ao asbesto realizados em diferentes países.

DESCRITORES: Fatores Socioeconômicos; Tendências; Estudos de Séries Temporais; Estudos de Coortes, Mortalidade; Neoplasias Pulmonares; Asbesto; Efeito Idade; Efeito Período; Efeito de Coortes.

FERNANDES, G.A. Lung Cancer in Brazil: Relationship between Social Factors and Exposure to Asbestos. 2020. Tese - Faculdade de Saúde Pública da USP, São Paulo, 2020.

INTRODUCTION: Scientific knowledge about causes of death in workers potentially exposed to asbestos in low-or middle-income countries, such as Brazil, is scarce but important to strengthen information leading to the implementation of public policies that protect the population from the exposure to this carcinogen. Several diseases are recognized by the International Agency for Research on Cancer as causally associated with asbestos, such as lung cancer. **OBJECTIVE:** To explore socioeconomic inequality in lung cancer mortality trends in Brazil. To study general and specific mortality, especially caused by lung cancer in populations exposed to asbestos in Brazil. **METHODS:** This study is divided into three manuscripts. **MANUSCRIPT 1:** The death records of lung cancer cases from 2000 to 2015 in adults aged 30 years and older were retrieved. The Prais-Winsten estimation and Pearson's correlation were applied. The correlation between lung cancer mortality rates and the Human Development Index (HDI) decreased when the rates for the first and last years of the historical series were compared, for both sexes. However, the correlation between the trends in lung cancer mortality rates and the HDI was negative in men ($r = - 0.76$) and women ($r = - 0.58$), indicating greater reductions of lung cancer mortality (or smaller additions) among the Brazilian Federative Units with the highest HDI. The results suggest a relevant inequality in lung cancer mortality trends in Brazil. **MANUSCRIPT 2:** The death records of lung cancer cases from 1980 to 2016 in adults aged 60 years and older were retrieved. Joinpoint regression and Age-Period-Cohort models were fitted to the data. Among men, there was an increasing trend in lung cancer mortality in Osasco of 0.7% (CI: 0.1; 1.3) in contrast to a mean annual decrease for Sorocaba of -1.5% (CI: -2.4; -0.6) and a stable average trend for São Paulo of -0.1 (CI: -0.3; 0.1). Similar increasing trends were found for women. The Age-Period-Cohort model showed an increase in the risk of death from 1996 in Osasco and a reduction for Sorocaba and the state of São Paulo during the same period. The results show a need for special monitoring regarding lung cancer incidence and mortality in areas with higher exposure to asbestos. **MANUSCRIPT 3:** A cohort study was conducted with 988 former male workers, who

contributed a total of 12,217 person-years of observation. The Standardized Mortality Ratio (SMR) by age was estimated for men aged 30 and over using the indirect method. Increased SMR was observed for overall mortality (SMR 1.1, 95%CI 0.98-1.23), pleural cancer (SMR 69.4, 95%CI 22.55 to 162.1), peritoneal cancer (SMR 5.0, 95%CI 0.13 to 27.78), laryngeal cancer (SMR 1.4, 95%CI 0.30 to 4.20), lung cancer (SMR 1.5, 95%CI 0.82 to 2.64), and asbestosis (SMR 975.7, 95%CI 396.4 to 2031). The results of this study corroborate the studies on mortality in workers exposed to asbestos performed in different countries.

DESCRIPTORS: Socioeconomic Factors; Trends; Time Series Studies; Cohort Studies; Mortality; Lung Neoplasms; Asbestos; Age Effect; Period Effect; Cohort Effect.

Março, 2020.

Gisele Aparecida Fernandes

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| APRESENTAÇÃO..... | 19 |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 21 |
| 1.1. INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE PULMÃO..... | 21 |
| 1.2. MORTALIDADE POR CÂNCER DE PULMÃO..... | 23 |
| 1.3. TENDÊNCIAS DE INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CÂNCER DE PULMÃO..... | 27 |
| 1.4. FATORES DE RISCO..... | 27 |
| 1.5. DESIGUALDADES SOCIAIS E ECONÔMICAS EM CÂNCER..... | 28 |
| 1.6. CÂNCER DE PULMÃO E ASBESTO..... | 29 |
| 1.7. ASBESTO NO MUNDO..... | 31 |
| 1.8. ASBESTO NO BRASIL..... | 34 |
| 1.9. JUSTIFICATIVA..... | 35 |
| 2. OBJETIVOS..... | 37 |
| 3. MÉTODOS..... | 38 |
| MANUSCRITO 1..... | 38 |
| 3.1. TIPO DE ESTUDO..... | 38 |
| 3.2. FONTE DE DADOS..... | 38 |
| 3.2.1. Mortalidade..... | 38 |
| 3.2.2. População..... | 38 |
| 3.2.3. Indicador socioeconômico..... | 38 |
| 3.3. ANÁLISES ESTATÍSTICAS..... | 38 |
| 3.3.1. Taxas de mortalidade brutas e padronizadas..... | 38 |
| 3.3.2. Análise de tendências das taxas de mortalidade..... | 39 |
| 3.3.3. Correção de Mortalidade..... | 39 |
| 3.3.4. Correlação de Pearson..... | 40 |
| MANUSCRITO 2..... | 41 |
| 3.1. TIPO DE ESTUDO..... | 41 |
| 3.2. FONTE DE DADOS..... | 41 |
| 3.2.1. Mortalidade..... | 41 |
| 3.2.2. População..... | 41 |
| 3.2.3. Indicador socioeconômico..... | 41 |
| 3.3. ANÁLISES ESTATÍSTICAS..... | 42 |
| 3.3.1. Taxas de mortalidade brutas e padronizadas..... | 42 |
| 3.3.2. Análise de tendências das taxas de mortalidade..... | 42 |
| 3.3.3. Modelo Idade-Período-Coorte..... | 42 |
| MANUSCRITO 3..... | 43 |
| 3.1. TIPO DE ESTUDO..... | 43 |
| 3.2. FONTE DE DADOS..... | 43 |
| 3.2.1. Mortalidade..... | 44 |
| 3.2.2. População..... | 44 |
| 3.2.3. Coorte de ex-trabalhadores de uma grande indústria de cimento-amianto..... | 44 |
| 3.2.3.1. Características da planta..... | 44 |
| 3.2.3.2. Descrição da Coorte..... | 44 |
| 3.2.4. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados..... | 46 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 3.3. | ANÁLISES ESTATÍSTICAS..... | 46 |
| 3.3.1 | Densidade de incidência..... | 46 |
| 3.3.2 | Taxa de incidência..... | 46 |
| 3.3.3. | Razão de Mortalidade Padronizada (RMP)..... | 47 |
| 3.3.2. | Análise de sensibilidade..... | 48 |
| 3.4. | SOFTWARES UTILIZADOS..... | 49 |
| 3.5. | ASPECTOS ÉTICOS..... | 49 |
| 4. | RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 50 |
| 4.1. | MANUSCRITO 1..... | 50 |
| 4.2. | MANUSCRITO 2..... | 66 |
| 4.3. | MANUSCRITO 3..... | 83 |
| 5. | CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 104 |
| 6. | CONCLUSÕES..... | 106 |
| 7. | REFERÊNCIAS..... | 107 |
| 8. | ANEXOS..... | 122 |

Lista de Tabelas

Manuscrito 1

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Taxas padronizadas de mortalidade por câncer de traqueia, brônquios e pulmão e variação percentual anual. Unidades Federativas do Brasil, 2000 – 2015. | 62 |
|---|----|

Manuscrito 2

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Tendências das taxas de mortalidade por câncer de traqueia, brônquios e pulmão, em homens e mulheres com idade ≥ 60 anos. São Paulo-Brasil, 1980-2016. | 71 |
|--|----|

| | |
|--|----|
| Tabela 2 - Modelos idade-período-coorte para mortalidade por câncer de traqueia, brônquios e pulmão em homens com idade ≥ 60 anos. São Paulo-Brasil, 1980-2016. | 74 |
|--|----|

Manuscrito 3

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Estudo de coorte de ex-trabalhadores da indústria de cimento-amianto no Brasil. | 99 |
|--|----|

| | |
|---|-----|
| Tabela 2 - Estudo de coorte de ex-trabalhadores da indústria de cimento-amianto no Brasil. Causas específicas de mortalidade. | 101 |
|---|-----|

| | |
|--|-----|
| Tabela 1 - Suplementar 1 – Causas de mortes e códigos correspondentes da CID | 102 |
|--|-----|

| | |
|---|-----|
| Tabela 2 - Suplementar 2 – Estudo de coorte de ex-trabalhadores da indústria de cimento-amianto no Brasil. Causas específicas de mortalidade, análise refere-se à estimativa de mortalidade a partir de uma população de 4,111 trabalhadores. | 103 |
|---|-----|

Lista de Figuras

Introdução

- Figura 1 - Taxa padronizada estimada de incidência de câncer de pulmão, em homens no mundo, 2018. 21
- Figura 2 - Taxa padronizada estimada de incidência de câncer de pulmão, em mulheres no mundo, 2018. 22
- Figura 3 - Taxa padronizada (população padrão mundial) estimada de incidência de câncer de pulmão, em homens e mulheres, no Brasil 2018. 23
- Figura 4 - Taxa padronizada estimada de incidência e mortalidade por câncer de pulmão, segundo sexo e regiões do mundo, 2018. 24
- Figura 5 - Taxa padronizada estimada de mortalidade por câncer de pulmão, em homens no mundo, 2018. 25
- Figura 6 - Taxa padronizada estimada de mortalidade por câncer de pulmão, em mulheres no mundo, 2018. 25
- Figura 7 - Taxa padronizada estimada de incidência e mortalidade por câncer de pulmão, segundo nível de IDH mundo, 2018. 26

Manuscrito 1

- Figura 1 - Taxas médias de mortalidade padronizadas por câncer de pulmão por 100,000 habitantes, nos primeiros cinco anos da série histórica (esquerda) e nos últimos cinco anos da série histórica (direita): (A) homens; (B) mulheres. Unidades Federativas do Brasil, 2000 – 2015. 63
- Figura 2 - (A) Correlação entre a taxa média de mortalidade padronizada por câncer pulmão em homens por 100,000 habitantes, nos primeiros cinco anos da série histórica (esquerda) e nos últimos cinco anos da série histórica (direita) e Índice de Desenvolvimento Humano (IDH). (B) Correlação entre a taxa média de mortalidade padronizada por câncer pulmão em mulheres por 100,000 habitantes, nos primeiros cinco anos da série histórica (esquerda) e nos últimos cinco anos da série histórica (direita) e Índice de Desenvolvimento Humano (IDH). Unidades Federativas do Brasil, 2000 – 2015. 64
- Figura 3 - Correlação entre as variações percentuais anuais nas taxas de mortalidade padronizada por câncer pulmão em homens (esquerda) e mulheres (direita) e Índice de Desenvolvimento Humano (IDH). Unidades Federativas do Brasil, 2000 – 2015. 65

Manuscrito 2

- Figura 1 - Taxas de mortalidade padronizadas por idade por câncer de traqueia, brônquios e pulmão em pessoas com idade ≥ 60 anos. Estado de São Paulo - Brasil, 1980-2016: (a) Taxa de mortalidade padronizada por câncer de traqueia, brônquios e pulmão em homens; e (b) taxa de mortalidade padronizada para câncer de traqueia, brônquios e pulmão em mulheres. 71
- Figura 2 - Taxa de mortalidade específica por idade de câncer de traqueia, brônquios e pulmão por período e coorte de nascimentos em homens com idade ≥ 60 anos. São Paulo-Brasil 1980–2016: (a) Taxa específica por idade de mortalidade por câncer de traqueia, brônquios e pulmão por período e coorte de nascimentos em Osasco. (b) Taxa específica por idade de mortalidade por câncer de traqueia, brônquios e pulmão por período e coorte de nascimentos em Sorocaba. (c) Taxa específica por idade de mortalidade por câncer de traqueia, brônquios e pulmão por período e coorte de nascimentos no Estado de São Paulo – Brasil. 72
- Figura 3 - Efeito idade-período-coorte na mortalidade por câncer de traqueia, brônquios e pulmão em homens com idade ≥ 60 anos. São Paulo-Brasil, 1980-2016: (a) Efeito idade-período-coorte na mortalidade por câncer de traqueia, brônquios e pulmão em Osasco. (b) Efeito idade-período-coorte na mortalidade por câncer de traqueia, brônquios e pulmão em Sorocaba. (c) Efeito idade-período-coorte na mortalidade por câncer de traqueia, brônquios e pulmão Estado de São Paulo. 73

Siglas Utilizadas

| | |
|-------------|---|
| AAPC | - <i>Average Annual Percent Change</i> (Mudança Percentual Anual Média) |
| ABREA | - Associação Brasileira dos Expostos ao Asbesto |
| CID | - Classificação Internacional de Doenças |
| DATASUS | - Sistema de Informática do Sistema Único de Saúde |
| DNA | - Ácido Desoxirribonucleico |
| EUA | - Estados Unidos da América |
| FUNDACENTRO | - Fundação Jorge Duprat e Figueiredo |
| GLOBOCAN | - <i>Cancer incidence and mortality Worldwide</i> |
| IARC | - <i>International Agency for Research on Cancer</i> |
| IBGE | - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| IC95% | - Intervalo de Confiança de 95% |
| IDH | - Índice de Desenvolvimento Humano |
| NM | - Neoplasia Maligna |
| OMS | - Organização Mundial da Saúde |
| ONG | - Organização não Governamental |
| PNUD | - Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento |
| RAIS | - Relação Anual de Informações Sociais |
| RMP | - Razão de Mortalidade Padronizada |
| RR | - Risco Relativo |
| SEADE | - Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados |
| SIM | - Sistema de Informações sobre Mortalidade |
| STF | - Supremo Tribunal Federal |
| VPA | - Variação Percentual Anual |

APRESENTAÇÃO

Esta tese, no formato de três artigos científicos, foi realizada com o objetivo de concluir o programa de doutorado da Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Este formato está em vigor conforme Resolução CoPGr no 6906, de 05 de setembro de 2014, alterada pela Resolução CoPGr 7158, de 16 de dezembro de 2015.

Primeiramente, foi apresentado um panorama geral dos aspectos epidemiológicos relacionados à mortalidade por câncer de pulmão no Brasil e o comportamento das taxas e tendências de mortalidade por essa neoplasia segundo sexo e Unidade da Federação. Posteriormente, foi apresentada uma comparação das taxas e tendências de mortalidade por câncer de pulmão entre Osasco com um município de referência (Sorocaba), e com o estado de São Paulo; Osasco abrigou uma grande indústria de cimento-amianto ao longo de vários anos do século passado. Por último, foi estimada a mortalidade geral e específica por causas de morte na coorte de ex-trabalhadores, homens, de uma grande indústria de cimento-amianto que operou na cidade de Osasco.

No Manuscrito 1, foi investigada a relação entre o índice de desenvolvimento humano (IDH), utilizado como *proxy* para avaliar as desigualdades socioeconômicas, e as taxas e tendências de mortalidade por câncer de pulmão em todas as Unidades da Federação do Brasil, por meio da regressão linear generalizada de Prais-Winsten e correlação de Pearson. O Brasil é reconhecido pelo sucesso nas políticas de cessação e prevenção do tabagismo, mas o conhecimento científico sobre a efetividade da política nas Unidades da Federação segundo as desigualdades socioeconômicas é escasso, mas importante para reforçar as políticas e outras regulamentações que protejam as populações vulneráveis a esse cancerígeno.

No Manuscrito 2, foi realizada uma comparação das taxas e tendências de mortalidade por câncer de pulmão entre o estado de São Paulo e as cidades de Osasco e Sorocaba por meio do *Joinpoint model* e do modelo idade-período-coorte. Essas localidades apresentam IDHs semelhantes e prevalência de tabagismo em declínio, porém, estima-se que houve uma maior exposição ambiental ao asbesto na população de Osasco, reconhecido cancerígeno ocupacional, a cidade abrigou uma grande indústria de cimento-amianto, ao longo de vários anos do século passado.

No Manuscrito 3, foi investigada a mortalidade geral e específica por causas de morte na coorte de ex-trabalhadores de uma grande indústria de cimento-amianto que operou em Osasco-SP. A razão de mortalidade padronizada (RMP) por idade foi calculada como a razão entre a taxa de mortalidade observada (ex-trabalhadores da indústria do cimento-amianto) e a taxa de mortalidade esperada (população estado de São Paulo). Os resultados do estudo apontam os potenciais danos causados pela exposição ao asbesto em ex-trabalhadores da indústria do cimento-amianto no Brasil.

A estrutura da tese é composta pelos seguintes itens:

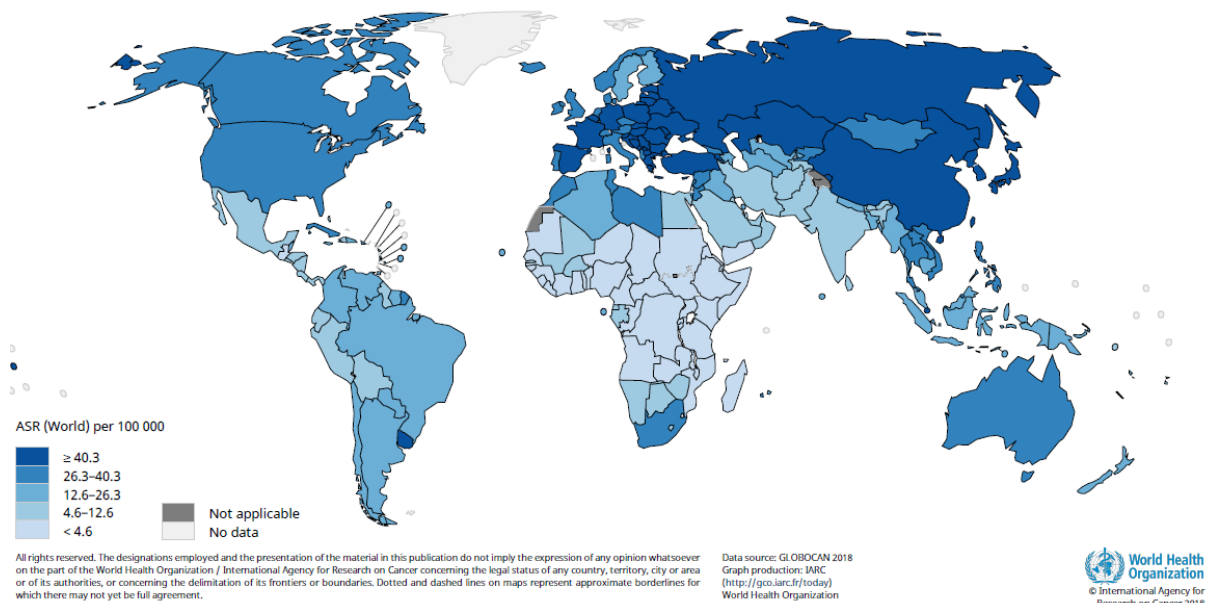
1. Introdução: compõe-se de um texto contextualizando os aspectos epidemiológicos do câncer de pulmão, e o histórico da utilização do asbesto e os desfechos em saúde causados pela fibra no Brasil e no mundo.
2. Objetivos: elencados os objetivos de estudos que nortearam a realização da pesquisa.
3. Metodologia: explicados os métodos utilizados para a realização da pesquisa: tipos de estudo, fontes de dados, análises estatísticas, softwares utilizados e aspectos éticos.
4. Resultado e discussão: composto por três manuscritos. As formatações dos manuscritos seguem as normas da revista escolhida para publicação. O manuscrito de número 3 será traduzido para o inglês após a defesa e considerações dos membros da banca.
5. Considerações finais.
6. Conclusões: respondem aos objetivos pré-estabelecidos e elencam os pontos mais relevantes apontados pela pesquisa.
7. Referências
8. Anexos

1. INTRODUÇÃO

1.1. INCIDÊNCIA DO CÂNCER DE PULMÃO

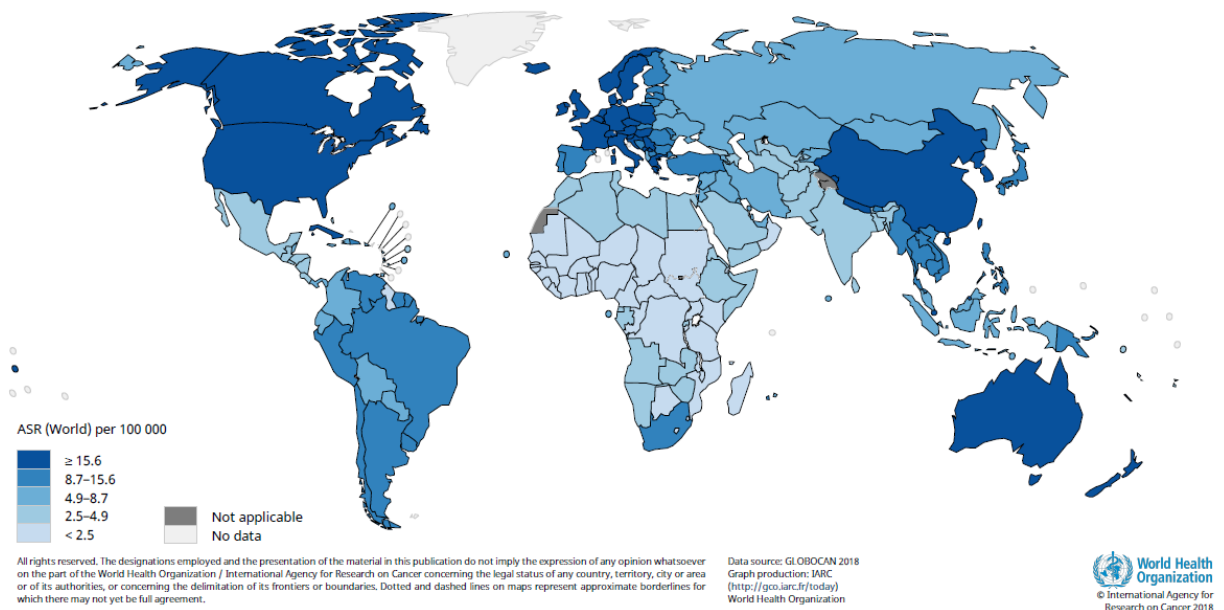
Em 2018, o câncer de pulmão foi a neoplasia mais incidente no mundo, com cerca de 2,1 milhões de casos novos estimados, o que corresponde a 11,6% do total de casos de câncer (BRAY et al., 2018). As maiores taxas de incidência nos homens se concentraram na Micronésia / Polinésia, na Ásia Oriental (taxas acima de 40 por 100 mil na China, Japão e República da Coreia) e em grande parte da Europa, especialmente na Europa Oriental (taxas de 77,4 por 100 mil na Hungria), e os menores, na África (taxas de 2,4 por 100 mil na África Ocidental), respectivamente. Nas mulheres, as maiores taxas de incidência estimadas foram na América do Norte, Norte da Europa, Europa Ocidental e Austrália/Nova Zelândia 30,7, 26,9, 25,7 e 24,0 por 100 mil mulheres, comparadas com as menores taxas na África Oriental e Ocidental 2,2 e 1,2 por 100 mil mulheres (Figuras 1 e 2), respectivamente (BRAY et al., 2018).

Figura 1 – Taxas padronizadas estimadas de incidência de câncer de pulmão, em homens no mundo, 2018.



Fonte: Globocan 2018. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/explore>

Figura 2 – Taxas padronizadas estimadas de incidência de câncer de pulmão, em mulheres no mundo, 2018.

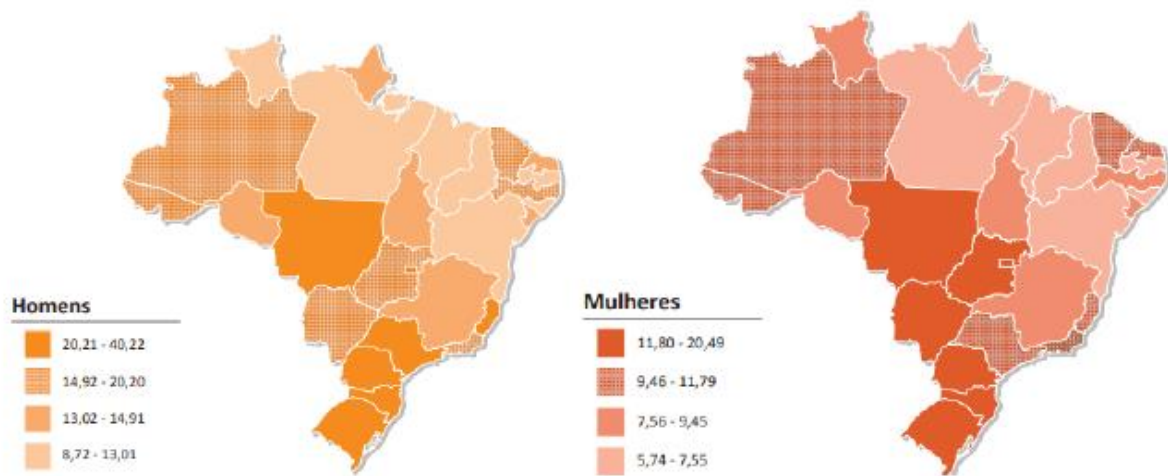


Fonte: Globocan 2018. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/explore>

Em 2015, segundo estimativas do *Global Burden of Disease Cancer Collaboration*, o câncer de pulmão apresentou a segunda maior incidência absoluta no mundo, e foi o tumor mais incidente em países de médio nível de desenvolvimento, o quarto mais incidente nos países de alto nível de desenvolvimento e o décimo nos países de baixo nível de desenvolvimento (FITZMAURICE, 2017).

No Brasil, em 2018, foram estimados cerca de 31 mil novos casos de câncer de pulmão, sendo 18.740 (18,16 por 100.000) em homens e 12.530 (11,81 por 100.000) em mulheres (INCA, 2018). O câncer de pulmão foi o segundo tumor mais frequente em homens e o quarto nas mulheres. Os estados da região Sul e Sudeste apresentaram as maiores taxas de incidência padronizadas para essa neoplasia (Figura 3) (INCA, 2018).

Figura 3 – Taxas padronizadas (população padrão mundial) estimadas de incidência de câncer de pulmão, em homens e mulheres, no Brasil 2018

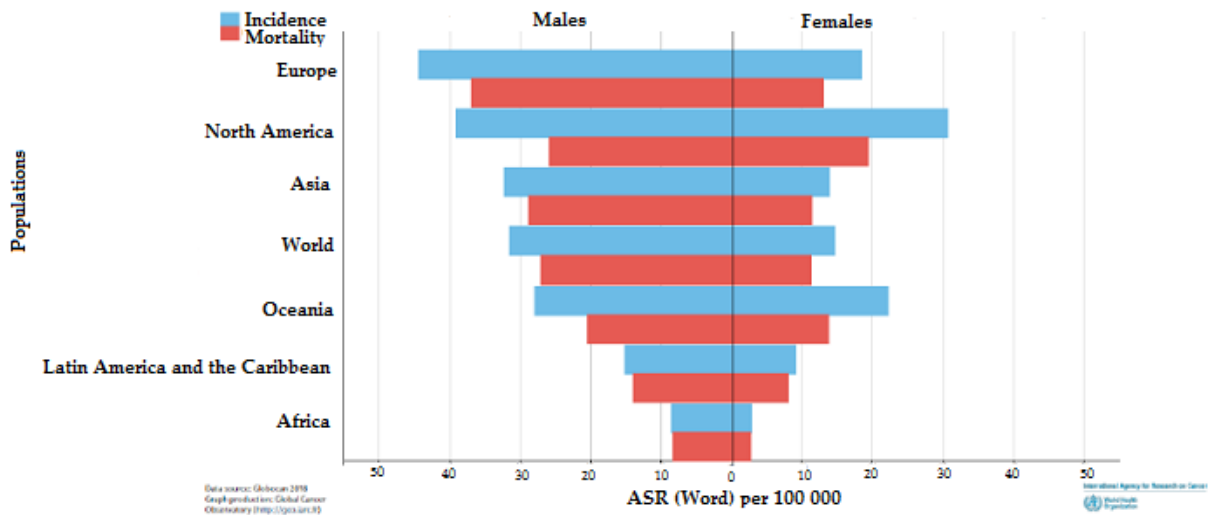


Fonte: Instituto Nacional de Câncer 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativaincidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf>

1.2. MORTALIDADE POR CÂNCER DE PULMÃO

Os padrões de mortalidade por câncer de pulmão geralmente acompanham os de incidência, mesmo em países mais desenvolvidos, devido à alta letalidade e baixa sobrevida dessa neoplasia (Figura 4) (FERLAY et al., 2015; TORRE et al., 2016).

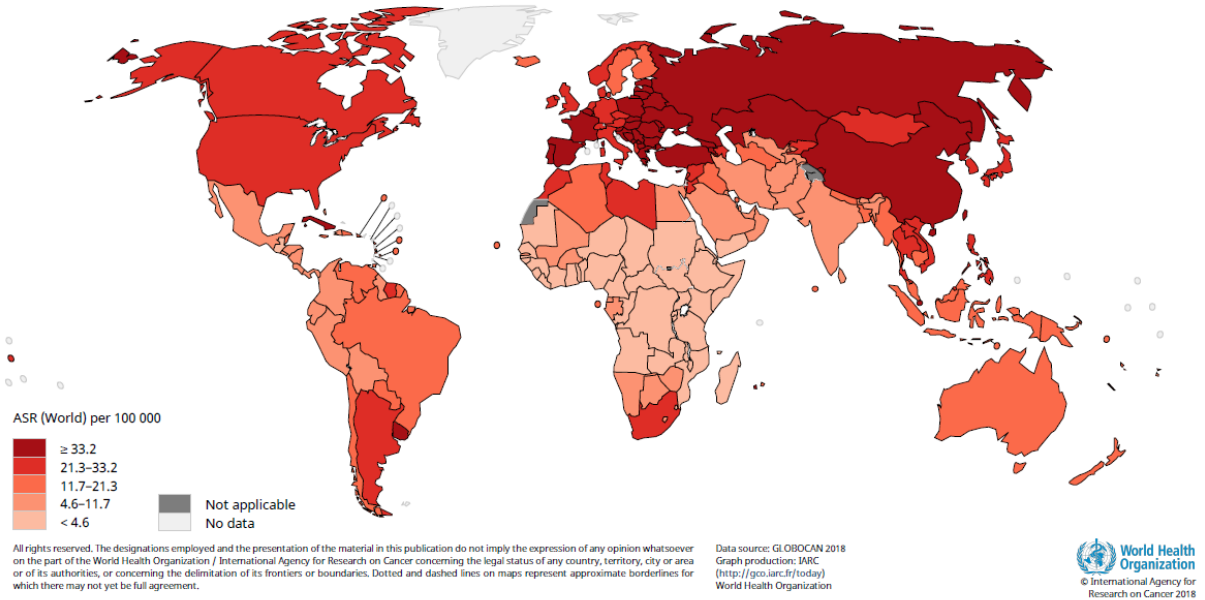
Figura 4 – Taxas padronizadas estimadas de incidência e mortalidade por câncer de pulmão, segundo sexo e regiões do mundo, 2018.



Fonte: Globocan 2018. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/explore>

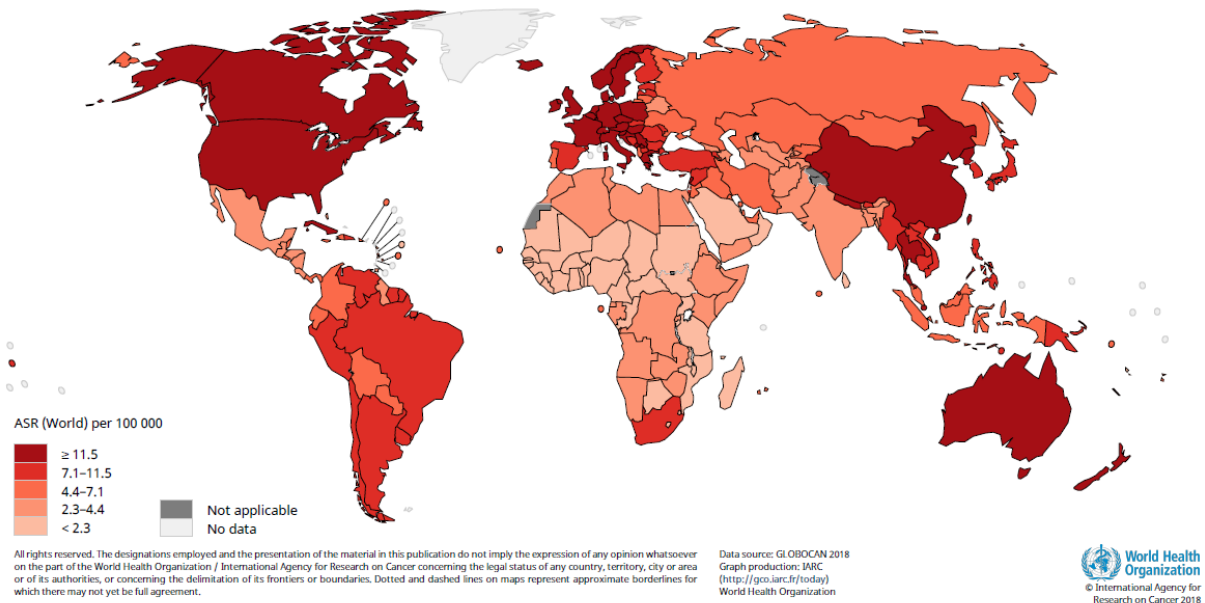
Em 2018, a mortalidade por câncer de pulmão representou 18,4% do total de mortes por câncer no mundo, o que corresponde a 1,8 milhão de óbitos, e foi considerada a principal causa de morte por câncer em homens (Figura 5) e mulheres (Figura 6) (BRAY et al., 2018). No Brasil, em 2017, a taxa bruta de mortalidade foi de 15,98 e 11,39 óbitos por 100 mil homens e mulheres, respectivamente (INCA, 2019).

Figura 5 – Taxas padronizadas estimadas de mortalidade por câncer de pulmão, em homens no mundo, 2018.



Fonte: Globocan 2018. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/explore>

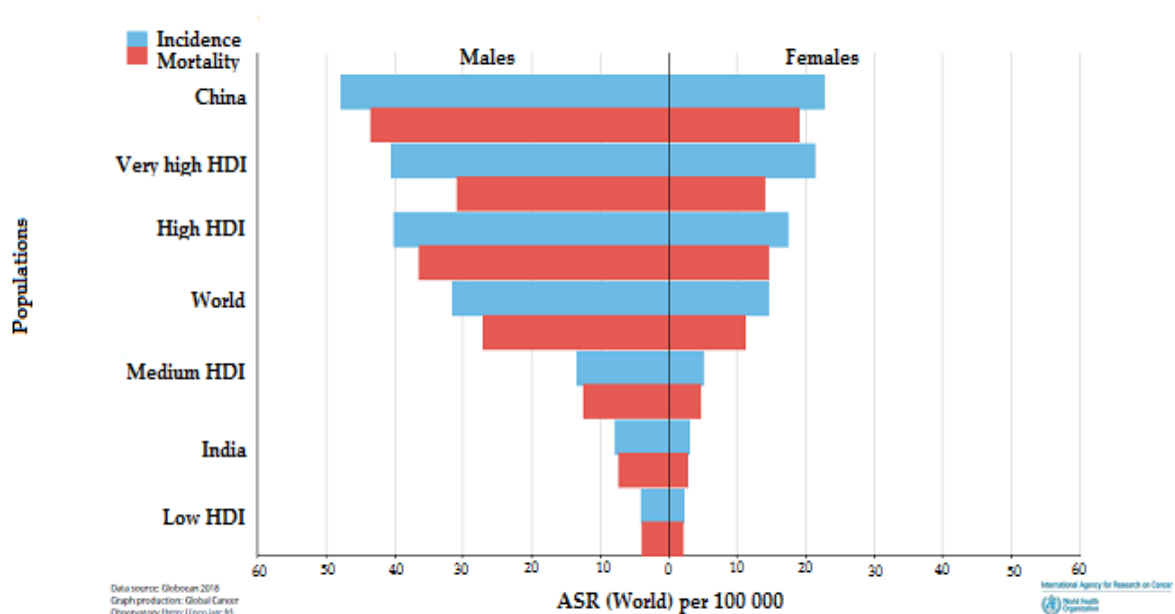
Figura 6 – Taxas padronizadas estimadas de mortalidade por câncer de pulmão, em mulheres no mundo, 2018.



Fonte: Globocan 2018. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/explore>

Pesquisas internacionais relataram uma dependência entre as tendências de mortalidade por câncer de pulmão e o índice de desenvolvimento humano (IDH), um índice composto de expectativa de vida ao nascer, educação e renda bruta (FIDLER; SOERJOMATARAM; BRAY, 2016; YOULDEN; CRAMB; BAADE, 2008; BRAY; WEIDERPASS, 2010). WONG et al. (2017) verificaram desigualdades socioeconômicas nas tendências de mortalidade por câncer de pulmão no mundo, com maiores taxas em países com maior desenvolvimento socioeconômico (Figura 7). No Brasil, são escassos os estudos que avaliaram as desigualdades nas tendências de mortalidade por câncer de pulmão entre os sexos e Unidade da Federação.

Figura 7 – Taxas padronizadas estimadas de incidência e mortalidade por câncer de pulmão, segundo nível de IDH mundo, 2018.



Fonte: Globocan 2018. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/explore>

1.3. TENDÊNCIAS DE INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CÂNCER DE PULMÃO

Estudos que incluíram dados de todos os continentes identificaram uma diferença na mortalidade por câncer de pulmão entre as regiões. Um aumento na taxa de mortalidade por câncer de pulmão em mulheres ocorreu em grande parte dos continentes, e uma redução mais significativa nas taxas de mortalidade foi observada nos homens em praticamente todos os países (HASHIM et al., 2016). Tal variação das taxas reflete o comportamento da epidemia do tabaco e os padrões históricos de exposição ao fumo (BRAY et al., 2018). Entre os homens, foi evidenciado um declínio nas taxas de câncer de pulmão em vários países de alta renda como Reino Unido, Estados Unidos, Finlândia, Austrália, Nova Zelândia, Holanda, Cingapura, e mais recentemente na Alemanha, Uruguai e Países Nórdicos (PARKIN; BRAY; DEVESSA, 2001; ALONSO et al., 2018). Entre as mulheres, nota-se uma tendência crescente na taxa de incidência por câncer de pulmão em praticamente todos os países (LORTET-TIEULENT et al., 2015; THUN; HENLEY; TRAVIS, 2018).

No Brasil, estudos recentes que avaliaram a mortalidade por câncer de pulmão revelaram taxas de mortalidade mais elevadas nos homens em comparação com as mulheres, e verificaram declínio das taxas de mortalidade por câncer de pulmão entre o sexo masculino e aumento entre o sexo feminino (MALTA et al., 2007; FONSECA; ELUF-NETO; WÜNSCH-FILHO, 2010; SOUZA; VASCONCELOS; CRUZ, 2012; MALTA et al., 2016). Tal aumento é atribuível, parcialmente, ao aumento no consumo de tabaco entre as mulheres nas últimas décadas, e que foi posterior ao pico de tabagismo entre os homens.

1.4. FATORES DE RISCO

O principal fator de risco para o câncer de pulmão é o tabagismo, sendo o responsável pelo aumento dessa neoplasia no século passado (DOLL; HILL, 1950; ALMEIDA et al. 2012). Além do tabagismo, o câncer de pulmão está associado à poluição do ar, exposições ocupacionais (principalmente ao asbesto), condição socioeconômica, fatores genéticos, radiação e dieta (MAO et al, 2016). Atualmente, a prevalência de tabagismo no mundo é considerada alta e com significativas

heterogeneidades entre regiões (GIOVINO et al., 2012). Nas populações ocidentais, mais de 80% do câncer de pulmão são atribuídos ao tabagismo. A neoplasia pode ser amplamente evitada por meio do controle do tabaco (BRAY et al., 2018).

O Brasil apresenta uma história de sucesso no declínio da prevalência de tabaco desde 1990 (GLOBAL BURDEN OF DISEASE, 2017), reflexo do lançamento, em 1989, do programa nacional de controle do tabagismo, que obteve uma redução excepcional na tendência de tabagismo, superando outros países que também implementaram políticas públicas para o controle do tabaco durante o mesmo período (MONTEIRO et al., 2007). Entretanto, há necessidade de estudos que avaliem a efetividade dessa política pública, particularmente, se essa política conseguiu reduzir de forma equitativa as taxas de mortalidade por câncer de pulmão em todo país.

1.5. DESIGUALDADES SOCIAIS E ECONÔMICAS EM CÂNCER

As desigualdades em saúde são verificadas em todos os países, entretanto são mais evidentes nas populações menos favorecidas economicamente, pois são decorrentes das desigualdades sociais (KOGVINAS; PORTA, 1997; RIBEIRO; NARDOCCI, 2013). Os indivíduos com condições de renda inferiores são os que detêm as maiores proporções de diagnóstico tardio, tratamento inadequado, pior sobrevida e prognóstico, e as maiores taxas de mortalidade por câncer (KOGVINAS; PORTA, 1997; WÜNSCH-FILHO et al., 2008).

O nível socioeconômico está relacionado ao desenvolvimento de vários tipos de câncer, principalmente câncer de pulmão, gástrico e cervical (HAMPRAS et al., 2014). Vários autores estudaram a associação dos fatores socioeconômicos e câncer na Escócia (SHARPE et al., 2014), Estados Unidos (GORDON, 2003; HAMPRAS et al., 2014), Bélgica (VANTHOMME et al., 2016), Brasil (ANTUNES et al. 2008), e verificaram associação direta entre desfechos negativos (como aumento na incidência e mortalidade) e localidades que apresentaram piores indicadores socioeconômicos.

Quanto ao câncer de pulmão acredita-se que os fatores comportamentais e ambientais influenciem fortemente na sua carcinogênese (ANTUNES et al., 2008). Estudo que utilizou dados dos cinco continentes verificou que as taxas de incidência

e mortalidade por câncer de pulmão correlacionaram-se positivamente com os níveis de desenvolvimento humano (WONG et al., 2017). No Brasil, estudo realizado na cidade de São Paulo constatou que a mortalidade por esta neoplasia foi associada a fatores socioeconômicos para ambos os sexos (ANTUNES et al., 2008).

O impacto das condições socioeconômicas para o câncer de pulmão pode ser explicado pelas exposições a fatores de risco como o tabagismo e poluição do ar, que são mais frequentes em locais com IDH mais elevados (LA VECCHIA; LEVI, 2003). Por outro lado, localidades com IDH mais elevados geralmente possuem sistema de notificação de dados mais eficiente, práticas de detecções precoces mais eficazes e maiores facilidades no acesso aos serviços de saúde (SIERRA et al., 2016). Ademais, em localizações menos desenvolvidas, a mortalidade por doenças ou condições agudas evitáveis poderia se antepor à ocorrência do câncer, diminuindo sua incidência e mortalidade.

1.6. CÂNCER DE PULMÃO E ASBESTO

A avaliação mais recente da Agência Internacional para Pesquisa do Câncer (IARC), realizada em 2009, reconhece que existem evidências suficientes de que todos os tipos de asbesto, incluindo a crisotila, a crocidolita, a amosita, a tremolita, a actinolita e a antofilita causam câncer de pulmão, não sendo identificados níveis seguros de exposição a suas fibras para a saúde dos indivíduos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012). Um artigo de revisão sistemática verificou que a exposição ao asbesto está associada a todos os tipos histológicos de câncer de pulmão (NIELSEN et al., 2014). Um excesso do tipo histológico adenocarcinoma foi descrito em alguns estudos, entretanto, esses resultados não apresentaram consistência, principalmente com estudos mais recentes e melhor controlados (NIELSEN et al., 2014). Estudos que avaliaram a associação entre câncer de pulmão e placas pleurais apresentaram resultados heterogêneos, o que se pode afirmar é que a presença das placas pleurais indica uma exposição ocupacional ao asbesto e representam um risco adicional de desenvolver câncer de pulmão (MARKOWITZ, 2017). No entanto, os indivíduos com asbestose apresentam risco elevado de desenvolver câncer de pulmão (SZESZENIA-DABROWSKA et al., 2002; CHEN et al., 2012; MARKOWITZ et al., 2013).

A mortalidade por câncer de pulmão está associada à exposição a fibras de asbesto de todos os tamanhos, porém, o risco aumenta à medida que a fibra se torna mais fina e longa (LOOMIS et al., 2012). O tempo mínimo de latência entre a exposição ao asbesto e o câncer de pulmão nunca foi estabelecido, frequentemente os estudos epidemiológicos assumem como tempo mínimo de latência 10 anos (NIELSEN et al., 2014). Em artigo mais recente, Lévêque et al. (2018) verificaram que o risco de câncer de pulmão está mais fortemente associado à exposição ocupacional ao asbesto que ocorreu mais de 40 anos antes do diagnóstico, apesar da exposição nos 10 anos anteriores ao diagnóstico também apresentar um efeito significativo. Em contrapartida, a intensidade do tabagismo nos 10 anos anteriores ao diagnóstico é muito mais fortemente associada ao câncer de pulmão do que a intensidade mais remota (LÉVÊQUE et al., 2018).

O principal fator de risco para o câncer de pulmão é o tabagismo (DOLL; HILL, 1950). Selikoff, Hammond e Churg (1968) verificaram que a exposição conjunta entre asbesto e tabagismo em trabalhadores da indústria de isolamento de asbesto foi associada a um aumento no risco de desenvolver câncer de pulmão, em relação a cada agente separadamente.

Um desafio dos estudos que avaliam o papel do asbesto na causação de doenças e de mortes reside no entendimento da relação entre essa exposição e o tabagismo, uma vez que ambos os fatores compartilham desfechos relacionados à saúde, como o câncer de pulmão. O tabagismo e a fibra de asbesto poderiam ter efeitos interdependentes nos vários estágios da carcinogênese do pulmão. A fumaça do cigarro causa alterações genéticas, uma vez que contém agentes cancerígenos que se ligam aos genes do DNA (ácido desoxirribonucleico), levando a mutações em genes críticos para oncogênese. As fibras de asbesto podem levar à inflamação crônica dos pulmões, liberando fatores de crescimento e citocinas, campo fértil para o crescimento seletivo de células mutantes (VAINIO; BOFFETTA, 1994).

Estudos com trabalhadores expostos a altos níveis de asbesto produzem melhores evidências epidemiológicas da interação entre asbesto e tabagismo, indicando uma interação próxima ao modelo multiplicativo (VAINIO; BOFFETTA, 1994). Um artigo de revisão sistemática avaliou que a interação entre a exposição ao asbesto e a exposição ao tabaco sobre o risco câncer de pulmão estaria entre aditiva e multiplicativa (NIELSEN et al., 2014). Em contrapartida, uma análise

recente, que incluiu 15 estudos realizados na Europa e nos Estados Unidos, não encontrou evidências de interação multiplicativa entre essas duas exposições para câncer de pulmão em homens (OLSSON et al., 2017). Apesar do avanço de estudos internacionais no conhecimento referente ao papel do tabagismo como modificador dos efeitos danosos da exposição ao asbesto na carcinogênese pulmonar, ainda há desafios científicos no aprofundamento do conhecimento sobre o tema.

Foi constatada uma relação dose-resposta entre a exposição ao asbesto e o câncer de pulmão, sendo essa considerada linear, com aumento no risco relativo entre 1% a 4% para cada ano de exposição a 1 fibra/mL (LENTERS et al., 2011; NIELSEN et al., 2014). Por outro lado, um estudo de revisão sistemática demonstrou aumento no risco relativo de câncer de pulmão para uma baixa exposição ao asbesto. Os autores relataram, ainda, a necessidade de estudos em coortes industriais e populacionais com baixas exposições ao asbesto para fundamentar esses achados (VAN DER BIJ et al., 2013).

Segundo Markowitz (2017) 4% a 10% da incidência de câncer de pulmão em países desenvolvidos, são atribuíveis à exposição ao asbesto. Atualmente, a carga de câncer de pulmão relacionada ao asbesto é preponderante nesses países, no entanto, estima-se que a carga futura de câncer de pulmão ocorrerá em países em desenvolvimento como o Brasil, devido ao excesso de consumo e exposição à fibra nessas localidades (McCORMACK et al., 2012). Entretanto, nos países em desenvolvimento são notados escassos estudos epidemiológicos sobre a relação entre exposição ao asbesto e mortalidade por câncer de pulmão.

1.7. ASBESTO NO MUNDO

O termo asbesto inclui seis tipos distintos de fibras naturais: actinolita, amosita, antofilita, crocidolita, tremolita e crisotila. Todos são compostos por extensas cadeias de silício e oxigênio, que dão origem à natureza fibrosa do mineral (ALLEMAN; MOSSMAN, 1997). A crocidolita (asbesto azul), amosita (asbesto marrom), tremolita, antofilita e actinolita, são anfibólios constituídos por fibras retas, já a crisotila (asbesto branco) é formada por um enovelado de fibras do grupo das serpentinas. Esses asbestos diferem entre si pelo diâmetro, comprimento e

capacidade de resistir à quebra em tecidos biológicos. O fim da segunda guerra mundial e a retomada da economia resultou no aumento da produção global de asbesto. Em 1977, cerca de 25 países estavam produzindo 4,8 milhões de toneladas por ano de asbesto, atingindo o auge da sua produção (VIRTA, 2006).

O uso extensivo do asbesto no século XX permitiu a verificação de desfechos em saúde em trabalhadores da indústria, levando a descobertas importantes quanto à nocividade do material a partir do início do mesmo século (COOKE, 1924; LYNCH e SMITH, 1935; DOLL, 1955).

A inalação de fibras de asbesto ocorre predominantemente durante exposição ocupacional (McCORMACK et al., 2012). Todas as formas de asbesto estão associadas a desfechos em saúde, porém os anfibólios possuem um risco mais elevado para a saúde dos seres humanos do que a crisotila (ALGRANTI, 1998; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012). Atualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) considera o grupo de “doenças relacionadas ao asbesto” como composto por carcinoma broncogênico, asbestose (fibrose pulmonar), doenças pleurais e mesotelioma (WHO, 2006).

Uma das doenças mais prevalentes em trabalhadores da indústria de asbesto é a asbestose, caracterizada como fibrose pulmonar causada por inalação de fibras de asbesto (HAMMAR; ABRAHAM, 2015). Estudos com trabalhadores da grande indústria de cimento-amianto verificaram percentuais relevantes de trabalhadores com sinais de asbestose no Brasil (ALGRANTI et al., 2001), Estados Unidos da América (EUA) (BANG et al., 2013), País de Gales e Inglaterra (HANLEY; HUBBARD; NAVARATNAM, et al., 2011), Itália (GERMANI et al., 1999), entre outros países. Indivíduos com asbestose apresentam risco elevado de desenvolver câncer de pulmão e mesotelioma (SZESZENIA-DABROWSKA, 2002; CHEN et al., 2012; MARKOWITZ et al., 2013) e, potencialmente, outros desfechos letais relacionados à exposição ao asbesto.

O mesotelioma é uma doença rara e altamente letal, sendo o mesotelioma de pleura correspondente a 90% dos casos. O câncer de pulmão está entre os cânceres mais incidentes no mundo e também apresenta alta letalidade. Desde o final do século passado, coortes que acompanharam até 25.285 trabalhadores expostos aos diferentes tipos de asbesto em indústrias de cimento-amianto encontraram excesso de risco para câncer de pulmão e mesotelioma, ou para aumento na mortalidade por essas condições, no Canadá (FINKELSTEIN; VERMA,

2004), EUA (HUGHES; WEILL; HAMMAD, 1987), Dinamarca (RAFFN et al., 1989), Áustria (NEUBERGER; KUNDI, 1990), Itália (MENEGOZZO et al., 2011; BERTOLOTTI, 2008; BOTTA et al., 1991), China (CHENG; KONG, 1992; ZHU; WHANG, 1993), Reino Unido (HARDING et al., 2009; ACHESON et al., 1984), Noruega (ULVESTAD et al., 2002), Alemanha (PESCH et al., 2010) e Finlândia (KARJALAINEN, et al., 1999; KOSKINEN, 2003). Em todos os estudos, as amostras foram compostas predominantemente ou exclusivamente por homens. O período de latência entre o início da exposição ao asbesto e essas doenças esteve entre 20 e 40 anos aproximadamente, com ocorrência precoce de doença relacionada à exposição também precoce. Chama a atenção a escassez de estudos semelhantes realizados em países em desenvolvimento, como os países da América Latina, África e Oriente Médio.

Além das evidências consistentes da relação entre a exposição ao asbesto e câncer de pulmão (NIELSEN et al., 2014; OLSSON et al., 2017), mesotelioma (XU et al., 2018; BOFFETTA et al., 2019), câncer de laringe (O'CONNEL et al., 2017) e câncer de ovário (LUBERTO et al., 2019) resultados de estudos recentes sugerem um possível papel da exposição ocupacional à fibra no aumento da incidência e/ou mortalidade por doenças cardiovasculares (HEIN et al., 2007; FROST et al., 2008; RONG et al., 2015), câncer digestivo (BOULANGER et al., 2015) e câncer de próstata (PENG et al., 2019), o que poderia sugerir a necessidade de avaliações mais profundas do papel da exposição ao asbesto na mortalidade geral (MENEGOZZO et al., 2011; HARDING et al., 2009; HARDING; DARNTON, 2010), e na mortalidade por causas mais amplas do que aquelas já reconhecidas como relacionadas à fibra.

Os resultados de estudos sobre a nocividade do asbesto, realizados em sua maioria em países desenvolvidos, levaram a restrições ou a proibição de utilização de certas fibras de asbesto em países desenvolvidos a partir da década de 1980. Entretanto, dado o longo período de latência entre a exposição às fibras e o início de doenças relacionadas ao asbesto, acredita-se que a epidemia de morbidades associadas ao seu uso ainda não atingiu seu ápice (McCORMACK et al., 2012), demonstrando a importância de se estabelecer o mais precocemente possível as medidas de proteção à exposição ao asbesto em países nos quais ainda não há qualquer regulamentação ou a regulamentação não é adequada.

1.8. ASBESTO NO BRASIL

No Brasil, o consumo do asbesto se iniciou no final da década de 1930. A partir da década de 1970, a utilização da fibra aumentou significativamente, atingindo um ápice de 1,5 a 1,6 kg / habitante entre 1985 e 1991 (ALGRANTI et al. 2015). Em 2015, o país já produzia 15,4% do total de asbesto consumido no mundo (INTERNATIONAL BAN ASBESTOS SECRETARIAT, 2019).

No início do presente século, embora o mercado do asbesto na América do Norte e Europa Ocidental estivesse em queda, a fabricação de produtos de cimento-amianto continuava a crescer em áreas como a América do Sul, sudeste da Ásia, região do Mediterrâneo Oriental e Europa Oriental (WHO, 1998), numa clara transferência de riscos para os países em desenvolvimento (CASTRO; GIANNASI; NOVELLO, 2003).

Nota-se possível descuido dos poderes executivo, legislativo e judiciário quanto ao tema no Brasil. Mesmo com vastas evidências científicas sobre o risco de exposição ao asbesto, o interesse econômico de poucas empresas teria triunfado e a falácia do “uso seguro” e do “uso controlado” conseguiria se justapor à política de Saúde Pública (MENDES, 2001; WÜNSCH-FILHO; NEVES; MONCAU, 2001). Em novembro de 2017 o Supremo Tribunal Federal (STF) proferiu uma decisão que proibiu a extração, industrialização e comercialização do asbesto em todo o território brasileiro (TOPORCOV; WÜNSCH-FILHO, 2018). Porém, por conta da possibilidade de recurso, somente em fevereiro de 2019 foram publicados acórdãos que baniram o asbesto em todo o território nacional. Em maio de 2019, uma comissão do Senado pediu a reabertura da única mina de asbesto em atividade no país, que estava paralisada desde fevereiro do mesmo ano, na cidade de Minaçu-GO. Em julho de 2019, o governador de Goiás sancionou uma lei que autorizou a retomada da extração do asbesto, em Goiás, apenas para exportação. Apesar da permissão do Governo, a empresa não retomou as atividades, e aguarda um posicionamento do STF. Agora, o STF tem limite de tempo indefinido para analisar os embargos de declaração que pedem prazo de até uma década para encerramento das atividades ligadas ao asbesto no Brasil.

Marsili et al. (2016), em artigo recente convidando os pesquisadores a atuarem na prevenção da exposição ao asbesto em países nos quais não há leis de proteção adequadas, ressalta a importância de estudos epidemiológicos “locais”,

especialmente porque poderiam estimular a consciência da população para o tamanho do problema de saúde pública, pressionando o poder público às ações de controle necessárias.

De acordo com o Departamento Nacional da Produção Mineral (apud MENDES, 2001, p.11), “em 1956, foram identificados seis casos de asbestose após estudo clínico e radiológico de oitenta trabalhadores de minas de asbesto no estado de Minas Gerais”. Essa foi primeira referência registrada sobre doenças relacionadas à exposição ao asbesto no Brasil. Em 1998, um estudo de caso-controle de base hospitalar, no qual foi construída uma matriz de exposição ocupacional, verificou os efeitos da ocupação na ocorrência de câncer de pulmão na Região Metropolitana de São Paulo e não encontrou associação entre exposição a asbesto e câncer de pulmão (WÜNSCH-FILHO et al., 1998). Por outro lado, uma análise de tendência de mortalidade realizada recentemente demonstra significativa tendência crescente no número de óbitos por mesotelioma de pleura apenas no estado de São Paulo, onde se abrigaram empresas de processamento e comercialização de cimento-amianto, e não em todo o país. Tendo em vista o consumo e o longo período de latência das doenças relacionadas ao asbesto, há uma previsão de pico de casos de mesotelioma nas próximas décadas para o Brasil (ALGRANTI et al., 2015).

Os estudos de comparação da morbidade e da mortalidade em coortes de trabalhadores expostos ao asbesto com outras coortes no Brasil são escassos (MENDES, 2001). Um estudo transversal de um grupo de 828 ex-trabalhadores de uma indústria de cimento-amianto em São Paulo mostrou uma prevalência alta de doenças não malignas relacionadas ao asbesto (ALGRANTI et al., 2001).

1.9. JUSTIFICATIVA

Um dos tipos de câncer de maior incidência e mortalidade no mundo é o de pulmão. Como o Brasil apresenta diferenças marcantes na realidade socioeconômica segundo as Unidades de Federação, explorar a desigualdade entre os sexos e as socioeconômicas na distribuição do câncer de pulmão permite a identificação de regiões vulneráveis, uma vez que a incidência e mortalidade dessa

neoplasia apresentam tendências distintas segundo desenvolvimento socioeconômico.

Um importante fator de risco para o câncer de pulmão é a exposição ao asbesto. Algumas regiões do Brasil abrigaram indústrias de cimento-amianto no século passado, os trabalhadores mais expostos ao asbesto foram aqueles com níveis socioeconômicos inferiores. Ademais, as populações dessas regiões sofreram exposição ambiental à fibra, principalmente, a população com níveis socioeconômicos baixos, visto que as indústrias geralmente se fixam em regiões periféricas das grandes cidades.

Identificar as regiões vulneráveis possibilita o delineamento de potenciais estratégias preventivas para o câncer de pulmão e seus desfechos. O município de Osasco abrigou uma das maiores indústrias de cimento- amianto do estado de São Paulo, o que possibilitou avaliar as tendências de mortalidade por câncer de pulmão, nessa cidade, e comparar com o estado de São Paulo e um município de referência (Sorocaba), contribuindo na descrição do comportamento da neoplasia em regiões expostas ao asbesto. Considerando, que são escassos os estudos epidemiológicos sobre a relação entre exposição ao asbesto e mortalidade por câncer de pulmão no Brasil.

A discussão quanto à prevenção da exposição ao asbesto no Brasil é atual e relevante no sistema jurídico e legislativo. A presença de uma coorte de ex-trabalhadores expostos ao asbesto configurou uma oportunidade única de avaliação da mortalidade geral e específica por causa de morte em populações expostas ao asbesto no Brasil. A existência de resultados locais sobre o tema pode ser muito importante para o debate e a melhoria da condição de saúde dos trabalhadores e para reforçar o banimento e outras regulamentações que protejam a população desse cancerígeno, considerando que os estudos de comparação da morbidade e da mortalidade em coortes de trabalhadores expostos ao asbesto com outras coortes no Brasil são escassos.

2. OBJETIVOS

GERAL:

Explorar a desigualdade socioeconômica nas tendências de mortalidade por câncer de pulmão no Brasil.

Estudar a mortalidade geral e específica por causa de morte, com ênfase em câncer de pulmão, em populações expostas ao asbesto no Brasil.

ESPECÍFICOS:

Manuscrito 1:

2.1. Avaliar a desigualdade socioeconômica relacionada às taxas e às tendências de mortalidade por câncer de traqueia, brônquios e pulmão entre 2000 a 2015, segundo sexo no Brasil.

Manuscrito 2:

2.2. Comparar as taxas e tendências na mortalidade por câncer de traqueia, brônquios e pulmão entre 1980 e 2016 de um município que fez uso extensivo de asbesto nos últimos 60 anos, Osasco, com taxas de um município de referência, onde o consumo de asbesto foi consideravelmente menor e com as taxas para o estado de São Paulo.

Manuscrito 3:

2.3. Comparar a mortalidade esperada com a observada em ex-trabalhadores de cimento-amianto, homens, entre 1995 e 2016, no estado de São Paulo.

3. MÉTODOS

MANUSCRITO 1

3.1. TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de séries temporais, que analisou dados de agregados populacionais.

3.2. FONTE DE DADOS

3.2.1. Mortalidade

Foram utilizados dados de mortalidade para o Brasil e Unidades Federativas, extraídos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, disponibilizados pelo Sistema de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus), em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6937&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10>.

3.2.2. População

Os dados populacionais para o Brasil e Unidades Federativas, utilizados para calcular as taxas, foram obtidos das páginas eletrônicas do Datasus, que disponibiliza dados a encargo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206&id=6942>.

3.2.3. Indicador socioeconômico

Os dados de IDH, referentes às Unidades Federativas do Brasil, foram extraídos do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) em: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/consulta/>.

3.3. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

3.3.1. Taxas de mortalidade brutas e padronizadas

As taxas brutas de mortalidade foram calculadas para ambos os sexos, anualmente, dividindo-se o número de óbitos pela população de 1° de julho de cada localização geográfica analisada, posteriormente multiplicou-se esse quociente por 100.000 (GORDIS, 2009). As taxas brutas foram padronizadas pelo método direto, técnica utilizada quando o objetivo é comparar as taxas de regiões ou períodos com estruturas etárias distintas (GORDIS, 2009; LAURENTI et al., 2005), utilizando-se a população padrão “mundial”, criada por Segi em 1960, e modificada em 1966 (DOLL; COOK, 1967). Foram utilizadas as taxas padronizadas de mortalidade, para sexo, faixa etária (30 anos e mais) e agregado geográfico (Unidades Federativas, Distrito Federal e Brasil).

3.3.2. Análise de tendências das taxas de mortalidade

A estimativa de tendência de mortalidade foi efetuada seguindo as orientações metodológicas apresentadas por Antunes e Waldman (2002). A variação percentual anual (VPA) foi calculada utilizando a regressão linear generalizada de Prais-Winsten, que prevê a correção de autocorrelação de primeira ordem na análise de séries temporais. Esse procedimento permitiu classificar as taxas de mortalidade como crescente, decrescente ou estável, bem como quantificar o aumento ou a redução média anual das taxas, e seus respectivos intervalos de confiança de (95%).

3.3.3. Correção de Mortalidade

As informações do SIM são afetadas por problemas na cobertura e na confiabilidade dos dados registrados, principalmente no preenchimento deficiente das causas de óbito. Esses aspectos podem prejudicar a análise dos dados e, portanto, induzir a resultados imprecisos, comprometendo as ações de políticas públicas em saúde. Ao estimar os padrões de mortalidade no Brasil, é essencial estabelecer estratégias que reduzam o viés de informação devido à subnotificação dos dados de mortalidade (MATHERS et al., 2005; LAURENTI; MELLO-JORGE; GOTLIEB, 2008; LIMA; QUEIROZ, 2011).

Neste estudo, foi realizada redistribuição proporcional para a correção das categorias de diagnósticos desconhecidos, incompletos ou mal definidos. Esta técnica consiste em redistribuir proporcionalmente os óbitos codificados em cada capítulo da (CID-10) dentre as mortes por causas especificadas, segundo grupos de idades, excluindo as causas externas. Por exemplo: todos os óbitos por câncer do trato respiratório superior não especificado foram redistribuídos segundo faixa etária, ano, sexo e Unidade da Federação entre os óbitos por câncer de traqueia brônquios e pulmão, conforme a proporção dos óbitos por essa causa dentre o total de óbitos com causas especificadas. Entretanto, considerando que os registros de óbitos por câncer, frequentemente, são mais satisfatoriamente declarados do que as demais causas de óbito (em função de seu caráter crônico e demanda por atendimento médico e hospitalar), e para evitar uma superestimação do número de casos por câncer de pulmão, foi atribuído um valor de 50% do peso calculado como correspondente à neoplasia, em cada sexo, faixa etária, ano, Unidade da Federação e tipo de câncer (GAMARRA et al., 2010). O processo consistiu-se de três etapas:

1. Redistribuição dos óbitos certificados como câncer do trato respiratório superior não especificado (C39) de acordo com a proporção de mortes por câncer de pulmão originalmente certificadas entre os cânceres do aparelho respiratório e dos órgãos intratorácicos (C30-C39);
2. Redistribuição dos óbitos por neoplasia com diagnósticos incompletos (C76 a C80 e C97) de acordo com a proporção de mortes por câncer de pulmão entre os óbitos por todos os cânceres, exceto pele não carcinoma;
3. Redistribuição das mortes por causas mal definidas (R00-R99), de acordo com a proporção de óbitos por câncer de pulmão entre os óbitos por todas as causas, exceto causas externas, multiplicado por 50% (GAMARRA et al., 2010).

Após o processo de correção de óbitos, foram somados em cada faixa etária, ano e sexo, todos os óbitos identificados como sendo decorrentes do câncer de traqueia brônquios e pulmão (CID-10 C33-C34).

3.3.4. Correlação de Pearson

O coeficiente de correlação de Pearson (geralmente indicado por r) é uma medida do grau de correlação linear entre duas variáveis quantitativas e avalia a

direção da mesma, se positiva ou negativa. Quanto mais próximos os valores de r são de 0, mais fraca é a correlação (ARMITAGE; BERRY; MATTHEWS, 2002).

Para análise da correlação entre o IDH e VPA e a taxa média de mortalidade padronizada por câncer de pulmão nos cinco primeiros (2000-2004) e nos últimos cinco anos (2011-2015) da série histórica, foi realizado o teste de Correlação de Pearson, os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

MANUSCRITO 2

3.1. TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo ecológico, que analisou dados de agregados populacionais.

3.2. FONTE DE DADOS

3.2.1. Mortalidade

Foram utilizados dados de mortalidade para as cidades de Osasco e Sorocaba, bem como, para o estado de São Paulo, extraídos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, disponibilizados pelo Datasus em:
<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6937&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10>.

3.2.2. População

Os dados populacionais de Osasco, Sorocaba e estado de São Paulo, utilizados para calcular as taxas, foram obtidos das páginas eletrônicas do Datasus, que disponibiliza dados a encargo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206&id=6942>.

3.2.3. Indicador socioeconômico

Os dados de IDH referentes à Osasco, Sorocaba e estado de São Paulo foram extraídos das páginas eletrônicas do IBGE em: <https://cidades.ibge.gov.br>.

3.3. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

3.3.1. Taxas de mortalidade brutas e padronizadas

Foi utilizada a mesma metodologia para padronização das taxas de mortalidade citada no Manuscrito 1. Foram descritas e analisadas as taxas padronizadas de mortalidade para sexo e faixa etária (60 anos e mais) para Osasco, Sorocaba e estado de São Paulo.

3.3.2. Análise de tendências das taxas de mortalidade

Para descrever as tendências de mortalidade foi utilizada a mudança percentual anual média (AAPC, da sigla em inglês *average annual percent change*), esta regressão analisa pontos de junção. Quando as taxas mudam significativamente (acréscimo ou decréscimo), são representados pelos *joinpoints*, considerados os melhores pontos de ajuste. No modelo final, cada ponto de ajuste (se existir) indica uma mudança estatisticamente significativa na tendência de mortalidade. Para calcular a variação na porcentagem anual nas tendências de mortalidade foram utilizados os modelos lineares generalizados, assumindo uma distribuição de *Poisson*. A porcentagem anual de alterações é testada para verificar que a variação percentual anual é diferente de 0% (KIM et al., 2000).

3.3.3. Modelo Idade-Período-Coorte

O modelo de idade-período-coorte divide o tempo em três eixos: idade, período e coorte. No presente estudo, em particular, os modelos foram construídos para verificação do efeito de período. Tal efeito geralmente resulta de fatores externos que afetam os grupos etários durante um período específico de tempo. No efeito de coorte, desfechos em saúde semelhantes são observados em grupos de indivíduos que nasceram em anos próximos. No efeito da idade, observa-se a

influência do tempo nos desfechos em saúde (SMITH; WAKEFIELD, 2016; CLAYTON; SCHIFFLERS, 1987).

Nas análises de idade-período-coorte foram utilizados os modelos de regressão de Poisson. Os dados foram agrupados em categorias de cinco anos: para idade - de 60 a 64 anos a 80 anos ou mais; para o período 1981–1985 a 2011–2015; e para a coorte de nascimentos de 1901 a 1905 a 1951 a 1955. A diferença entre período e faixa etária resultou no valor da coorte de nascimentos.

No modelo utilizado, os efeitos atuam de forma multiplicativa, de modo que o valor esperado para o logaritmo da taxa é uma função linear do efeito idade, período e coorte (HOLFORD, 1991; SMITH; WAKEFIELD, 2016). Na equação 1, onde λ é a fórmula de taxa e α_a , β_p e γ_c são as funções de idade (a), período (p) e coorte de nascimento (c).

$$[\log \lambda (a, p) = \alpha_a + \beta_p + \gamma_c] \quad (1)$$

Foram utilizados os valores medianos, em relação ao número de casos, para coorte (1936-1940) e período (2001-2005) como referência. Existe uma limitação da estimação do modelo completo, devido à relação linear exata dos efeitos idade, período e coorte. Para contornar essa limitação e calcular os parâmetros destes efeitos, empregou-se o método proposto por Holford, que são as funções estimáveis: desvios, curvaturas e derivações (drift) (HOLFORD, 1991).

Selecionou-se o modelo que apresentou o menor *deviance*, como sinal de melhor qualidade de ajuste. O nível de significância foi estabelecido em 5%. O risco relativo (RR) (com intervalo de confiança de 95%) foi a medida de associação, sendo RR = 1 a coorte de referência e RR = 1 o período de referência.

MANUSCRITO 3

3.1. TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte composto por ex-trabalhadores, homens, de uma grande empresa de cimento-amianto.

3.2. FONTE DE DADOS

3.2.1. Mortalidade

Foram utilizados dados e microdados de mortalidade para o estado de São Paulo, extraídos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, disponibilizados pelo Datasus em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6937&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10>.

3.2.2. População

Os dados populacionais do estado de São Paulo, utilizados para calcular as taxas, foram obtidos das páginas eletrônicas do Datasus, que disponibiliza dados a encargo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206&id=6942>.

3.2.3. Coorte de ex-trabalhadores de uma grande indústria de cimento-amianto

3.2.3.1. Características da planta

A indústria de cimento-amianto operou em Osasco-SP entre os anos de 1941 a 1992. Estima-se que o número de trabalhadores empregados na indústria ao longo dos 52 anos de operação, segundo dados da empresa, seja algo em torno de 10,700 trabalhadores.

Os principais produtos na planta industrial foram chapas planas e onduladas, tubos, reservatórios de água e pequenos itens moldados para telhados. A crisotila foi o principal asbesto utilizado em todos os anos de operação da planta, e a partir de 1979 tornou-se o único tipo de asbesto utilizado. A produção de tubos foi encerrada em 1979, e com isso o uso de anfibólios foi cessado, pois era utilizada apenas para este item (ALGRANTI et al., 2001).

3.2.3.2. Descrição da Coorte

Os ex-trabalhadores foram convidados pela Associação Brasileira dos Expostos ao Asbesto (ABREA) a participar de um estudo de coorte. Entre junho de

1995 e 31 de dezembro 2016 foram arrolados 990 ex-trabalhadores homens e oito trabalhadoras mulheres de forma voluntária.

Segundo relato de Algranti et al. (2001) em torno do ano de 1995 o Ministério do Trabalho encaminhou para o ambulatório da Fundação Jorge Duprat e Figueiredo (Fundacentro), para uma específica investigação de saúde, dez ex-trabalhadores de uma grande indústria de cimento-amianto. Desses ex-trabalhadores, sete apresentaram espessamento pleural e/ou asbestose, o que levou o serviço de inspeção pedir uma investigação preliminar de demais ex-trabalhadores da mesma empresa. Uma organização não governamental (ONG) denominada Associação Brasileira dos Expostos ao Asbesto (ABREA) foi fundada por ex-trabalhadores da indústria do cimento-amianto, com criação de um registro central e devida identificação dos ex-trabalhadores (ALGRANTI et al., 2001).

Descrições detalhadas da coorte foram publicadas previamente por Algranti et al. (2000, 2001) em estudos que avaliaram a frequência de morbidades respiratórias não malignas relacionadas ao asbesto e alterações longitudinais da função pulmonar (ALGRANTI et al., 2013). Em resumo, os trabalhadores responderam ao questionário aplicado por entrevistadores treinados com perguntas relativas a sintomas respiratórios, tabagismo, informações abrangentes sobre histórico ocupacional e foram submetidos à avaliação antropométrica, ausculta torácica, espirometria e estudos de imagem de tórax. Dados sobre a exposição foram estimados pelo relato de tempo de trabalho dos participantes, funções exercidas e tempo em cada função. A cada 2 a 3 anos, foi enviado um convite para nova avaliação, na qual se utilizaram os mesmos instrumentos da linha de base, excetuadas as questões sobre histórico profissional e tomografia computadorizada de tórax, que foi realizada apenas quando necessário, de acordo com achados de exames prévios, história ocupacional e tabagismo. Na ausência de resposta ao convite para seguimento foi verificado o estado vital e, quando pertinente, a causa de morte durante o acompanhamento.

Entre março e abril de 2018, foi realizada uma busca suplementar dos participantes cujo último contato tivesse ocorrido anteriormente a 31/12/2016 e os não localizados para verificação do estado vital por meio de contatos telefônicos, contato com outros trabalhadores, com a ABREA e, também, através de *linkage* com a Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE) para a obtenção dos dados de mortalidade (data e causas de morte).

Foram excluídos da presente análise apenas dois homens devido à inconsistência nos dados, bem como as mulheres, devido ao número reduzido, para evitar viés de seleção e consequente confusão, uma vez que a coorte de expostos ao asbesto foi predominantemente constituída por homens.

3.2.4. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados

Para a checagem de mortes/causas básicas de morte dos participantes da coorte de ex-trabalhadores da indústria do asbesto foi realizado um *linkage* com a SEADE, uma vez que a data e a causa de morte são sistematicamente levantadas junto à Secretária de Saúde do Município de São Paulo. Foram identificados quarenta óbitos de ex-trabalhadores da indústria do cimento-amianto, no estado de São Paulo, entre os anos de 2002 a 2016.

3.3. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

3.3.1. Densidade de Incidência

É possível estimar a densidade de incidência quando dados individuais de uma coorte estão disponíveis. No cálculo da densidade de incidência, que é um tipo de taxa de incidência, o numerador é composto pelo número de eventos ocorrido durante o acompanhamento e o denominador consiste na soma das unidades de tempo em que cada indivíduo sob risco foi observado, expresso no termo pessoas-ano de observação (GORDIS, 2009). A mortalidade é a incidência de morte, a densidade de incidência da morte é um tipo de taxa de mortalidade em coortes nas quais se tem o tempo exato de acompanhamento de cada sujeito. A densidade de incidência das mortes foi calculada para a coorte de expostos ao asbesto, para o sexo masculino e faixa etária (30 anos e mais).

3.3.2. Taxa de incidência

Para a população de comparação (população do estado de São Paulo), homens com faixa etária (30 anos e mais), foi calculada a taxa de incidência populacional, no qual o numerador é composto pelo número de eventos ocorrido durante o acompanhamento e o denominador consiste na população no meio do

período (1º julho), o quociente dessa divisão foi multiplicado por 22, que consiste na soma dos anos observados (GORDIS, 2009).

3.3.3. Razão de Mortalidade Padronizada (RMP)

A RMP é definida pela razão das taxas de mortalidade na população de estudo (observados) e as taxas de mortalidade esperadas em uma população de referência (esperados). A finalidade dessa análise é investigar se a população estudada apresentou as mesmas taxas de mortalidade da população de referência (BRESLOW; DAY, 1987).

Todas as análises foram realizadas para as taxas de mortalidade geral e específica por causa básica de morte. Foram calculadas as taxas de mortalidade observadas (coorte de ex-trabalhadores da indústria de cimento-amianto), que tiveram como denominador, pessoas-tempo de acompanhamento na coorte, ou seja, a soma dos tempos de acompanhamento que os ex-trabalhadores contribuíram até a data do último contato. As taxas de mortalidade esperadas (estado de São Paulo) foram padronizadas por idade (faixa etária de cinco anos), tendo como população padrão a coorte de ex-trabalhadores. A RMP por idade, empregando o método indireto, foi calculada como a razão entre a taxa de mortalidade observada e a taxa de mortalidade esperada, para homens com 30 anos e mais, com o objetivo de avaliar se houve excesso de mortes entre os ex-trabalhadores da coorte (BRESLOW; DAY, 1987).

Foram calculados RMPs para mortalidade geral e a mortalidade específica por causa básica, segundo capítulos da classificação internacional das doenças, 9ª e 10ª versão (CID-9 e CID-10): 0001-9999 e A00-T98 - Todas as causas; 1400-2089 e C00-C97 - Neoplasia Maligna (NM); 1400-1499 e C00-C14 - NM lábio, cavidade oral e faringe; 1500-1599 e C15-C26, C45.1, C48 - NM órgãos digestivos (incluindo peritônio); 1510-1519 e C16 - NM estômago; 1520-1529 e C17 - NM intestino delgado; 1530-1539 e C18 - NM cólon; 1550-1552 e C22 - NM de fígado e ductos biliares intra-hepáticos; 1580-1589 e C48, C45.1 - NM peritônio; 1600-1659 e C30-C39, C45.0, C45.2, C45.9 - NM órgãos respiratórios; 1600-1659 e C30-C39, C45.0, C45.2, C45.9 - NM órgãos respiratórios; 1610-1619 e C32 - NM laringe; 1620-1629 e C33-C34 - NM pulmão; 1630-1639 e C38.4, C45.0, C45.9 - NM pleura; 1850-1859 e C61 - NM próstata; 2000-2089 e C81-C96 - Leucemia e linfoma; 1990-1999 e C80 -

MN sítio não especificado; 2900-3199 e F00-F99 - Doenças psiquiátricas; 3200-3599 e G00-G99 - Doenças neurológicas; 3900-4599 e I00-I26,I28-I99 - Doenças cardiovasculares; 5200-5799 e K000-K939 - Doenças digestivas; 5710-5719 e K700-739, K760-769 - Cirrose; 5800-6299 e N00-N99 - Doenças geniturinárias; 5010-5019 e J61 - Asbestose; 5000-5059 e J60- J65 -Pneumoconioses; 7800-7999 e R00-R99 - Causas mal especificadas.

3.3.2. Análise de Sensibilidade – Ponderação realizada com a população total de ex-trabalhadores, da indústria de cimento-amianto, registrada pela Relação Anual de Informações Sociais (RAIS) a partir de 1985 (Pós-Estratificação)

O grupo de trabalhadores estudado não foi uma amostra aleatória de todos os trabalhadores e, portanto, sujeito a viés de seleção pelo voluntarismo dos participantes. Por exemplo, pessoas mais expostas e, portanto, com efeitos mais severos da exposição, poderiam buscar mais atenção à saúde. Também, pessoas aposentadas, ou com idades mais avançadas, poderiam estar mais disponíveis a participar do que pessoas que ainda estão trabalhando.

Tendo em vista a possibilidade de viés de seleção, foram buscadas informações sobre o maior número possível de trabalhadores de cimento-amianto durante o período de funcionamento da indústria investigada, com a finalidade de comparar a distribuição etária e de exposição ao asbesto entre os participantes da coorte e o grupo total de trabalhadores da indústria-fonte. Para isso, foram extraídas da Relação Anual de Informações Sociais (RAIS), a data de admissão e data de nascimento de 4.111 trabalhadores homens, que atuaram na mesma planta entre os anos de 1955 a 1994. Os dados da RAIS não permitiram avaliar o nível de exposição ao asbesto e, por esse motivo, o ano de admissão serviu como uma *proxy* (também conhecida como variável instrumental) dessa condição, considerando que a exposição ocupacional poderia ter diminuído ao longo das décadas devido à conscientização sobre os malefícios da fibra, melhora da proteção coletiva e utilização de equipamentos de proteção individual.

Tanto no banco de dados da coorte, quanto no banco de dados da RAIS foram separadamente criados estratos segundo: data de admissão (1941 a 1969, 1970 a 1979, 1980 a 1989 e 1990 e mais) e idade no ano-índice de 1995 (faixa-etária de cinco em cinco anos compreendida entre 30 a 34 anos a 80 anos e mais, tendo como parâmetro o ano de 1995). O número de óbitos estimado para os

trabalhadores da RAIS foi calculado dividindo o número de óbitos da coorte de ex-trabalhadores pela população da própria coorte em cada estrato de idade e ano de admissão, e posteriormente multiplicado esse quociente pelos trabalhadores da RAIS no mesmo estrato (LITTLE, 1993). Isso permitiu o cálculo de qual seria a mortalidade na população da RAIS a partir da mortalidade encontrada na coorte em cada estrato de data de admissão e faixa etária, procedimento conhecido como pós-estratificação e com metodologia semelhante à de uma padronização da coorte pelos trabalhadores da RAIS. Ao final, os óbitos estimados em cada estrato para a RAIS foram divididos pela população total RAIS. Em seguida, realizaram-se os mesmos cálculos de RMP para mortalidade geral e a mortalidade específica por causa básica, segundo capítulos da classificação internacional das doenças , 9ª e 10ª versão (CID-9 e CID-10).

3.4. SOFTWARES UTILIZADOS

O AAPC foi calculado utilizando o *Joinpoint Regress Program*. Utilizou-se o Excel na aplicação da correção de mortalidade, no cálculo da RMP e na confecção dos gráficos. As análises do modelo idade-período-coorte foram realizadas no programa R versão 3.5.2. As análises de correlação de Pearson e a regressão linear generalizada de Prais-Winsten foram executadas utilizando o programa STATA 14.1 (College Station, Texas, 2015). A confecção dos mapas foi realizada no Tabwin (MS, 2018).

3.5. ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (Anexo 1).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. MANUSCRITO 1

Artigo submetido ao *Scientific Reports – Nature* em 11 de novembro de 2019 e permanece em avaliação pela revista.

Inequalities in lung cancer mortality trends in Brazil, 2000-2015

Gisele Aparecida Fernandes¹, Fabrício dos Santos Menezes^{1,2}, Luiz Felipe Silva³, José Leopoldo Ferreira Antunes¹, Tatiana Natasha Toporcov¹

¹Department Epidemiology, School of Public Health, University of São Paulo, São Paulo-SP, Brazil

²Department of Health Education, Federal University of Sergipe, Lagarto-SE, Brazil.

³ Institute of Natural Resources, Federal University of Itajubá, Itajubá-MG, Brazil.

Correspondence and requests for materials should be addressed to G.A.F (email: giseleunifei@gmail.com)

ABSTRACT

The present study was conducted to evaluate the socioeconomic inequality related to lung cancer mortality rates and trends between 2000 and 2015 according to gender in Brazil. We retrieved the death records for cases of lung cancer (ICD-10 C33 C34) from 2000 to 2015 in adults age 30 years and older in Brazilian Regions from official databases (DATASUS) and corrected for ill-defined causes. The Prais-Winsten regression method and Pearson correlation were applied. The results were considered statistically significant when $p < 0.05$. The correlation between the lung cancer mortality rates and the HDI decreased when the rates for the first and last years of the historical series were compared in men ($r = 0.77$; $r = 0.58$) and women ($r = 0.64$; $r = 0.41$). However, the correlation between the trends in the lung cancer mortality rates and the HDI was negative in men ($r = -0.76$) and women ($r = -0.58$), indicating larger reductions (or smaller additions) among the Federative Units with the highest HDI, in contrast to trends reflecting a greater increase in those with the lowest HDI. Our results suggest a relevant inequality in the trends of mortality from lung cancer in Brazil.

Keywords: socioeconomic factors, trends, mortality, neoplasms, lung.

Introduction

Lung cancer is the leading cause of cancer death, accounting for 1,7 million deaths worldwide¹ and 26,498 deaths in Brazil in 2015². Approximately 58% of lung cancer cases occur in less developed countries³.

Although smoking is acknowledged to be the main risk factor for lung cancer in the 20th century^{4,5}, the occurrence of the disease is also associated with air pollution, occupational exposures, socioeconomic status, genetic factors, radiation and diet⁶.

Behavioral and environmental factors seem to influence lung cancer carcinogenesis⁷. According to the Global Burden of Diseases, more developed regions, such as the United States and Europe, show higher lung cancer mortality rates⁸. In Brazil, previous studies described higher disease mortality rates in the southern region^{9,10}. A study conducted in the city of São Paulo found that mortality from this neoplasm is associated with socioeconomic factors⁷.

In contrast, previous studies reported larger reductions (or smaller increases) in lung cancer mortality rates in regions with a highest human development index (HDI)^{11,12}, suggesting an unfavorable scenario. In Brazil, reductions in the lung cancer mortality rates in men and increases in women were reported, with heterogeneity in the rates according to region^{9,10}. However, we did not find evidence of inequalities, as assessed by means of the relationship between human development in the various regions and trends in lung cancer mortality in the country. Little is known about the socioeconomic inequalities in lung cancer mortality rates among the Federative Units of Brazil or about the changes that have occurred over time. Identifying inequalities in mortality trends, and not just their magnitude, is important for identifying vulnerable populations.

Although Brazil has a successful history of decreased tobacco prevalence¹³, due to the 1989 launch of the national tobacco control program^{13,14}, studies are needed to evaluate the effectiveness of this public policy, particularly if this policy has managed to equitably reduce lung cancer mortality rates across the country.

This study assessed the socioeconomic inequality related to the rates and trends in mortality from tracheal, bronchial and lung cancer between 2000 and 2015 according to gender in Brazil.

Methods

We conducted a time-series study using lung cancer mortality information and population estimates for the Federative Units and Brazil between 2000 and 2015. Mortality data were extracted from the Ministry of Health Mortality Information System (SIM), provided by the Unified Health System Department of Informatics (Datasus)¹⁵. Population data were obtained from the Datasus website, which provides estimates from the Interagency Health Information Network (RIPSA) at the expense of the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE)¹⁶. HDI data were extracted from the United Nations Development Program (UNDP)¹⁷. Records with missing information about gender and age (0.06%) were excluded from the analysis.

Age-standardized mortality rates across the Federative Units and for Brazil were calculated for each of the 16 years in the series for both genders and for age groups 30 and older. Age-standardization was performed using the direct method with the standard world population modified by Doll¹⁸.

We included deaths from tracheal, bronchial and lung cancer, codes C33 and C34 of the International Classification of Diseases, 10th edition (ICD-10). Proportional redistribution was applied to correct for unknown, incomplete or poorly defined diagnostic categories. This technique consists of proportionally redistributing the deaths coded in each chapter of the ICD-10 among the deaths from specified causes, according to age groups and excluding external causes. For example, all deaths from unspecified upper respiratory tract cancer were redistributed according to age, year, gender, and Federation Unit among deaths from tracheal, bronchial and lung cancer, according to the proportion of deaths from this cause among the total number of deaths with specified causes. However, considering that cancer death records are often more satisfactorily reported than other causes of death (due to their chronic nature and demand for medical and hospital care), and to avoid overestimation of the number of cases, lung cancer was attributed to 50% of the calculated weight corresponding to neoplasms in each gender, age, year, Federation Unit and cancer type group¹⁹. The process consisted of 3 steps:

1. Redistribution of deaths certified as unspecified upper respiratory tract cancer (C39) according to the proportion of lung cancer deaths originally certified among cancers of the respiratory tract and intrathoracic organs (C30-C39);
2. Redistribution of cancer deaths with incomplete diagnoses (C76 to C80 and C97) according to the proportion of lung cancer deaths among deaths from all cancers, except

nonmelanoma skin cancer; 3. Redistribution of deaths from ill-defined causes (R00-R99) according to the proportion of lung cancer deaths among all-cause deaths, except external causes, multiplied by 50%¹⁹.

After the death correction process, in each age, year and gender group, all deaths identified as resulting from bronchial and lung tracheal cancer (ICD-10 C33-C34) were added.

The trend estimates followed the methodological guidelines presented by Antunes and Waldman²⁰. Annual percent change (APC) was calculated using Prais-Winsten generalized linear regression, which predicts first-order autocorrelation correction in time-series analysis. This procedure allowed for the classification of mortality rates as either increasing, decreasing or stable and for the quantification of the annual average increase or decrease in the rates and their respective 95% confidence intervals.

To examine the changes in lung cancer mortality-related inequality, we performed two distinct analyses: 1. correlation between the HDI and age-standardized average lung cancer mortality rate in the first 5 (2000-2004) and the last 5 years (2011-2015) of the historical series, considering that the lower the correlation is, the lower the inequality is; and. 2. correlation between the HDI and APC, considering that the lower the correlation is, the lower the inequality in the rate trend is. Both analyses used the Pearson correlation test. The correlation and trend analyses were conducted using STATA 14.1 (College Station, Texas, 2015), and a p-value <0.05 was considered significant. Tabwin²¹ software was used to plot thematic maps to better visualize the results using the quartiles of mortality rates to represent the description of mortality. The research ethics committee of the School of Public Health of the University of São Paulo approved this study under the protocol number 2.518.202 in 2018.

Results

In total, 230,933 lung cancer deaths were reported in men, and 106,526 lung cancer deaths were reported in women, between 2000 and 2015 in Brazil. Men had a higher average age-standardized mortality rate (38.43 per 100,000 men) compared to women (16.77) at 16 years of follow-up. There was a declining trend in the mortality rate among men and an increasing trend in women.

The distribution of the rates by Federative Units showed that lung cancer mortality in both genders was often higher in those with a higher HDI compared to those with a lower HDI. At the end of the study period (between 2011 and 2015), among men, the highest rates were observed in Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Acre, and Rio de Janeiro, and the lowest were observed in Alagoas, Maranhão, Bahia and Tocantins. Among women, the highest rates were in Rio Grande do Sul, Acre, Santa Catarina, and Amazonas, and the lowest were in Bahia, Maranhão, Pará and Tocantins (Table 1; Figure 1).

The Federative Units with the lowest HDI presented higher annual percentage changes in the lung cancer mortality rates for both genders compared to those with the highest HDI. Although there was a reduction in mortality from 2000 to 2015 among men in Brazil as a whole (APC = - 0.99; CI: - 1.30; - 0.67), there was an increase in practically all of the Federative Units of the Northeast and Rondônia. Among women, there was a significant increase in the country (APC = 2.17; CI: 1.98; 2.37) and stability in Rondônia, Amapá, Amazonas, Federal District, Mato Grosso do Sul and Roraima (Table 1; Figure 1). We found some heterogeneity in trends: Most Federative Units showed increased mortality in women (21 out of 27) and reduced mortality in men (8 out of 27).

The average lung cancer mortality rates in the first and last five years of the historical series positively correlated with the HDI in men (2000-2004; $r^2 = 0.59$, $r = 0.77$, $p < 0.001$; 2011-2015; $r^2 = 0.34$, $r = 0.58$, $p = 0.001$) and women (2000-2004; $r^2 = 0.41$, $r = 0.64$, $p < 0.001$; 2011-2015; $r^2 = 0.17$, $r = 0.41$, $p = 0.030$). This finding indicates higher rates among the Federative Units with the higher HDI levels. However, the correlation decreased over the historical series in both genders (Figure 2).

The lung cancer mortality rate APCs were negatively correlated with the HDI in men ($r^2 = 0.57$, $r = - 0.76$, $p < 0.001$) and women ($r^2 = 0.33$, $r = - 0.58$, $p = 0.001$), indicating a greater percentage reduction in mortality rates among the Federative Units with higher HDIs (Figure 3).

Discussion

In the present study, we found differences in lung cancer mortality according to gender, with higher rates in men compared to women. A higher state HDI was related to higher lung cancer mortality rates, but this correlation decreased between the

beginning and the end of the period. There was an increasing trend among women and a decreasing trend among men throughout Brazil, with heterogeneity among the Federation Units. The Federation Units with the highest HDI had lower values of annual variation in lung cancer mortality.

The lung cancer mortality rates were significantly higher among men compared to women, but with decreasing trends among men and increasing trends among women, in Brazil. This finding is in agreement with previous studies conducted in the country^{10,22,23,24}. International studies assessing worldwide lung cancer trends across 5 continents have also found similar results^{25,26}. The increase in disease mortality among women is partly attributable to an increase in tobacco use in recent decades²². It is believed that, in women, the increase in smoking occurred later than it did in men. In Brazil, the increase in smoking among women was possibly associated with the affirmation of female independence and the insertion of women in the labor market and society, and this habit was stimulated by the media and movies²⁷. In addition to smoking, other factors have been mentioned as relevant in the process of female lung carcinogenesis, such as physiological, hormonal and genetic mechanisms; there may also be an interaction between these mechanisms as well as with smoking²⁸.

The direct correlation between the HDI and lung cancer mortality rates could be explained by the higher frequency of the exposure to risk factors, such as smoking (in previous years) and air pollution, in more developed locations²⁹. It is noteworthy that the risk of death from lung cancer reflects the cumulative exposure to risk factors over previous decades³⁰. Moreover, in the less developed Federative Units, mortality from preventable diseases or acute conditions could precede the occurrence of cancer, reducing its incidence and mortality. Previous studies have identified a dependency between trends in lung cancer mortality, human development, and smoking^{11,12,31}.

The correlation between the HDI and lung cancer mortality rates decreased when we compared 2011-2015 with 2000-2004. This result could indicate a reduction in the inequality related to this indicator. At the end of the period (2011-2015), the correlation between the HDI and mortality rates was lower than the correlation between the HDI and mortality trends. The interpretation of this finding warrants caution, since the highest rates were initially observed among the Federative Units with the highest HDI at the beginning of the period. We found decreasing trends among

the Federative Units with the higher HDIs among men and increasing or stable trends among the Federative Units with lower HDIs. A similar effect occurred among women. Ideally, the reduction in the differences between the HDI rates would be due to a decrease in mortality among those at higher risk (in this case, the Federative Units with the highest HDIs) rather than an increase in mortality among those initially at the least risk (i.e., the Federative Units with the lowest HDIs).

The assessment of the inequality in the trends showed larger reductions (or smaller increases) in the rates among the Federative Units with the higher HDIs and smaller reductions (or larger increases) in the rates among the Federative Units with the lower HDIs, which indicates the possibility of improved notification of deaths from lung cancer among those with a lower HDI. There is a need for careful monitoring by health managers to maintain health actions to prevent smoking and, consequently, lung cancer in the Federative Units with lower HDIs, where an increase in the rates was found and was more prominent. According to Antunes et al.⁷ inequalities according to gender and socioeconomic status in lung cancer mortality demonstrate evidence that the epidemiological profile of this cancer can be improved through prevention and increased access to health technologies and services.

The decline in mortality in the Federative Units with high HDIs was possibly due to the successful implementation of the national tobacco control program, which led to a decrease in smoking trends in Brazil^{5,13,14}. However, this study provides evidence that the anti-smoking program may have benefited the Federative Units with greater human development, which would explain the more favorable trends observed in these places. According to the inverse equity hypothesis, public policies related to health education initially reach social groups with the highest level of human development and later are absorbed by those with the least human development³². In the specific case of anti-smoking policies and lung cancer, reducing the inequality in the mortality rates concomitant with the major inequality in the mortality trends is consistent with the hypothesis that there is greater benefit from smoking prevention policies in locations with high human development.

Despite a reduction in lung cancer mortality among men in Brazil, there was an increase among the Federative Units with low HDIs, such as those in the Northeast and Rondonia, while in the Federative Units with the highest HDIs, there was a declining trend in mortality rates. Similar results were found by Guerra et al.⁹ in a study conducted between 1990 and 2015; however, these findings are in contrast to

those from a study by Malta et al¹⁰, conducted between 1996 and 2011, which found a decreasing trend in lung cancer mortality in the Northeast and North.

These findings may serve as a point of reference, where preventive strategies for lung cancer should be reinforced across the country, especially in the Federative Units with low HDIs. In Brazil, for both genders, the current highest prevalence of smoking is in the population with the lowest socioeconomic level and education^{33,34} which demonstrates the vulnerability of these populations to advanced lung cancer in the next decades. Tobacco control strategies are essential in these populations, as these individuals are often targeted by the tobacco industry as a new market.

An inherent limitation of ecological studies is the impossibility of inferring causality at an individual level. However, this design allows for relevant population inferences so that our results suggest the need for special monitoring of lung cancer mortality and smoking prevalence, as well as health care, especially in the Federative Units with a lower level of human development. Another limitation is the possibility of greater detection of the basic cause of death in the Federative Units with higher HDI because of a more efficient data reporting system, more effective early detection practices and increased access to health services³⁵. However, to reduce potential reporting biases, indicators were corrected for deaths from ill-defined causes.

In conclusion, the present study found a possible reduction in the relative inequality in lung cancer mortality rates. However, it was noted that this reduction was partly due to an increase in the rates of Federative Units with less human development. This finding suggests a possible improvement in the notification of deaths from lung cancer among the Federative Units with lower HDIs. This finding also suggests that the effect of smoking cessation and prevention policies in Brazil was possibly enhanced among the Federative Units with the highest HDIs, thus calling for interventions focused on the Federative Units with lower HDIs.

References

1. Fitzmaurice, C. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. *JAMA Oncol* **3**, 524-548, DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688> (2017).
2. Instituto Nacional de Câncer. Atlas On-line de Mortalidade. Rio de Janeiro: INCA. Available at:

- <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo10/consultar.xhtml#panelResultado>. Accessed on 21 August (2018).
3. Ferlay, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* **136**, E359 – E386, DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.29210> (2015).
 4. Doll, R. & Hill, A.B. Smoking and carcinoma of the lung. *Br Med J* **2**, 739-48, DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4682.739> (1950).
 5. Almeida, L. et al. Global Adult Tobacco Survey Data as a tool to monitor the WHO Framework Convention on Tobacco Control (WHO FCTC) implementation: the Brazilian case. *Int J Environ Res Public Health* **9**, 2520-36, DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph9072520> (2012).
 6. Mao, Y., Yang, D., He, J. & Krasna, M.J. Epidemiology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* **25**, 439–445, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2016.02.001> (2016).
 7. Antunes, J.F.L. et al. Sex and socioeconomic inequalities of lung cancer mortality in Barcelona, Spain and São Paulo, Brazil. *Eur J Cancer Prev* **17**, 399-405, DOI: <https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e3282f75f17> (2008).
 8. Bray, F. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* **68**, 394-424, DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21492> (2018).
 9. Guerra, M.R.G. et al. Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da Federação, 1990 e 2015. *Rev Bras Epidemiol* **20**, 102-115, DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700050009> (2017).
 10. Malta, D.C. et al. Trends in corrected lung cancer mortality rates in Brazil and regions. *Rev Saude Publica* **50**, 33, DOI: <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050006209> (2016).
 11. Fidler, M.M., Soerjomataram, I. & Bray, F. A global view on cancer incidence and national levels of the human development index. *Int J Cancer* **139**, 2436-2446, DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.30382> (2016).
 12. Youlden, D.R., Cramb, S.M. & Baade, P.D. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol* **8**, 819-31, DOI: <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31818020eb> (2008).
 13. Reitsma, M.B. et al. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* **389**, 1885–906, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30819-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30819-X) (2017).
 14. Monteiro, C.A., Cavalcante, T.M., Moura, C.E., Claro, R.M. & Szwarcwald, C.L. Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in

Brazil (1989–2003). *Bull World Health Organ* **7**, 527-34, DOI: <https://doi.org/10.2471/blt.06.039073> (2007).

15. Ministério da Saúde (BR). Datasus. Estatísticas Vitais. Brasília (DF). Available at: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6937&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defctohtm.exe?sim/cnv/obt10>. Accessed on 21 August (2018).

16. Ministério da Saúde (BR). Datasus. Demográficas e Socioeconômicas. Brasília (DF). Available at: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206&id=6942>. Accessed on 11 October (2018).

17. Organização das Nações Unidas (ONU). Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). Atlas do desenvolvimento humano no Brasil. Available at: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/consulta/>. Accessed on 1 May (2019).

18. Doll, R. & Cook, P. Summarizing indices for comparison of cancer incidence data. *Int J Cancer* **3**, 269-79, DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.2910020310> (1967).

19. Gamarra, C.J., Valente, J.G. & Silva, G.A. Correção da magnitude da mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil, 1996–2005. *Rev Saude Publica* **4**, 629-38, DOI: <http://doi.org/10.1590/S0034-89102010000400006> (2010).

20. Antunes, J.L.F. & Waldman, E.A. Trends and spatial distribution of deaths of children aged 12-60 months in São Paulo. *Bull World Health Organ* **80**, 391-8, (2002).

21. Ministério da Saúde (BR). Datasus. Apresentação TabWin. Brasília (DF). Available at: <http://datasus.saude.gov.br/apresentacao>. Accessed on 10 November (2018)

22. Malta, D.C. et al. Tendência de mortalidade do câncer de pulmão, traqueia e brônquios no Brasil, 1980-2003. *J Bras Pneumol* **33**, 536-543, DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000500008> (2007).

23. Fonseca, L.A.M., Eluf-Neto, J. & Wünsch-Filho, V. Tendências da mortalidade por câncer nas capitais dos estados do Brasil, 1980-2004. *Rev Assoc Med Bras* **56**, 309-312, DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302010000300015> (2010).

24. Souza, M.C., Vasconcelos, A.G.G. & Cruz, O.G. Trends in lung cancer mortality in Brazil from the 1980s into the early 21st century: age-period cohort analysis. *Cad Saude Publica* **28**, 21-30, DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2012000100003> (2012).

25. Hashim, D. et al. The global decrease in cancer mortality: trends and disparities. *Ann Oncol* **27**, 926-33, DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw027> (2016).

26. Toporcov, T.N. & Wünsch-Filho, V. Epidemiological science and cancer control. *Clinics* **73**, e627s, DOI: <http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2018/e627s> (2018).
27. Malta, D.C. et al. Trends in tobacco consumption from 2006 to 2011 in Brazilian capitals according to the VIGITEL survey. *Cad Saude Publica* **29**, 812-22, DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2013000400018> (2013).
28. Devesa, S.S., Bray, F., Vizcaino, A.P. & Parkin, D.M. International lung cancer trends by histological type: male: female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* **117**, 294-9, <https://doi.org/10.1002/ijc.21183> (2005).
29. La Vecchia, C. & Levi, F. Lung cancer in Europe: the leveling of an epidemic. *Eur J Public Health* **13**, 1-2, DOI: <https://doi.org/10.1093/eurpub/13.1.1> (2005).
30. de São José, B.P. et al. Mortalidade e incapacidade por doenças relacionadas à exposição ao tabaco no Brasil, 1990 a 2015. *Rev Bras Epidemiol* **20**, 75-89, DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700050007> (2017).
31. Bray, F.I. & Weiderpass, E. Lung cancer mortality trends in 36 European countries: secular trend and birth cohort patterns by sex and region 1970-2007. *Int J Cancer* **126**, 1454-66, DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.24855> (2010).
32. Victora, C.G., Vaughan, J.P., Barros, F.C., Silva, A.C. & Tomasi, E. Explaining trends in inequities: evidence from Brazilian child health studies. *Lancet* **356**, 1093-1098, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02741-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02741-0) (2000).
33. Silva, G.A. Câncer de pulmão e as tendências atuais do tabagismo no Brasil. *Cad Saude Publica* **28**, 1620-1621, DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2012000900001> (2012).
34. Moura, E.C., Silva, A.S., Malta, D.C. & Morais-Neto, O.L. Risk and protective factors for chronic non-communicable diseases: the VIGITEL telephone disease surveillance system, Brazil, 2007. *Cad Saude Publica* **27**, 486-496, DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2011000300009> (2011).
35. Sierra, M.S. et al. Cancer patterns and trends in Central and South America. *Cancer Epidemiol* **44S**, S23-S42, DOI: <http://doi.org/10.1016/j.canep.2016.07.013> (2016).

Author contributions statement

Gisele A. Fernandes: Conceptualization, data curation, formal analysis, writing—original draft, and writing—review and editing. **Fabício S. Menezes:** Conceptualization, data curation, formal analysis, and writing—review and editing. **Luiz F. Silva:** Supervision, writing—review and editing. **José Leopoldo F. Antunes:** Conceptualization, supervision, writing—review and editing. **Tatiana N. Toporcov:** Conceptualization, supervision, Data curation, formal analysis, and writing—review and editing.

Additional Information

Competing Interests: The authors declare that they have no competing interests.

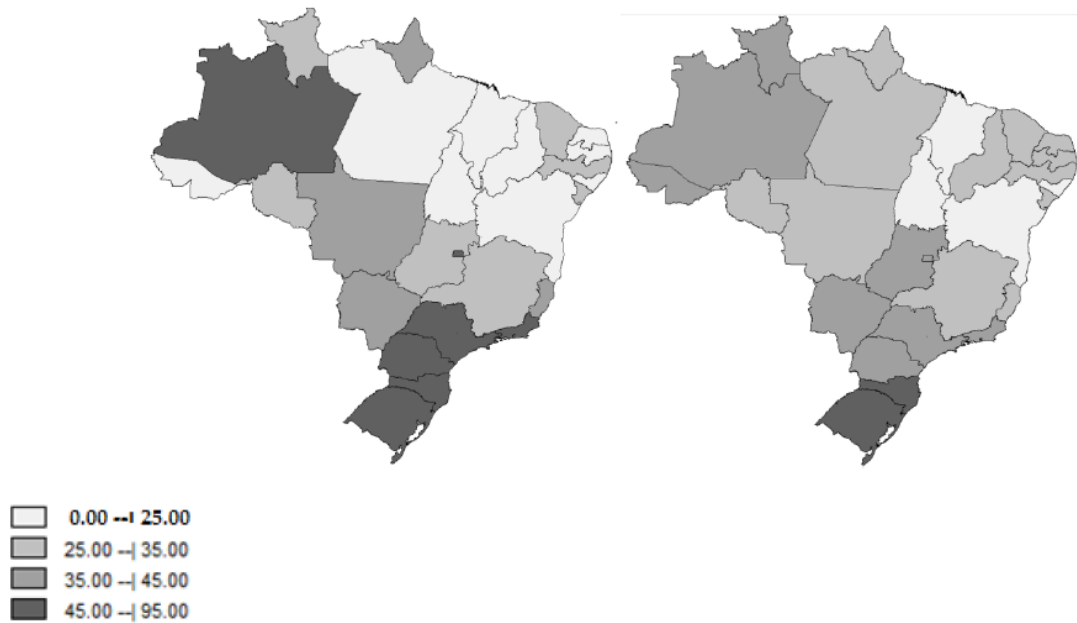
Funding support: This research was funded by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001, grant number 88882.333575/2019-01

Table 1. Age-standardized mortality rates for tracheal, bronchial and lung cancer and annual percentage variation. Federative Units of Brazil, 2000 – 2015

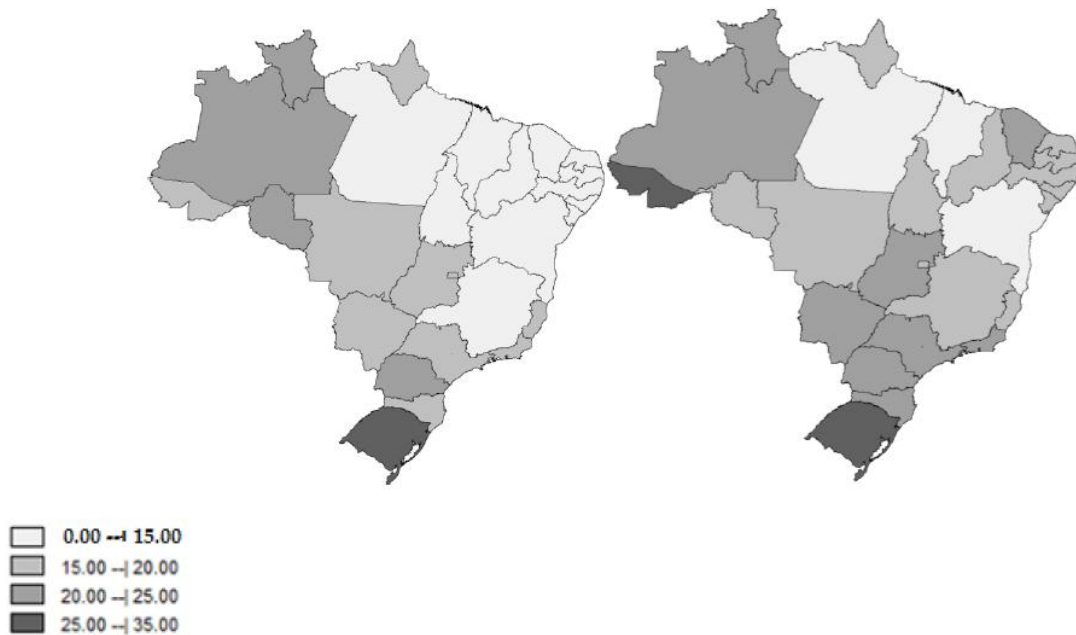
| | Male | | | | Female | | |
|---------------------|--------------------------|------------------|---------------|--|------------------|---------------|--|
| | HDI ^a 2010 | ASR ^b | | APC ^c (CI ^d 95%) | ASR ^b | | APC ^c (CI ^d 95%) |
| | | 2000- 2004 | 2011- 2015 | | 2000- 2004 | 2011- 2015 | |
| North | | | | | | | |
| Acre | 0.663 | 22.94 | 42.92 | 4.56 (-0.90; 10.33) | 17.33 | 27.98 | 6.40 (3.14; 9.75) |
| Amapá | 0.708 | 40.33 | 34.32 | -1.62 (-3.38; 0.18) | 17.86 | 15.73 | 3.03 (-5.54; 12.37) |
| Amazonas | 0.674 | 45.59 | 41.42 | -0.91 (-1.71; -0.11) | 22.86 | 24.08 | 0.12 (-1.04; 1.29) |
| Pará | 0.646 | 23.63 | 25.60 | 0.76 (-0.05; 1.58) | 11.72 | 13.90 | 1.55 (0.30; 2.82) |
| Rondônia | 0.690 | 30.66 | 33.14 | 1.03 (0.02; 2.05) | 21.60 | 19.12 | -1.03 (-3.04; 1.02) |
| Roraima | 0.707 | 27.56 | 37.65 | 2.79 (-3.18; 9.12) | 21.03 | 21.85 | 0.42 (-4.09; 5.13) |
| Tocantins | 0.699 | 21.40 | 24.02 | 1.91 (-0.15; 4.02) | 10.51 | 15.15 | 3.67 (2.00; 5.37) |
| Northeast | | | | | | | |
| Alagoas | 0.631 | 16.97 | 20.58 | 1.86 (-1.37; 5.20) | 11.59 | 16.07 | 3.64 (0.98; 6.38) |
| Bahia | 0.660 | 18.29 | 21.90 | 1.68 (0.94; 2.42) | 8.53 | 12.79 | 3.85 (3.15; 4.56) |
| Ceará | 0.682 | 25.60 | 32.87 | 2.38 (1.28; 3.49) | 14.59 | 23.92 | 4.66 (3.99; 5.35) |
| Maranhão | 0.639 | 14.42 | 21.57 | 4.10 (2.96; 5.25) | 6.89 | 13.00 | 6.23 (5.11; 7.37) |
| Paraíba | 0.658 | 15.00 | 26.64 | 4.91 (3.42; 6.43) | 7.20 | 18.23 | 8.54 (7.28; 9.81) |
| Pernambuco | 0.673 | 27.69 | 32.09 | 1.16 (0.36; 1.97) | 11.68 | 17.49 | 3.63 (2.40; 4.87) |
| Piauí | 0.646 | 20.38 | 29.46 | 3.60 (2.07; 5.15) | 8.31 | 15.86 | 6.09 (5.3; 6.89) |
| Rio Grande do Norte | 0.684 | 22.48 | 29.13 | 3.96 (-0.03; 8.11) | 12.93 | 19.71 | 4.00 (3.00; 5.01) |
| Sergipe | 0.665 | 28.09 | 28.08 | 0.22 (-1.57; 2.04) | 12.98 | 16.02 | 1.93 (0.47; 3.41) |
| Midwest | | | | | | | |
| Distrito Federal | 0.824 | 46.98 | 36.07 | -2.41 (-3.23; -1.59) | 19.10 | 19.44 | 0.11 (-0.85; 1.08) |
| Goiás | 0.735 | 34.16 | 36.75 | 0.65 (0.17; 1.14) | 19.55 | 22.76 | 1.55 (0.85; 2.26) |
| Mato Grosso | 0.725 | 36.26 | 34.59 | -0.46 (-1.37; 0.46) | 16.63 | 19.47 | 1.55 (0.65; 2.46) |
| Mato Grosso do Sul | 0.729 | 39.20 | 38.66 | 0.08 (-1.09; 1.26) | 17.83 | 21.12 | 1.44 (-1.71; 4.69) |
| Southeast | | | | | | | |
| Espírito Santo | 0.740 | 39.49 | 34.86 | -1.15 (-1.66; -0.64) | 15.66 | 16.65 | 0.73 (0.06; 1.41) |
| Minas Gerais | 0.731 | 31.24 | 31.65 | 0.10 (-0.18; 0.38) | 12.81 | 16.13 | 2.05 (1.48; 2.68) |
| Rio de Janeiro | 0.761 | 60.71 | 42.51 | -3.15 (-3.41; -2.88) | 20.00 | 21.99 | 0.98 (0.59; 1.38) |
| São Paulo | 0.783 | 51.55 | 40.14 | -2.17 (-2.48; -1.87) | 17.88 | 21.36 | 1.59 (1.06; 2.12) |
| South | | | | | | | |
| Paraná | 0.749 | 46.19 | 40.75 | -1.08 (-1.50; -0.65) | 21.29 | 23.49 | 0.93 (0.46; 1.40) |
| Rio Grande do Sul | 0.746 | 90.83 | 72.78 | -1.96 (-2.43; -1.48) | 26.57 | 33.24 | 1.84 (1.32; 2.37) |
| Santa Catarina | 0.774 | 69.34 | 58.07 | -1.48 (-2.14; -0.82) | 19.64 | 24.54 | 2.12 (1.29; 2.96) |
| Brazil | 0.727 | 43.19 | 38.43 | -0.99 (-1.30; -0.67) | 13.27 | 16.77 | 2.17 (1.98; 2.37) |

Abbreviations

^a HDI: human development index^b ASR: age standardized rate^c APC: annual percent change^d CI: confidence interval

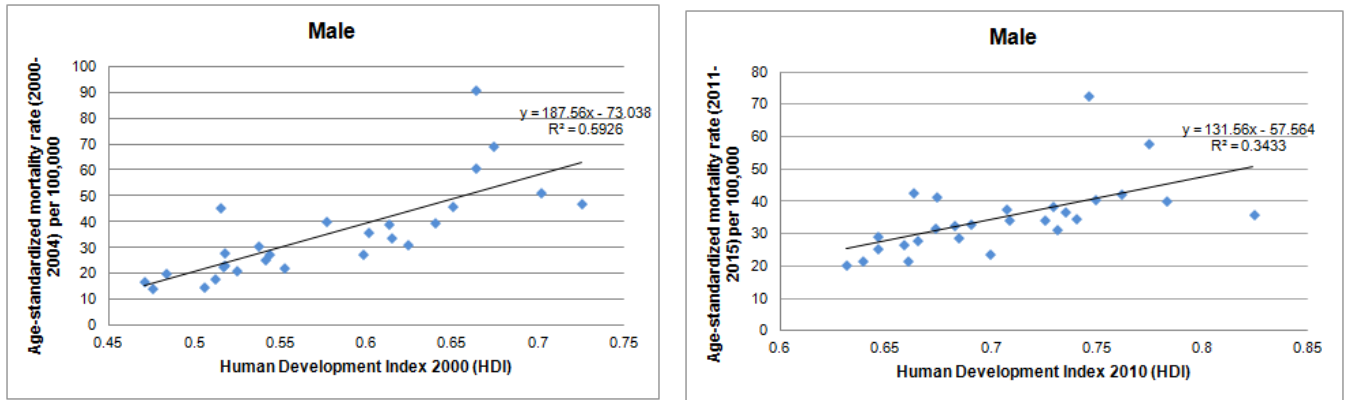


(A)

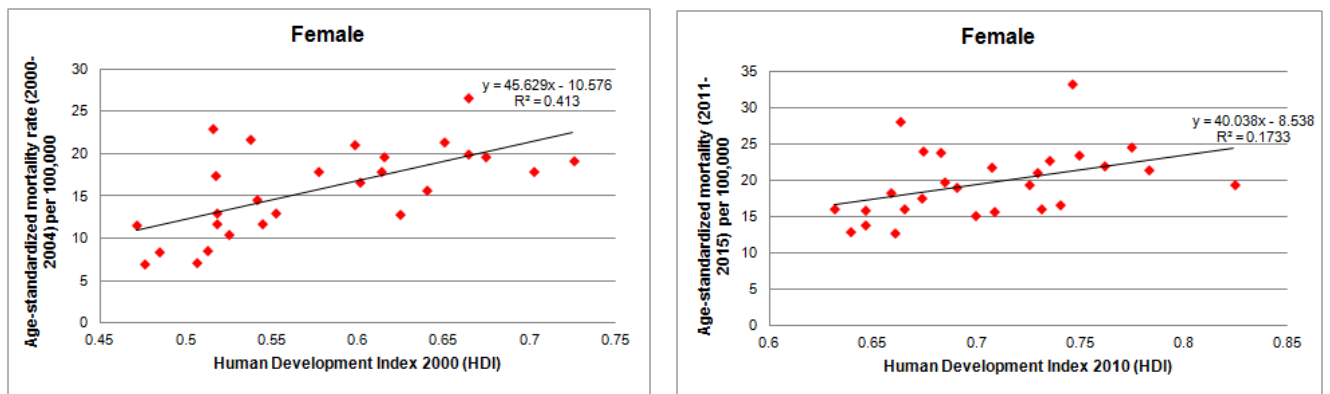


(B)

Figure 1. Average age-standardized mortality rates for lung cancer per 100,000 population in the first five years of the historical series (left) and the last five years of the historical series (right): (A) male; (B) female. Federative Units of Brazil, 2000 - 2015.



(A)



(B)

Figure 2. (A) Correlation between the average age-standardized mortality rate for lung cancer in male per 100,000 population in the first five years of the historical series (left) and the last five years of the historical series (right) and Human Development Index (HDI). (B) Correlation between the average age-standardized mortality rate for lung cancer in female per 100,000 population in the first five years of the historical series (left) and the last five years of the historical series (right) and Human Development Index (HDI). Federative Units of Brazil, 2000 - 2015.

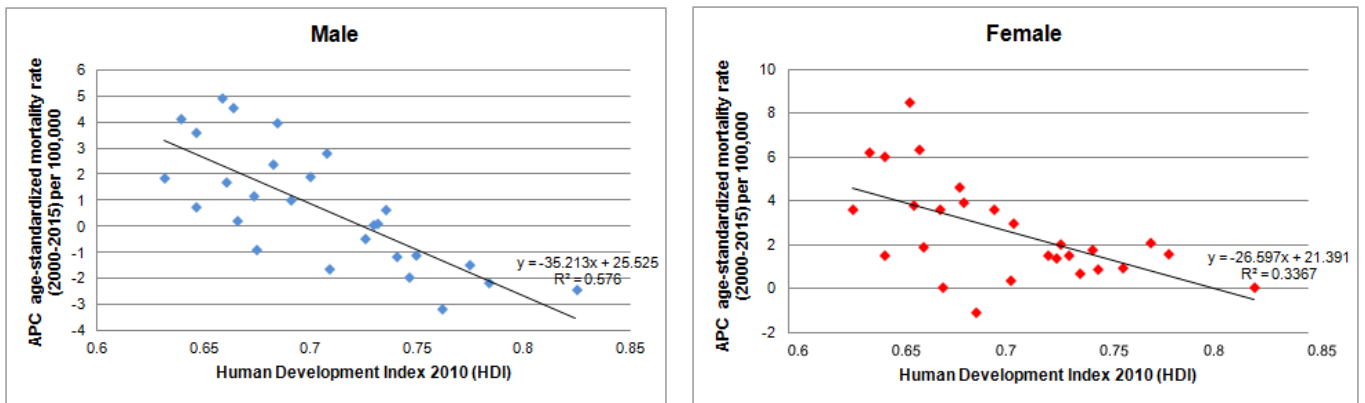


Figure 3. Correlation between annual percentage changes in age-standardized lung cancer mortality rates in male (left) and female (right), per 100,000 population and Human Development Index (HDI). Federative Units of Brazil, 2000 - 2015.

4.2. MANUSCRITO 2

Artigo submetido e aceito no *International Journal of Environmental Research and Public Health*

FERNANDES, G.A.; ALGRANTI, E.; CONCEIÇÃO, G.M.S.; WÜNSCH FILHO, V.; TOPORCOV, T.N. Lung Cancer Mortality Trends in a Brazilian City with a Long History of Asbestos Consumption. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v.16, n.14, p. 2548, jul. 2019. <https://doi.org/10.3390/ijerph16142548>

Lung Cancer Mortality Trends in a Brazilian City with a Long History of Asbestos Consumption

Gisele Aparecida Fernandes^{1,*}, Eduardo Algranti², Gleice Margarete de Souza Conceição³, Victor Wünsch Filho³ and Tatiana Natasha Toporcov³

¹ Department Epidemiology, School of Public Health, University of São Paulo, São Paulo-SP 01246-904, Brazil

² Division of Medicine, Fundação Jorge Duprat e Figueiredo (Fundacentro), São Paulo-SP 05409-002, Brazil

³ Department Epidemiology, School of Public Health, University of São Paulo, São Paulo-SP 01246-904, Brazil

* Correspondence: giseleunifei@gmail.com ; Tel.: +55-35-99831-1480

Received: 30 May 2019; Accepted: 4 July 2019; Published: 17 July 2019

Abstract: There are scarce epidemiological studies on lung cancer mortality in areas exposed to asbestos in developing countries. We compared the rates and trends in mortality from lung cancer between 1980 and 2016 in a municipality that made extensive use of asbestos, Osasco, with rates from a referent municipality with lower asbestos exposure and with the rates for the State of São Paulo. We retrieved death records for cases of lung cancer (ICD-9 C162) (ICD-10 C33 C34) from 1980 to 2016 in adults aged 60 years and older. The join point regression and age-period-cohort models were fitted to the data. Among men, there was an increasing trend in lung cancer mortality in Osasco of 0.7% (CI: 0.1; 1.3) in contrast to a mean annual decrease for Sorocaba of -1.5% (CI: -2.4; -0.6) and a stable average trend for São Paulo of -0.1 (IC: -0.3; 0.1). Similar increasing trends were seen in women. The age-period-cohort model showed an increase in the risk of death from 1996 in Osasco and a reduction for Sorocaba and São Paulo State during the same period. Our results point to a need for a special monitoring regarding lung cancer incidence and mortality in areas with higher asbestos exposure.

Keywords: asbestos; lung neoplasms; mortality

1. Introduction

Lung cancer is an important cause of death, with an estimated 1.8 million deaths worldwide in 2018, 82,000 of which occurred in South America and the Caribbean ^[1]. In 2016, the Brazilian National Cancer Institute (INCA) notified 27,000 deaths in the country ^[2].

Lung cancer is associated with tobacco smoking, socio-economic factors, air pollution, exposure to occupational carcinogenic agents, and ionizing radiation ^[3–5]. The increase in consumption of tobacco in the last century was accompanied by a significant increase in the incidence of pulmonary neoplasms. While the effect of occupational exposures is smaller than that of tobacco, it is superior to other classes of risk associated with lung cancer ^[6].

Asbestos, both chrysotile and the amphiboles, is associated with increased lung cancer risk ^[7]. Global estimates of annual deaths due to lung cancer related to asbestos exposure vary between 90,000–191,000 ^[8,9]. The fraction of lung cancer incidence attributable to asbestos exposure varies between 4 and 10% in most developed countries ^[10]. Asbestos exposure and smoking act synergistically to increase lung cancer risk ^[11].

Brazil is one of the largest worldwide producers, consumers, and exporters of chrysotile asbestos. Brazil's use of chrysotile asbestos began in the late 1930s. Since the 1970s, asbestos consumption grew intensely and peaked at 1.5 to 1.6 kg/inhabitant between 1985 and 1991. In 2015, Brazilian asbestos production was responsible for 15.4% of the world fibre production ^[12]. Routine quantitative fibre measurement in workplaces that began in the 1980s was essentially limited to asbestos mining and asbestos-cement industries ^[13,14].

Since the mid-1980s, several countries have banned the use of the fibre in their territories because of consistent epidemiological evidence of its health risks ^[15]. In November 2017, the Brazilian Supreme Court rendered a decision prohibiting the extraction, industrialization, and commercialization of asbestos throughout the Brazilian territory ^[16]. However, the decision will not be implemented until the industry appeals to the court are judged.

In Brazil, there is a strong preponderance towards the consumption of chrysotile ^[14]. Amphibole asbestos was used in small quantities for asbestos-cement pipes until the beginning of the 1980s ^[13]. Likewise, this increased chrysotile consumption resulted in a higher ratio of lung cancer to mesotheliomas compared with countries

that had relevant amphibole production or consumption ^[17]. Nevertheless, in Brazil, scarce epidemiological studies on the relationship between asbestos exposure and lung cancer mortality have been published.

The aim of this study is to compare the rates and trends in mortality from tracheal, bronchial, and lung cancer between 1980 and 2016 in a municipality that made extensive use of asbestos in the last 60 years, Osasco, with rates from a referent municipality, where asbestos consumption has been much less and with the rates for the State of São Paulo.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

We conducted an ecological study using information on lung cancer mortality and population estimations of two large cities in the State of São Paulo and for the whole State. Data were extracted from the Mortality Information System (SIM) of the Ministry of Health, provided by the National Health System ^[18].

2.2. Geographical Areas

Historically, the state of São Paulo has housed almost 50% of all asbestos-consuming industries and the largest asbestos-cement plant in Latin America that operated in the municipality of Osasco for more than 50 years. The municipality of Osasco is located in the State of São Paulo, with a population of 320,436 men and 346,304 women in the year 2010 ^[19]. Between 1941 and 1994, an estimated 10,700 employees worked in asbestos-cement plants.

Sorocaba, located 86 kilometres from Osasco, was chosen as a referent municipality given its similar population size, similar Human Development Index (HDI), and much less asbestos consumption from one large and two small brake and clutch lining plants. The Sorocaba population included 287,014 men and 299,611 women in the year 2010 ^[19].

The state of São Paulo population was comprised with 20,077,873 men and 21,184,326 women in the year 2010 ^[19]. The values for the HDI for Osasco, Sorocaba and the State of São Paulo were similar throughout the period, considering

the censuses from 1991 (0.572, 0.579, and 0.578), 2000 (0.706, 0.721, and 0.702) and 2010 (0.776, 0.798, and 0.783), respectively ^[19].

2.3. Data Extraction and Analysis

Mortality rates due to tracheal, bronchial and lung cancer in Osasco were compared with those for Sorocaba and the State of São Paulo.

From 1980 to 1995, the underlying cause of death was retrieved from the SIM using the International Classification of Diseases 9th revision (ICD-9 C162). Data from 1996 to 2016 were coded under the 10th revision (ICD-10 C34). As tracheal cancer was separated from lung and bronchial cancer in ICD 10, to correct this divergence, we added C33 malignant tracheal neoplasm to C34.

Population data were obtained from the electronic pages of Datasus provided by the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) for the censuses conducted in 1980, 1991, 2000, and 2010 ^[20]. For intercensitary years, we used projections from the same data source. Deaths in which sex and age (0.04%) data were missing were excluded from the analysis.

Age-standardized mortality for the age group 60 and older was calculated for each sex. Age standardization was performed using the direct method with the standard world population modified by Doll ^[21]. For time trend analysis, we obtained the rates for each year using a simple five-year moving average.

We plotted the rates and chose the regression model with the better goodness-of-fit as measured by the R^2 value. Significant trends were considered as having a p-value ≤ 0.05 . A joinpoint ^[22] analysis was fitted to calculate the mean annual percentage change (AAPC) and the respective 95% confidence intervals.

Age-period-cohort analysis used Poisson regression models. Data were grouped into five-year categories: For age- from 60–64 years to 80 years and over; for the period 1981–1985 to 2011–2015; and for the birth cohort from 1901–1905 to 1951–1955. The difference between period and age group resulted in the value for birth cohort.

In the model used, the effects act multiplicatively, so the expected value for the rate logarithm is a linear function of the age, period and cohort effect ^[23,24]. The age-period-cohort model splits time into three axes: Age, period, and cohort. These models were built for verification, in particular in our study, of the period effect. Such

an effect often results from external factors affecting the age groups over a specific period of time. In the cohort effect, similar health outcomes are observed in groups of individuals who were born in similar years. In the effect of age, the influence of time on health outcomes is observed.

$$[\log \lambda(a, p) = \alpha_a + \beta_p + \gamma_c] \quad (1)$$

where λ is the rate formula and α_a , β_p , and γ_c are the functions of age (a), period (p), and birth cohort (c). We used the median values for cohort (1936–1940) and period (2001–2005) as reference. There was a limitation for the estimation of the complete model, due to the exact linear relationship of age, period, and cohort effects. To circumvent this limitation and to calculate the effect parameters, we used the method proposed by Holford in which the estimable functions are deviations, curvatures, and derivations (drift) ^[23].

We selected the model that presented the lower deviance, as a sign of better goodness-of-fit. The significance level was set at 5%. The relative risk (RR) (with 95% confidence intervals) was the association measure, with RR = 1 being the reference cohort and RR = 1 being the reference period.

The analyses for age-period-cohort effect were performed using R Statistical Software, version 3.5.2. The research ethics committee of the School of Public Health of the University of São Paulo approved this study under the protocol number 2.518.202 in 2018.

3. Results

During the 37 years considered (1980–2016), 967 (men), and 444 (women) deaths due to lung cancer were registered in Osasco, whereas 905 and 399 occurred in Sorocaba and 73,308 and 33,406 in the State of São Paulo. The highest age-standardized mortality rates for lung cancer in old men were in Sorocaba in the first period (1980–84) and in Osasco in the last period (2012–2016). Between 1980 and 2016, Osasco showed a mean annual increase of 0.7% (CI: 0.1; 1.3) in age-standardized death rates, in contrast to a decrease in Sorocaba of –1.5% (CI: –2.4; –0.6) and a stable trend in São Paulo of –0.1% (CI: –0.3; 0.1) (Table 1).

Table 1. Trends in mortality rates due to trachea, bronchial and lung cancer, men and women aged ≥ 60 years. São Paulo-Brazil, 1980–2016.

| Place | ASR ¹ | | | | AAPC ² | |
|-----------------|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------------------|--------------------|
| | Male | | Female | | Male | Female |
| | 1980–1984 | 2012–2016 | 1980–1984 | 2012–2016 | 1980–2016 | 1980–2016 |
| Osasco | 138.47 | 150.54 | 16.72 | 67.80 | 0.7 * (0.1 to 1.3) | 4.7 * (2.9 to 6.5) |
| Sorocaba | 168.50 | 106.9 | 24.78 | 48.78 | -1.5 * (-2.4 to -0.6) | 1.5 (-0.9 to 3.9) |
| São Paulo State | 132.09 | 129.01 | 31.75 | 60.88 | -0.1 (-0.3 to 0.1) | 2.2 *(1.9 to 2.5) |

¹ ASR: age-standardised rate; ² AAPC: average annual percentage change; *: statistically significant.

Figure 1 presents scatter plots with detailed modelled trend curves for men and women. The best fitting trend lines for the period 1980–2016 were a polynomial regression model for males and a simple linear curve for females. Lung cancer mortality among men increased in all locations in the beginning of the period, with a peak at the end of the 1990s followed by a subsequent decrease. This reduction was more discrete in Osasco, where the rates surpassed those in Sorocaba and São Paulo. The differences in trends according to location remained in stratified analyses by age group (five-year intervals) (Figure 2).

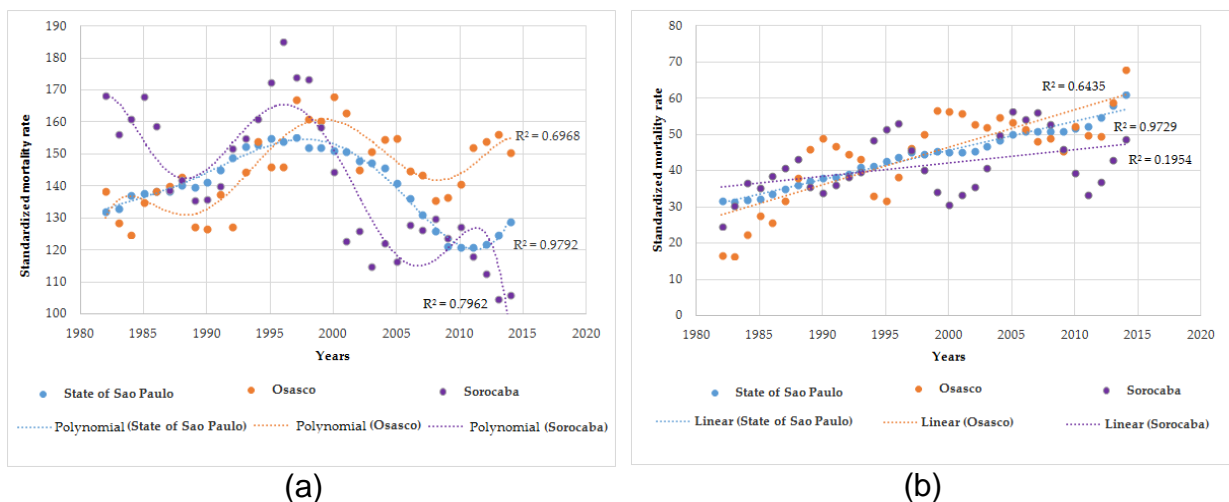


Figure 1. Age-standardized mortality rates for trachea, bronchial and lung cancer in people aged ≥ 60 years. State of São Paulo-Brazil, 1980-2016: (a) Standardized mortality rate for trachea, bronchial, and lung cancer in men; and (b) standardized mortality rate for trachea, bronchial, and lung cancer in women.

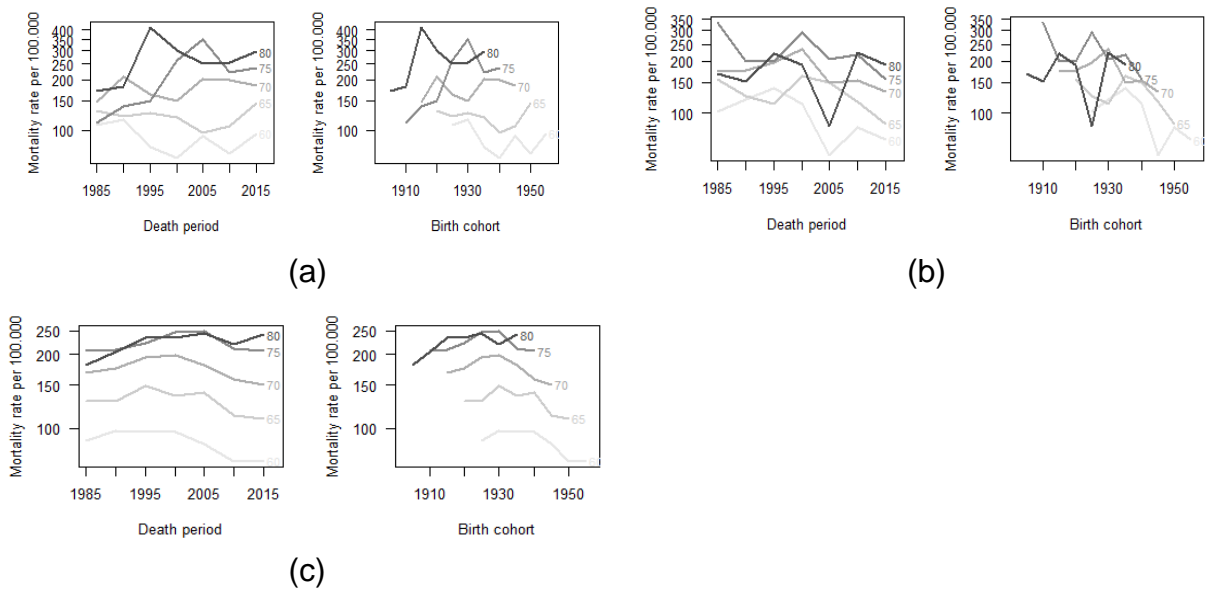
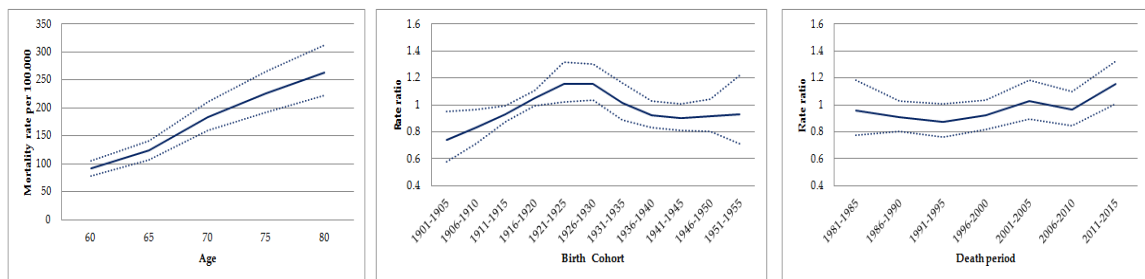


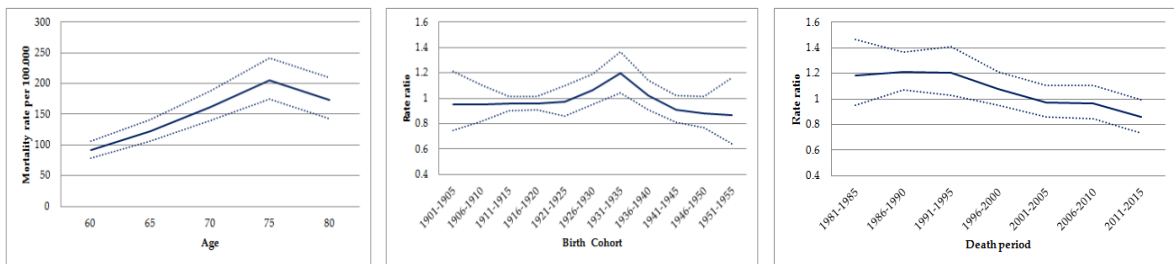
Figure 2. Age-specific mortality rate from trachea, bronchial and lung cancer by period and birth cohort in men aged ≥ 60 years. São Paulo-Brazil 1980–2016: (a) Age-specific mortality rate due to trachea, bronchus and lung cancer by period and birth cohort in Osasco. (b) Age-specific mortality rate due to trachea, bronchus, and lung cancer by period and birth cohort in Sorocaba. (c) Age-specific mortality rate due to trachea, bronchus, and lung cancer by period and birth cohort in the State of São Paulo-Brazil

Among women aged ≥ 60 years, the highest age-standardized mortality rates for lung cancer were in São Paulo in the first period and in Osasco in the last period (Table 1). In females, similar growing trends for Osasco, Sorocaba, and São Paulo were observed, with a slightly higher increase in Osasco (Figure 1).

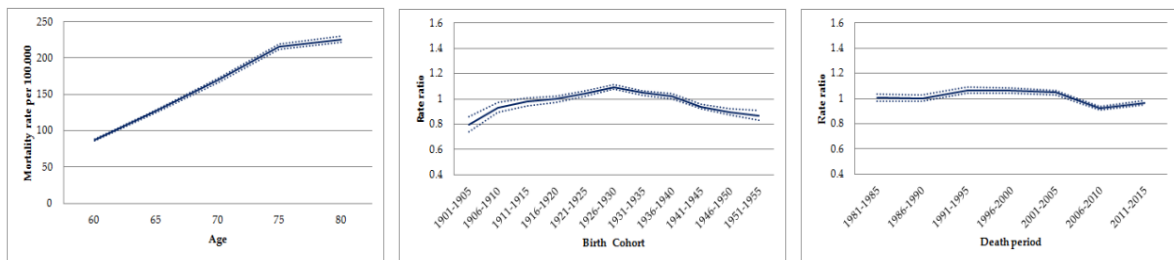
In the age-period-cohort analysis, the highest age-standardized mortality rates by lung cancer in men occurred in similar cohorts for all locations: For those born between 1916 and 1935 in Osasco; between 1926 and 1940 in Sorocaba; and 1921 and 1940 in São Paulo State (Figure 3) (Table S1).



(a)



(b)



(c)

Figure 3. Age-cohort-period effects on mortality due to trachea, bronchial and lung cancer in men aged ≥ 60 years. São Paulo-Brazil, 1980-2016: (a) Age-cohort-period effects on mortality due to trachea, bronchial, and lung cancer in Osasco. (b) Age-cohort-period effects on mortality due to trachea, bronchial, and lung cancer in Sorocaba. (c) Age-cohort-period effects on mortality due to trachea, bronchial, and lung cancer in São Paulo State.

When assessing the period effect, rates due to lung cancer increased in old men from Osasco between 1996 and 2015, with the exception of a decrease in the period during 2006–2010. Conversely, the risk of death by lung cancer decreased among old men in Sorocaba, remained stable in the state of São Paulo in the periods 1996–2000/2001–2005 and decreased in 2006–2010 (Figure 3) (Table S2). The age-period model, the drift and the age-period-cohort showed the best goodness-of-fit for Osasco ($p = 0.076$), Sorocaba ($p < 0.001$), and the State of São Paulo, respectively ($p < 0.001$) (Table 2).

Table 2. Age-Period-Cohort models for mortality due to trachea, bronchial and lung cancer in men aged ≥ 60 years. São Paulo-Brazil, 1980–2016.

| Model | Resid | Resid | Deviance ¹ | p ² |
|---------------------------|-------|--------|-----------------------|------------------|
| | df | Dev | | |
| Osasco | | | | |
| Age | 30 | 34.246 | | |
| Age-drift ³ | 29 | 33.273 | 0.9723 | 0.324 |
| Age-Cohort | 26 | 27.554 | 5.7197 | 0.126 |
| Age-Period-Cohort | 23 | 24.646 | 2.9079 | 0.406 |
| Age-Period | 26 | 31.494 | -6.8482 | 0.076 |
| Age-drift ⁴ | 29 | 33.273 | -1.7794 | 0.619 |
| Sorocaba | | | | |
| Age | 30 | 50.262 | | |
| Age-drift ³ | 29 | 36.342 | 13.92 | <0.001 |
| Age-Cohort | 26 | 26.611 | 9.7309 | 0.020 |
| Age-Period-Cohort | 23 | 25.494 | 1.1173 | 0.772 |
| Age-Period | 26 | 32.335 | -6.8406 | 0.077 |
| Age-drift ⁴ | 29 | 36.342 | -4.0077 | 0.26 |
| State of São Paulo | | | | |
| Age | 30 | 707.23 | | |
| Age-drift ³ | 29 | 564.93 | 142.3 | <0.001 |
| Age-Cohort | 20 | 164.08 | 400.85 | <0.001 |
| Age-Period-Cohort | 15 | 40.22 | 123.86 | <0.001 |
| Age-Period | 24 | 248 | -207.77 | <0.001 |
| Age-drift ⁴ | 29 | 564.93 | -316.93 | <0.001 |

¹ Deviance: Difference in degrees of freedom and deviance between the current model and the previous one, in the likelihood ratio test; ² p : p -value of the likelihood ratio test; ³ Age-drift: Model in which the effect of age can be decomposed into period and cohort effects; ⁴ Age-drift: Model in which the longitudinal effect of age can be decomposed into effects of age and period.

Among women, the age-cohort period analyses revealed similar increases in mortality for the cohorts born after 1940 and for the periods after 2000 in all locations assessed (Figure S1) (Figure S2) (Table S3).

4. Discussion

This study shows an increasing trend in lung cancer mortality rates in men aged ≥ 60 years living in Osasco, in contrast with declining rates in Sorocaba and the state of São Paulo from 1980 to 2016. Age-period-cohort analysis disclosed an increased risk of death by lung cancer in the period from 1996 onwards in Osasco, and this trend was not replicated in Sorocaba and the state of São Paulo. Among women, lung cancer mortality increased for all locations.

The increase in lung cancer mortality in women is consistent with previous international studies ^[16,25] and is frequently attributed to a growing prevalence in smoking among females in the last decades. Considering that lung tumours are frequently related to exogenous risk factors ^[26], the agreement in trend directions across Osasco, Sorocaba, and São Paulo might reflect similarities in lifestyles and/or risk exposures in the decades before deaths occurred. The reduced number of cases in Osasco and Sorocaba may explain higher oscillations in rates in these municipalities compared to the whole State.

The decrease in lung cancer mortality in men after the end of the 1990s in all locations agrees with results obtained in global studies ^[27]. The International Burden of Diseases International classifies São Paulo State as having a socio-demographic development index of “medium to medium-high”, for which reducing trends for lung cancer mortality in men have been reported ^[16,25,27]. A plausible explanation for this finding is the decreasing prevalence in tobacco consumption in Brazil ^[28]. Smoking is considered a major risk factor for lung cancer incidence. The implementation of successful public policies for tobacco control in the country led to a decline in smoking trends since the end of the last century in all Brazilian regions ^[28–31].

The trend analysis revealed that death rates due to lung cancer decreased less in Osasco and surpassed those in Sorocaba and São Paulo after 1996. Analysis of the period effect in old males also showed an increase in rates for almost all the periods evaluated since 1996–2000 in Osasco as opposed to the two other locations. A possible explanation for the unexpected trend in Osasco might be a higher exposure to risk factors for lung cancer in the 1950/1960s (considering exposures with a latency period of 40 years) or 1970/1980s (considering exposures with a latency period 10 or 20 years) compared to the other locations under study. Discrepancies in mortality trends for lung cancer across regions studied did not hold among women, thus pointing to the possibility that the differences in exposure to risk

factors would have been more important among men. Asbestos has a latency period between 10 and 40 years for lung cancer ^[32–34] and Osasco harboured one of the largest asbestos-cement industries in the State of São Paulo. Approximately 99% of its plant workers were men, and the peak of exposure occurred in the 1980s. The estimated prevalence of asbestos exposure in the city of Osasco peaked at 1.27%, in 1988, among the economically active men. Previous studies suggested an increased number of lung cancer cases in locations exposed to chrysotile, which is carcinogenic to the lung ^[17,35]. Considering all this information, our results might be compatible with the hypothesis that areas with high asbestos consumption could be related to increased lung cancer mortality in the population.

Studies assessing the occurrence of lung cancer in the overall population in cities housing asbestos mining or asbestos industries are rare, given the methodological limitations and challenges for assessing the exposure level and avoiding confusion due to tobacco consumption ^[36]. A Dutch study using the age-period-cohort method to predict the future numbers of asbestos-related lung cancers from 2011 to 2030 in men and women found a minimal risk of the disease in people born after the 1970s, with a peak in 2022 ^[36]. Ecological studies assessing the trends and age-period-cohort effect on the risk of mesothelioma in a population with a higher risk of asbestos exposure are more common. In Germany, a minimal risk of mesothelioma death was found in men and women born after the mid-1940s, with a peak of deaths in 2020 ^[37]. In Italy the risks declined in men born after 1945, and the peak of mortality was identified between 2012 and 2024 ^[38]; in Spain the risk increased for men born between 1937 and 1947, with a peak of mortality in 2016 ^[39]. In Brazil, a study estimated that mesothelioma mortality should reach its peak between 2021 and 2026, and an excess of mesothelioma deaths was found in Osasco when compared with the whole country ^[14].

Ecological studies are limited for avoiding confusion, especially for complex diseases. Since lung cancer is highly associated with tobacco smoking and air pollution, the lack of data on this specific risk factor for Osasco, Sorocaba, and the State of São Paulo is a weakness of the study. Only data on smoking in São Paulo city (the State major city) is available from the 1970s, and it shows a reduction in smoking prevalence in men (54% in 1971, 32% in 1987, 25.5% in early 2001), and a decrease in women (20%, 32%, and 19.8%, in 1971, 1987, and 2001, respectively) ^[40–42]; see Figure S3. In this study, we presumed that the trends for tobacco smoking

would be expected to be the same across the locations and similar to those in São Paulo City. A previous study showed dependence among lung cancer mortality trends, human development, and smoking [43–45]. The high similarity in the HDI of the State of São Paulo, Osasco, Sorocaba and the city of São Paulo would be a strategy to reduce confusion. With respect to air pollution, the Environmental Company of the State of São Paulo (CETESB) reported that the level of particulate matter air pollution 10 (<10 µm) decreased in the cities studied from 2000 to 2017 (Osasco = -46%; Sorocaba = -38%) [46]. Another study limitation is the lack of comparison between lung cancer and mesothelioma mortality in the areas assessed. The number of mesothelioma cases is frequently used to estimate the number of lung cancer cases, the ratios varying according to the main fibre type consumed. In Brazil, most of the asbestos used was chrysotile. We were not able to assess age-period-cohort effects of mesothelioma mortality because of the reduced number of cases in the studied areas [17].

Another inherent limitation of ecological studies refers to the impossibility of individual inferential causality. We cannot be sure whether individuals with lung cancer were those exposed to risk factors. However, this design allows for relevant population inferences so that our results point to a need for a special monitoring regarding lung cancer incidence and mortality, as well as health assistance, in areas with higher asbestos exposure.

5. Conclusions

There is evidence of an increased risk of death due to tracheal, bronchial and lung cancer in males, specifically in Osasco, a city that housed a large cement-asbestos industry in the last century. Our study points to the possibility of increased mortality due to lung cancer in cities exposed to asbestos, especially chrysotile. The surveillance of lung cancer cases and deaths in these areas is strongly recommended. In addition, the surveillance of the prevalence of major risk factors for lung cancer—such as tobacco smoking, asbestos exposure, ionizing radiation, and air pollution—is important to increase the accuracy for more specific analysis of the fibre effect on lung cancer.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/14/2548/s1>, Figure S1: Age-specific rate of mortality from the trachea, bronchus and lung cancer by period and birth cohort, in female aged ≥ 60 years. São Paulo-Brazil 1980-2016: (a) Age-specific rate of mortality trachea, bronchus and lung cancer by period and birth cohort in Osasco (b) Age-specific rate of mortality from trachea, bronchus and lung cancer by period and birth cohort in Sorocaba (c) Age-specific rate of mortality from trachea, bronchus and lung cancer by period and birth cohort in State of São Paulo-Brazil, Figure S2: Age-cohort-period effects on mortality due to trachea, bronchial and lung cancer in female aged ≥ 60 years. São Paulo-Brazil, 1980-2016: (a) Age-cohort-period effects on mortality due to trachea, bronchial and lung cancer in Osasco (b) Age-cohort-period effects on mortality due to trachea, bronchial and lung cancer in Sorocaba (c) Age-cohort-period effects on mortality due to trachea, bronchial and lung cancer in São Paulo State. Figure S3: Percentage of adult smokers in the city of São Paulo-Brazil, 1971-2017, Table S1: Age-Period-Cohort models by effect cohort for mortality due to trachea, bronchial and lung cancer, male sex aged ≥ 60 years. São Paulo-Brazil, 1980-2016, Table S2: Age-Period-Cohort models by effect period for mortality due to trachea, bronchial and lung cancer, male sex aged ≥ 60 years. São Paulo-Brazil, 1980-2016, Table S3: Age-Period-Cohort for mortality due to trachea, bronchial and lung cancer, female sex aged ≥ 60 years. São Paulo-Brazil, 1980-2016.

Author Contributions: Conceptualization, G.A.F., E.A. and T.N.T.; methodology, G.A.F., E.A., G.M.S.C., T.N.T. and V.W.F.; formal analysis, G.A.F., G.M.S.C. and T.N.T.; writing—original draft preparation, G.A.F.; writing—review and editing, E.A., G.M.S.C., T.N.T. and V.W.F.; supervision, E.A., T.N.T. and V.W.F.; project administration, G.A.F.

Funding: This research was funded by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001, grant number 88882.333575/2019-01. "Eduardo Algranti is participant of the "Interdisciplinary project on health effects due to occupational exposure to asbestos in Brazil", financed by the Labor Public Prosecution Office of Campinas, Grant number: CODIN 45672/2014"

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Bray, F.; Colombet, M.; Mery, L.; Piñeros, M.; Znaor, A.; Zanetti, R.; Ferlay, J. *Cancer Incidence in Five Continents*; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2017; Volume XI. Available online: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf> (accessed on 22 April 2019).
2. Instituto Nacional de Câncer, Brasil. Available online: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo10/consultar.xhtml#panelResultado> (accessed 22 April 2019).
3. Kim, C.H.; Lee, Y.C.; Hung, R.J.; McNallan, S.R.; Cote, M.L.; Lim, W.Y.; Chang, S.C.; Kim, J.H.; Ugolini, D.; Chen, Y.; et al. Exposure to secondhand tobacco smoke and lung cancer by histological type: A pooled analysis of the International

- Lung Cancer Consortium (ILCCO). *Int. J. Cancer* 2014, *135*, 1918–1930, doi:10.1002/ijc.28835.
4. Marsh, J.W.; Harrison, J.D.; Laurier, D.; Birchall, A.; Blanchardon, E.; Paquet, F.; Tirmarche, M. Doses and lung cancer risks from exposure to radon and plutonium. *Int. J. Radiat. Biol.* 2014, *90*, 1080–1087, doi:10.3109/09553002.2014.942919.
 5. Vainio, H.; Boffetta, P. Mechanisms of the combined effect of asbestos and smoking in the etiology of lung cancer. *Scand. J. Work Environ. Health* 1994, *20*, 235–242, doi:10.5271/sjweh.1402.
 6. Alberg, A.J.; Ford, J.G.; Samet, J.M. *Epidemiology of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*, 2nd ed.; American College of Chest Physicians: Glenview, IL, USA, 2007; 29S–55S, doi:10.1378/chest.07-1347.
 7. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer (IARC). Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. 2012. Available online: <https://monographs.iarc.fr/iarc-monographs-on-the-evaluation-of-carcinogenic-risks-to-humans-19> (accessed on 18 June 2019).
 8. World Health Organization. *Elimination of Asbestos-Related Diseases*; WHO Press: Geneva, Switzerland, 2006. Available online: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69479/WHO_SDE_OEH_06.03_eng.pdf;jsessionid=67D1E45B29963413E8C8DF4D9A9A352F?sequence=1 (accessed on 22 April 2019).
 9. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet Glob Health* 2018, *392*, 1923–1994, doi:10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
 10. Markowitz, S. *Cancer of the Respiratory Tract Due to Asbestos and Zeolites*. In *Parkes' Occupational Lung Disorders*; Newman, T.A., Cullinan, P., Blanc, P., Pickering, A.; 4th ed.; Taylor & Francis: Boca Raton, FL, USA, 2017; pp. 259–276, ISBN 978–1–4822–4070–2.
 11. Markowitz, S.B.; Levin, S.M.; Miller, A.; Morabia, A. Asbestos, asbestosis, smoking, and lung cancer. New findings from the North American insulator cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013, *188*, 90–96, doi:10.1164/rccm.201302-0257OC.
 12. International Ban Asbestos Secretariat. Available online: http://ibasecretariat.org/graphics_page.php (accessed on 6 March 2019).
 13. Algranti, E.; Mendonça, E.M.C.; De Capitani, E.M.; Freitas, J.B.P.; Silva, H.C.; Bussacos, M.A. Non-malignant asbestos-related diseases in Brazilian asbestocement workers. *Am. J. Ind. Med.* 2001, *40*, 240–254.

14. Algranti, E.; Saito, C.A.; Carneiro, A.P.; Moreira, B.; Mendonca, E.M.; Bussacos, M.A. The next mesothelioma wave: Mortality trends and forecast to 2030 in Brazil. *Cancer Epidemiol.* 2015, *39*, 687–692, doi:10.1016/j.canep.2015.08.007.
15. Ferster, A.P.O.; Schubart, J.; Kim, Y.; Goldenberg, D. Association between laryngeal cancer and asbestos exposure a systematic review. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2017, *143*, 409–416, doi:10.1001/jamaoto.2016.3421.
16. Toporcov, T.N.; Wünsch Filho, V. Epidemiological science and cancer control. *Clinics* 2018, *73*, e627s, doi:10.6061/clinics/2018/e627s.
17. Mc Cormack, V.; Peto, J.; Byrnes, G.; Straif, K.; Boffetta, P. Estimating the asbestos-related lung cancer burden from mesothelioma mortality. *Br. J. Cancer* 2012, *106*, 575–584, doi:10.1038/bjc.2011.563.
18. Ministério da Saúde, Brasil. Informações de Saúde. Estatísticas Vitais. Available online: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205> (accessed on 6 February 2019).
19. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Brasil. Available online: <https://cidades.ibge.gov.br/> (accessed on 24 March 2019).
20. Ministério da Saúde, Brasil. Informações de Saúde. Demográficas e Socioeconômicas. Available online: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206&id=6942> (accessed on 6 February 2019).
21. Doll, R.; Cook, P. Summarizing indices for comparison of cancer incidence data. *Int. J. Cancer* 1967, *2*, 269–279, doi:10.1002/ijc.2910020310.
22. Joinpoint Version 4.6.0.0. Surveillance Research Program: National Cancer Institute. 2018. Available online: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/> (accessed on 16 October 2018).
23. Holford, T.R. Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. *Annu. Rev. Public Health* 1991, *12*, 435–457, doi:10.1146/annurev.pu.12.050191.002233.
24. Smith, T.R.; Wakefield, J. A review and comparison of age-cohort models for cancer incidence. *Stat. Sci.* 2016, *31*, 591–610, doi:10.1214/16-STS580.
25. Hashim, D.; Boffetta, P.; La Vecchia, C.; Rota, M.; Bertuccio, P.; Malvezzi, M.; Negri, E. The global decrease in cancer mortality: Trends and disparities. *Ann. Oncol.* 2016, *27*, 926–933, doi:10.1093/annonc/mdw027.
26. Mao, Y.; Yang, D.; He, J.; Krasna, M.J. Epidemiology of lung cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2016, *25*, 439–445, doi:10.1016/j.soc.2016.02.001.
27. Fitzmaurice, C.; Allen, C.; Barber, R.M.; Barregard, L.; Bhutta, Z.A.; Brenner, H.; Dicker, D.J.; Chimed-Orchir, D.; Dandona, R.; Dandona, L.; et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with dis-

- ability, and disability-Adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2017, 3, 524–548, doi:10.1001/jamaoncol.2016.5688.
28. GBD. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: A systematic analysis from the global burden of disease study 2015. *Lancet* 2017, 389, 1885–1906, doi:10.1016/S0140-6736(17)30819-X.
 29. Levy, D.; Almeida, L.M.; Szklo, A. The Brazil SimSmoke policy simulation model: The effect of strong tobacco control policies on smoking prevalence and smoking-attributable deaths in a middle income nation. *PLoS Med.* 2012, 9, e1001336, doi:10.1371/journal.pmed.1001336.
 30. Monteiro, C.A.; Cavalcante, T.M.; Moura, C.E.; Claro, R.M.; Szwarcwald, C.L. Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989–2003). *Bull. World Health Organ.* 2007, 85, 527–534, doi:10.2471/BLT.06.039073.
 31. Malta, D.C.; Stopa, S.R.; Santos, M.A.S.; Andrade, S.S.C.A.; Oliveira, T.P.; Cristo, E.B.; Silva, M.M.A. Evolução de indicadores do tabagismo segundo inquéritos de telefone, 2006–2014. *Cad. Saude Publ.* 2017, 33, 45–56, doi:10.1590/0102-311X00134915.
 32. Nielsen, L.S.; Baelum, J.; Rasmussen, J.; Dahl, S.; Olsen, K.E.; Albin, M.; Hansen, N.C.; Sherson, D. Occupational asbestos exposure and lung cancer—A systematic review of the literature. *Arch. Environ. Occup. Health* 2014, 69, 191–206, doi: 10.1080/19338244.2013.863752.
 33. Lévêque, E.; Lacourt, A.; Luce, D.; Sylvestre, M.P.; Guénel, P.; Stücker, I.; Leffondré, K. Time-dependent effect of intensity of smoking and of occupational exposure to asbestos on the risk of lung cancer: Results from the ICARE case-control study. *Occup. Environ. Med.* 2018, 75, 586–592, doi:10.1136/oemed-2017-104953.
 34. Ollier, M.; Chamoux, A.; Naughton, G.; Pereira, B.; Dutheil, F. Chest CT scan screening for lung cancer in asbestos occupational exposure: A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2014, 145, 1339–1346, doi:10.1378/chest.13-2181.
 35. Algranti, A.; Ramos-Bonilla, J.P.; Terracini, B.; Santana, V.S.; Comba, P.; Pasetto, R.; Mazzeo, A.; Cavariani, F.; Trotta, A.; Marsili, D. Prevention of asbestos exposure in latin america within a global public health perspective. *An. Glob. Health* 2019, 85, 1–15, doi:10.5334/aogh.2341.
 36. Van der Bij, S.; Vermeulen, R.C.H.; Portengen, L.; Moons, K.G.M.; Koffijberg, H. Expected number of asbestos-related lung cancers in The Netherlands in the next two decades: A comparison of methods. *Occup. Environ. Med.* 2016, 73, 342–349, doi:10.1136/oemed-2014-102614.

37. Schonfeld, S.J.; McCormack, V.; Rutherford, M.J.; Schüz, J. Regional variations in German mesothelioma mortality rates: 2000–2010. *Cancer Causes Control* 2014, *25*, 615–624, doi:10.1007/s10552-014-0368-4.
38. Marinaccio, A.; Montanaro, F.; Mastrantonio, M.; Uccelli, R.; Altavista, P.; Nesti M.; Costantini, A.S.; Gorin, G. Predictions of mortality from pleural mesothelioma in Italy: A model based on asbestos consumption figures supports results from age-period-cohort model. *Int. J. Cancer* 2005, *115*, 142–147, doi:10.1002/ijc.20820.
39. Pitarque, S.; Clèries, R.; Martínez, J.M.; López-Abente, G.; Kogevinas, M.; Benavides, F.G. Mesothelioma mortality in men: Trends during 1977–2001 and projections for 2002–2016 in Spain. *Occup. Environ. Med.* 2008, *65*, 279–282, doi:10.1136/oem.2007.034769.
40. Joly, D.J. El habito de fumar cigarrillos en la America Latina: Una encuesta en ocho ciudades. *Bol. Oficina Sanit. Panam.* 1975, *79*, 93–111.
41. Rego, R.A.; Berardo, F.A.N.; Rodrigues, S.S.R.; Oliveira, Z.M.A.; Oliveira, M.B.; Vasconcellos, C.; Aventurete, L.V.O.; José, E.C Moncau, J.E.C.; Ramos, L.R. Fatores de risco para doenças crônicas não-transmissíveis: Inquérito domiciliar no município de São Paulo, SP (Brasil). Metodologia e resultados preliminares. *Rev. Saude Publica* 1990, *24*, 277–285, doi:10.1590/S0034-89101990000400005.
42. Marcopito, L.F.; Rodrigues, S.S.F.; Pacheco, M.A.; Shirassu, M.M.; Goldfeder, A.J.; de Moraes, M.A. Prevalência de alguns fatores de risco para doenças crônicas na cidade de São Paulo. *Rev. Saude Publica* 2005, *39*, 738–745, doi:10.1590/S0034-89102005000500007.
43. Fidler, M.M.; Soerjomataram, I.; Bray, F. A global view on cancer incidence and national levels of the human development index. *Int. J. Cancer* 2016, *139*, 2436–2446, doi: 10.1002/ijc.30382.
44. Youlden, D.R.; Cramb, S.M.; Baade, P.D. The international epidemiology of lung cancer: Geographical distribution and secular trends. *J. Thorac. Oncol.* 2008, *3*, 819–831, doi: 10.1097/JTO.0b013e31818020eb.
45. Bray, F.I.; Weiderpass, E. Lung cancer mortality trends in 36 european countries: Secular trends and birth cohort patterns by sex and region 1970–2007. *Int. J. Cancer* 2010, *126*, 1454–1466, doi: 10.1002/ijc.24855.
46. Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB). Qualidade do ar no estado de São Paulo. Available online: <https://cetesb.sp.gov.br/ar/publicacoes-relatorios/> (accessed on 18 June 2019).



4.3. MANUSCRITO 3

Artigo será traduzido e submetido ao *Occupational and Environmental Medicine*

Causas de morte em ex-trabalhadores de uma grande indústria de cimento-amianto no estado de São Paulo-Brasil

Resumo:

O conhecimento científico sobre causas de morte em trabalhadores potencialmente expostos ao asbesto em países de baixa ou média renda, como o Brasil, é escasso, mas importante para reforçar o seu banimento e outras regulamentações que protejam a população da exposição a esse cancerígeno. Foi comparada a mortalidade esperada com a observada em ex-trabalhadores de cimento-amianto, homens, entre 1995 e 2016, no estado de São Paulo. Realizou-se um estudo de coorte com 988 ex-trabalhadores que contribuíram com um total de 12,217 pessoas-ano de observação no estado de São Paulo-Brasil. A razão de mortalidade padronizada (RMP) por idade, empregando o método indireto, foi calculada para homens com 30 anos e mais. Foram observadas RMP aumentados para mortalidade geral (RMP 1.1, IC 95% 0.98-1.23), câncer de pleura (RMP 69.4, IC 95% 22.55 a 162.1), câncer de peritônio (RMP 5.0, IC 95% 0.13 a 27.78), câncer de laringe (RMP 1.4, IC 95% 0.30 a 4.20), câncer de pulmão (RMP 1.5, IC 95% 0.82 a 2.64) e asbestose (RMP 975.7, IC 95% 396.4 a 2031). Os resultados deste estudo são consistentes com outros estudos de mortalidade em trabalhadores expostos ao asbesto realizados em diferentes países. Foi identificada uma mortalidade aumentada por asbestose, câncer de pulmão, laringe e mesotelioma pleural e peritoneal.

Descritores: Estudos de Coortes; Mortalidade; Neoplasias; Asbesto.

1. Introdução

A exposição ocupacional ao asbesto causa cerca de 233,000 (222,322-242,802) mortes, anualmente, em todo o mundo.^[1] Segundo a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), há evidências científicas suficientes de que a exposição a todos os tipos de asbesto pode causar mesotelioma, câncer de pulmão, laringe e ovário e evidências científicas limitadas para câncer de faringe, estômago, cólon e reto.^[2]

A relação entre a exposição ao asbesto e desfechos em saúde tem sido estudada desde o início do século passado.^[3-5] Estudos recentes verificaram associação entre exposição ao asbesto e excesso de risco ou mortalidade por câncer de pulmão^[6,7], mesotelioma^[8,9], câncer de laringe^[10,11] e câncer de ovário.^[12]

Além das evidências consistentes da relação entre a exposição ao asbesto e câncer de pulmão, mesotelioma, câncer de laringe e câncer de ovário, resultados de estudos recentes sugerem um possível papel da exposição ocupacional à fibra no aumento da incidência e/ou mortalidade por doenças cardiovasculares,^[13-16] câncer digestivo,^[17-19] por outro lado, estudo de coorte que acompanhou aproximadamente 50 mil trabalhadores não encontrou aumento na mortalidade por câncer digestivo,^[20] e câncer de próstata,^[21-23] o que poderia sugerir a necessidade de ampliar as avaliações do papel da exposição ao asbesto na mortalidade geral ^[24-26] e na mortalidade por causas mais amplas do que aquelas já reconhecidas como relacionadas à fibra.^[20,27]

Existe uma controvérsia a respeito dos riscos à saúde associados a tipos específicos de asbesto.^[28,29] A IARC considera que, para o mesotelioma, há "evidência considerável" de que o asbesto anfibólio possui uma potência cancerígena superior ao asbesto crisotila, por outro lado, para o câncer de pulmão não era possível tirar "conclusões firmes" sobre a potência cancerígena das fibras de crisotila e anfibólio.^[2] Em contrapartida, estudo de revisão sistemática encontrou pouca diferença nas inclinações das curvas que descrevem o risco de exposição cumulativa ao asbesto crisotila em comparação às fibras de anfibólio para o câncer de pulmão.^[30] Diferentemente dos países desenvolvidos, no Brasil, ocorreu uma forte predominância do consumo de asbesto crisotila.^[31]

A produção, consumo e exportação do asbesto estão concentrados em países em desenvolvimento, como o Brasil, locais onde há limitadas informações sobre condição de trabalho, número de trabalhadores expostos e frequência de doenças relacionadas à exposição à fibra.^[32,33] No Brasil, o consumo do asbesto se iniciou no final da década de 1930. A partir da década de 1970, a utilização da fibra aumentou significativamente, atingindo um ápice de 1,5 a 1,6 kg / habitante entre 1985 e 1991.^[31] Em 2015, o país já produzia 15,4% do total de asbesto consumido no mundo.^[34]

Além disso, os estudos de comparação da morbidade e da mortalidade em coortes de trabalhadores expostos ao asbesto com outras coortes no Brasil são

escassos.^[35] Um estudo transversal de um grupo de 828 ex-trabalhadores de uma indústria de cimento-amianto em São Paulo mostrou uma prevalência alta de doenças não malignas relacionadas ao asbesto.^[36] Este grupo foi ampliado e seguido, constituindo uma coorte de ex-trabalhadores de cimento-amianto.

O objetivo do presente estudo foi de comparar a mortalidade esperada com a observada em ex-trabalhadores de cimento-amianto, homens, entre 1995 e 2016 no estado de São Paulo.

2. Materiais e Métodos

2.1 Características da planta

A indústria de cimento-amianto operou em Osasco-SP entre os anos de 1941 a 1992. Estima-se que o número de trabalhadores empregados na indústria ao longo dos 52 anos de operação, segundo dados da empresa, seja algo em torno de 10,700 trabalhadores.

Os principais produtos da planta industrial foram chapas planas e onduladas, tubos, reservatórios de água e pequenos itens moldados para telhados. A crisotila foi o principal asbesto utilizado em todos os anos de operação da planta, e a partir de 1979 tornou-se o único tipo de asbesto utilizado. A produção de tubos foi encerrada em 1979, e com isso o uso de anfibólios foi cessado, pois era utilizada apenas para este item.^[36]

2.2 Descrição da Coorte

Os ex-trabalhadores foram convidados pela Associação Brasileira dos Expostos ao Asbesto (ABREA) a participar de um estudo de coorte. Entre junho de 1995 e 31 de dezembro 2016 foram arrolados 990 ex-trabalhadores homens e oito trabalhadoras mulheres de forma voluntária.

Descrições detalhadas da coorte foram publicadas previamente por Algranti et al ^[36,37] em estudos que avaliaram a frequência de morbidades respiratórias não malignas relacionadas ao asbesto e alterações longitudinais da função pulmonar.^[38] Em resumo, os trabalhadores responderam ao questionário aplicado por entrevistadores treinados com perguntas relativas a sintomas respiratórios, tabagismo, informações abrangentes sobre histórico ocupacional e foram

submetidos à avaliação antropométrica, ausculta torácica, espirometria e estudos de imagem de tórax. A cada 2 a 3 anos foi enviado um convite para nova avaliação onde se utilizaram os mesmos instrumentos da linha de base, excetuadas as questões sobre histórico profissional e tomografia computadorizada de tórax, que foi realizada apenas quando necessário, de acordo com achados de exames prévios, história ocupacional, clínica e tabagismo. Na ausência de resposta ao convite para seguimento foi verificado o estado vital e, quando pertinente, a causa de morte durante o acompanhamento.

Entre março e abril de 2018, foi realizada uma busca suplementar dos participantes cujo último contato tivesse ocorrido anteriormente a 31/12/2016 e os não localizados para verificação do estado vital por meio de contatos telefônicos, contato com outros ex-trabalhadores, com a ABREA e, também, através de linkage com a Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE) para a obtenção dos dados de mortalidade (data e causas de morte).

Foram excluídos da presente análise apenas dois homens devido à inconsistência nos dados, bem como as mulheres, devido ao número reduzido, para evitar viés de seleção e consequente confusão, uma vez que a coorte de expostos ao asbesto foi predominantemente constituída por homens.

2.3 Análise estatística

Todas as análises foram realizadas para as taxas de mortalidade geral e específica por causa básica de morte. Foram calculadas as taxas de mortalidade observadas (coorte de ex-trabalhadores da indústria de cimento-amianto), no qual foi utilizado o denominador pessoas-tempo de acompanhamento na coorte, ou seja, a soma dos tempos de acompanhamento que os ex-trabalhadores contribuíram até a data do último contato, e as taxas de mortalidade esperadas (estado de São Paulo) que foram padronizadas por idade (faixa etária de cinco anos) tendo como população padrão a coorte de ex-trabalhadores. A razão de mortalidade padronizada (RMP) por idade, empregando o método indireto, foi calculada como a razão entre a taxa de mortalidade observada e a taxa de mortalidade esperada, para homens com 30 anos e mais, com o objetivo de avaliar se houve excesso de mortes entre os ex-trabalhadores da coorte.^[39]

Os dados populacionais do estado de São Paulo no ano de 2010, data do último censo, bem como os dados e microdados de mortalidade foram extraídos das páginas eletrônicas do Departamento de Informática do SUS.^[40] Dados sobre a exposição foram estimados pelo relato de tempo de trabalho dos participantes, funções exercidas e tempo em cada função.

Foram calculados RMPs para mortalidade geral e a mortalidade específica por causa básica, segundo capítulos da classificação internacional das doenças, 9ª e 10ª versão (CID-9 e CID-10), para as causas de morte associadas à exposição ao asbesto, em particular asbestose (5010-5019 e J61), pneumoconiose (5000-5059 e J60- J65), neoplasias malignas (MN) da pleura (1630-1639 e C38.4, C45.0, C45.9) e peritônio (1580-1589 e C48, C45.1), laringe (1610-1619 e C32), pulmão (1620-1629 e C33-C34) e as outras neoplasias com evidência limitada de associação de acordo com classificação IARC.^[2] A Tabela Suplementar 1 apresenta os códigos do CID para as categorias consideradas nas análises.

Tendo em vista a possibilidade de viés de seleção, foram buscadas informações sobre o maior número possível de trabalhadores de cimento-amianto durante o período de funcionamento da indústria investigada, com a finalidade de comparar a distribuição etária e de exposição ao asbesto entre os participantes da coorte e o grupo total de trabalhadores da indústria-fonte. Para isso, foram extraídas da Relação Anual de Informações Sociais (RAIS), a data de admissão e data de nascimento de 4.111 trabalhadores homens, que atuaram na mesma planta entre os anos de 1955 a 1994. Os dados da RAIS não permitiram avaliar o nível de exposição ao asbesto e, por esse motivo, o ano de admissão serviu como uma *proxy* (também conhecida como variável instrumental) dessa condição, considerando que a exposição ocupacional poderia ter diminuído ao longo das décadas devido à conscientização sobre os malefícios da fibra, melhora da proteção coletiva e utilização de equipamentos de proteção individual.

Tanto no banco de dados da coorte, quanto no banco de dados da RAIS foram separadamente criados estratos segundo: data de admissão (1941 a 1969, 1970 a 1979, 1980 a 1989 e 1990 e mais) e idade no ano-índice de 1995 (faixa-etária de cinco em cinco anos compreendida entre 30 a 34 anos a 80 anos e mais, tendo como parâmetro o ano de 1995). O número de óbitos estimado para os trabalhadores da RAIS foi calculado dividindo o número de óbitos da coorte de ex-trabalhadores pela população da própria coorte em cada estrato de idade e ano de

admissão, e posteriormente multiplicado esse quociente pelos trabalhadores da RAIS no mesmo estrato.^[41] Isso permitiu o cálculo de qual seria a mortalidade na população da RAIS a partir da mortalidade encontrada na coorte em cada estrato de data de admissão e faixa etária, procedimento conhecido como pós-estratificação e com metodologia semelhante à de uma padronização da coorte pelos trabalhadores da RAIS. Ao final, os óbitos estimados em cada estrato para a RAIS foram divididos pela população total RAIS. Em seguida, realizaram-se os mesmos cálculos de RMP para mortalidade geral e a mortalidade específica por causa básica, segundo capítulos da classificação internacional das doenças, 9ª e 10ª versão (CID-9 e CID-10).

Os intervalos de confiança foram calculados no nível de 95% (IC 95%). As análises foram executadas no software Excel (versão 10).

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo sob o número de protocolo 2.518.202 em 2018.

3. Resultados

Ao final do seguimento, 361 (36.5%) trabalhadores estavam vivos, 298 (30.2%) faleceram, dos quais 287 (96.3%) tinham causa de morte disponível. Um total de 329 (33.3%) sujeitos emigraram ou foram perdidos do acompanhamento. Os 988 ex-trabalhadores homens contribuíram com um total de 12,217 pessoas-ano de observação.

A maioria dos trabalhadores, 73.0%, foi exposta pela primeira vez antes de 1980 e, para 93.3% dos trabalhadores, a primeira exposição ocorreu antes dos 40 anos de idade. A duração do emprego, ou tempo de exposição, para 53.2% dos trabalhadores foi inferior a 10 anos. O grupo de ex-trabalhadores identificado como óbito no final do acompanhamento apresentou idade média ao morrer de 69,6 anos, e apresentou a maior idade média na primeira exposição (27.2 anos), maior duração média de exposição (14.2 anos) e a maior idade média na primeira consulta (58.5 anos). Em contrapartida, o grupo de ex-trabalhadores considerado perdido de acompanhamento apresentou a menor duração média de exposição (8.9 anos) e a menor idade média na primeira consulta (47.8 anos). O grupo de trabalhadores

considerado vivo apresentou a menor idade média na primeira exposição (24.9 anos) (Tabela 1).

A Tabela 2 apresenta os números observados e esperados de mortes por causas selecionadas, RMPs e os IC 95%. Nota-se um aumento de óbitos para mortalidade geral (RMP 1.1, IC 95% 0.98 a 1.23) e para neoplasias malignas (RMP 1.2, IC 95% 0.88 a 1.48).

A mortalidade por causa específica observada foi maior do que a esperada para as neoplasias malignas de órgãos respiratórios, neoplasia maligna de pleura, neoplasia maligna de laringe, neoplasia maligna de pulmão, doenças respiratórias, pneumoconiose e asbestose. Foram observados cinco óbitos por câncer de pleura, bem como sete óbitos por asbestose, enquanto na população do estado de São Paulo quase nenhum óbito por essas condições é esperado. A alta mortalidade por asbestose determinou um excesso de óbitos para a categoria de pneumoconiose e doenças respiratórias (Tabela 2).

Foi observado aumento de óbitos para neoplasia maligna de lábio, cavidade oral e faringe (RMP 1.3, IC 95% 0.37 a 3.45), neoplasia maligna de peritônio (RMP 5.0, IC 95% 0.13 a 27.78), neoplasias malignas de fígado e ductos biliares intra-hepáticos (RMP 1.2, IC 95% 0.25 a 3.60), neoplasia maligna de intestino delgado (RMP 5.7, IC 95% 0.14 a 31.78) e neoplasia maligna de cólon (RMP 1.7, IC 95% 0.56-4.06) (Tabela 2). Observa-se que não foi encontrado excesso de óbito para neoplasia maligna de órgãos digestivos (incluindo NM peritônio), neoplasia maligna de estômago, neoplasia maligna de próstata e leucemia e linfoma (Tabela 2).

A mortalidade foi maior do que o esperado para doenças genitourinárias, doenças respiratórias, doenças neurológicas, doenças cardiovasculares e doenças digestivas sendo a última fortemente representada pela cirrose, (Tabela 2). As mortes por causas mal especificadas representaram apenas 2% do total de mortes (Tabela 2).

A análise de sensibilidade produziu alguns resultados discrepantes aos da análise principal. Particularmente, para neoplasia maligna de laringe e neoplasia maligna de órgãos digestivos (incluindo peritônio), apesar dos resultados semelhantes para as demais doenças relacionadas à exposição ao asbesto como neoplasia maligna de peritônio (RMP (coorte) 5.0, IC 95% 0.13 a 27.78; RMP (RAIS) 14.4, IC 95% 5.94 a 27.58), neoplasia maligna de órgãos respiratórios (RMP 1.9, IC 95% 1.20 a 2.96; RMP 1.9, IC 95% 1.37 a 2.55), neoplasia maligna de pulmão (RMP

1.5, IC 95% 0.82 a 2.64; RMP 1.7, IC 95% 1.09 a 2.41), neoplasia maligna de pleura (RMP 69.4, IC 95% 22.55 a 162.1; RMP 73.1, IC 95% 40.47 a 128.5), doenças respiratórias (RMP 1.3, IC 95% 0.83 a 1.70; RMP 1.9, IC 95% 1.58 a 2.29), asbestose (RMP 975.5, IC 95% 396.4 a 2031; RMP 1544.1, IC 95% 952.5 a 2430) e pneumoconiose (RMP 62.8, IC 95% 27.13 a 123.8; RMP 77.1, IC 95% 47.86 a 119) (Tabela 2; Tabela Suplementar 2).

4. Discussão

Estudos sobre a relação entre a exposição ao asbesto e seus efeitos sobre a mortalidade trazem uma contribuição importante para a literatura científica do Brasil e da América Latina, onde a pesquisa relacionada à fibra tem sido pouco representada. O estudo da mortalidade em ex-trabalhadores expostos ao asbesto, durante as últimas décadas em uma indústria de cimento-amianto localizada em Osasco (São Paulo, Brasil) evidenciou um aumento de óbitos na mortalidade específica relacionado à exposição à fibra, além de um aumento na mortalidade geral e na mortalidade por todas as neoplasias malignas. O aumento na mortalidade por neoplasia maligna de pleura, peritônio, pulmão e laringe é consistente com as publicações de estudos sobre mortalidade, relacionada à exposição ao asbesto, da recente avaliação da IARC.^[2] No Brasil, houve uma predominância no consumo do asbesto crisotila, cujos desfechos de saúde em expostos são menos conhecidos, uma vez que, além de crisotila os países desenvolvidos consumiram grande quantidade de anfibólios.

O aumento de óbitos por neoplasias malignas de pleura e peritônio configura a associação entre a exposição ao asbesto e a mortalidade por essas condições, resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos de coortes de trabalhadores da indústria do cimento-amianto ^[12,42] e em outros ramos industriais ^[20]. Esses achados são compatíveis com estudo realizado no Brasil, que detectou a possibilidade de um pico de mortalidade por mesotelioma em torno dos anos de 2021 e 2026, e um excesso de óbitos por essa condição na cidade de Osasco quando comparado com todo o país.^[31]

Os resultados para neoplasia maligna de pulmão também foram semelhantes aos encontrados em outros estudos de coortes de trabalhadores da indústria do cimento-amianto ^[12,24,42,43], e são compatíveis com a hipótese apontada em estudo recente, que verificou uma tendência crescente na mortalidade por câncer de

pulmão em Osasco e uma tendência estável para o estado de São Paulo, além de um aumento no risco de morte por essa condição a partir de 1996 em Osasco e e uma redução para Sorocaba e o estado de São Paulo no mesmo período.^[44]

As análises de mortalidade são pouco sensíveis a doenças com sobrevida longa, como a neoplasia maligna de laringe^[45,46] e neoplasia maligna de próstata.^[47] Entretanto, na coorte de ex-trabalhadores foi observado aumento de óbitos por neoplasia maligna de laringe. Tal resultado é consistente com uma revisão sistemática que incluiu apenas trabalhadores do sexo masculino, e encontrou aumento na mortalidade por neoplasia maligna de laringe.^[11] Os achados do presente estudo não apontaram excesso na mortalidade por neoplasia maligna de próstata, bem como outros estudos de coorte.^[12,27,42] Em contrapartida, estudo de revisão sistemática recente constatou que a exposição intensa ao asbesto está associada a um risco aumentado de câncer de próstata, particularmente entre trabalhadores da indústria do cimento-amianto.^[21]

A coorte de ex-trabalhadores apresentou, isoladamente, um aumento na mortalidade por neoplasia maligna de peritônio, intestino delgado e cólon, em contrapartida, não foi evidenciado aumento na mortalidade por neoplasias malignas de órgãos digestivos como um todo (incluindo neoplasia maligna de peritônio) e neoplasia maligna de estômago, esses resultados são consistentes com estudo de coorte realizado na Itália.^[42] Entretanto, outros estudos encontraram aumento na mortalidade por neoplasias malignas de órgãos digestivos e neoplasia maligna de estômago em países como França,^[17] Austrália^[48] e Dinamarca.^[49]

A exposição ao asbesto levou a um excessivo aumento na mortalidade por asbestose e pneumoconiose. Um estudo que avaliou a frequência de morbidades respiratórias relacionadas ao asbesto entre os ex-trabalhadores, da mesma coorte descrita no estudo, revelou uma prevalência relativamente alta de ex-trabalhadores com asbestose e apontou associação entre essa doença não maligna e maior tempo de latência e exposição ao asbesto.^[36] Acredita-se que a alta mortalidade por asbestose, seja devida à intensa exposição à fibra, uma vez que as medidas adotadas para diminuir a exposição ao asbesto, nas indústrias de cimento-amianto do Brasil, iniciou-se apenas na década de 1980, e a maioria dos trabalhadores descritos na coorte foi contratada antes de 1979. Além disso, os contratados antes de 1979 tiveram uma possível exposição a anfibólios.^[36]

A mortalidade por doenças cardiovasculares foi superior ao esperado, assim como em outros estudos de coortes^[15] e em estudo de revisão sistemática.^[16] Além disso, a RMP para doenças digestivas ficou acima do esperado, resultado esse influenciado principalmente pela cirrose, possivelmente devido ao alto consumo de bebidas alcoólicas entre os ex-trabalhadores, já que outras patologias relacionadas ao álcool como neoplasia maligna de lábio, cavidade oral e faringe também apresentaram aumento na mortalidade, assim como em estudo de coorte realizado na Bélgica.^[50] A mortalidade geral, bem como a mortalidade por doenças respiratórias foi superior ao esperado devido ao número elevado de óbitos por doenças relacionadas à exposição ao asbesto. Apenas a mortalidade por doenças psiquiátricas ficou abaixo do esperado, o que possivelmente está relacionado ao efeito do trabalhador sadio.^[51]

Os resultados do presente estudo reforçam a evidência da associação entre a exposição ao asbesto, predominantemente a crisotila, mesotelioma e o câncer de pulmão, assim como foi demonstrado em estudo de coorte realizado recentemente na Itália, em trabalhadores expostos à crisotila.^[27] E contradiz a hipótese de que a exposição intensa ao crisotila brasileiro não apresenta risco de câncer em humanos, hipótese sustentada por Bernstein et al^[52,53], em estudos que reiteradamente minimizaram os riscos do crisotila brasileiro.

A associação com o asbesto não descarta o efeito de outros agentes cancerígenos. O excesso na mortalidade por câncer de pulmão pode ser atribuído à interação entre o tabagismo e o asbesto na causação do câncer de pulmão.^[54,55] E também, a prevalência de fumantes entre os trabalhadores da indústria do cimento-amianto (27,7%) ser maior que a da população de referência, porém os dados de tabagismo estão disponíveis apenas para a cidade de São Paulo (a principal cidade do estado) e evidenciaram uma prevalência de tabagismo em homens de 25,4% (início de 2001).^[56] Por outro lado, era esperado que a prevalência de tabagismo fosse maior na capital do estado do que no estado como um todo. Além disso, o tabagismo como causa única não explica o excesso na mortalidade por câncer de pulmão, levando em consideração o aumento na mortalidade por neoplasia maligna de pleura e doenças respiratórias, juntamente com o fato de não ter sido observado nenhum registro de óbito por neoplasia maligna de bexiga, neoplasia fortemente associada ao tabagismo, exclui o hábito de fumar como causa única para o

desenvolvimento da neoplasia maligna de pulmão, e reforça o papel do asbesto como agente causador.

Uma limitação do estudo foi a amostra por conveniência, pois, segundo Algranti et al^[36] poderia ter ocorrido um viés de seleção na amostra devido ao comparecimento de trabalhadores mais velhos e conseqüentemente com mais tempo de latência, mais anos de exposição e mais morbidade associada à exposição ao asbesto, uma vez que os trabalhadores foram convidados a participar do estudo por meio de contatos pessoais, jornais locais e boletins. Nos primeiros anos de estudo, 1995 e 1996, houve uma clara tendência de inscrever indivíduos mais velhos e mais expostos, mas essa tendência diminuiu com o tempo. Os resultados da análise de sensibilidade diferiram pouco em relação aos da análise principal para os desfechos pulmonares, sugerindo que essa é uma coorte adequada para a verificação dessas doenças. Verificou-se, entretanto, baixa reprodutibilidade dos achados para neoplasia maligna de órgãos digestivos (incluindo peritônio) e neoplasia maligna de laringe, o que poderia indicar possível associação espúria, ou seja, não causal ou viés de seleção. Para esses desfechos, sugere-se cautela na interpretação dos resultados.

O pequeno número amostral determinou intervalos de confiança amplos. Testou-se nível de 90% (IC 90%), entretanto, não foi encontrado resultado significativo, portanto optou-se por manter nível de 95% (IC 95%). A existência de uma coorte de ex-trabalhadores de uma grande indústria de cimento-amianto configura uma oportunidade única de avaliar os danos causados pelo asbesto no Brasil.

Concluindo, o presente estudo aponta os potenciais danos causados pela exposição ao asbesto em ex-trabalhadores da indústria do cimento-amianto no Brasil, e reforça a evidência de associação causal entre a exposição à fibra e o aumento da mortalidade por neoplasia maligna da pleura, peritônio, pulmão, laringe, bem como para asbestose e pneumoconiose. A vigilância desses casos é fortemente recomendada, principalmente, entre ex-trabalhadores das indústrias que manipularam o asbesto. Portanto, esse estudo é de relevância especial para o Brasil e para países de média renda que utilizaram o asbesto, pois a existência de resultados compatíveis com os achados em países desenvolvidos é importante para reforçar regulamentações que protejam a população da exposição a esse cancerígeno.

5. Referências

1. Furuya S, Chimed-Ochir O, Takahashi K, et al. Global Asbestos Disaster. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:1000. doi:10.3390/ijerph15051000
2. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer (IARC). Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. 2012. <https://monographs.iarc.fr/iarc-monographs-on-the-evaluation-of-carcinogenic-risks-to-humans-19>. (accessed 18 June 2019).
3. Cooke WE. Fibrosis of the lungs due to the inhalation of asbestos dust. *British Medical Journal* 1924;11:1024-1025. doi: 10.1136/bmj.2.3317.147
4. Lynch KM, Smith WA. Pulmonary Asbestosis III: Carcinoma of Lung in Asbestos-Silicosis. *Cancer Research* 1935;24:56-51. doi: 10.1158/ajc.1935.56
5. Doll R. Mortality From Lung Cancer in Asbestos Workers. *Br J Ind Med* 1955; 12:81-86. doi: 10.1136/oem.12.2.81
6. Nielsen LS, Baelum J, Rasmussen J, et al. Occupational asbestos exposure and lung cancer—A systematic review of the literature. *Arch Environ Occup Health* 2014;69:191–206. doi: 10.1080/19338244.2013.863752.
7. Olsson AC, Vermeulen R, Schüz J, et al. Exposure–Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case–Control Studies. *Epidemiology* 2017;28:288-299. doi: 10.1097/EDE.0000000000000604
8. Xu R, Barg FK, Emmett EA, et al. Association between mesothelioma and non-occupational asbestos exposure: systematic review and meta-analysis. *Environ Health* 2018;17:90. doi: 10.1186 / s12940-018-0431-9
9. Boffetta P, Donato F, Pira E, et al. Risk of mesothelioma after cessation of asbestos exposure: a systematic review and meta-regression. *Int Arch Occup Environ Health* 2019;92:949-957. doi: 10.1007/s00420-019-01433-4
10. O’Connell AP, Schubart J, Yesul BSK, et al. Association Between Laryngeal Cancer and Asbestos Exposure. *Journal of the American Medical Association* 2017; 143:409-416. doi:10.1001/jamaoto.2016.3421
11. Peng WJ, Mi J, Jiang YH. Asbestos exposure and laryngeal cancer mortality. *Laryngoscope* 2016;126:1169–74. doi: 10.1002/lary.25693
12. Luberto F, Ferrante D, Silvestri S, et al. Cumulative asbestos exposure and mortality from asbestos related diseases in a pooled analysis of 21 asbestos cement cohorts in Italy. *Environmental Health* 2019;18:71. doi:10.1186/s12940-019-0510-6.

13. Hein MJ, Stayner LT, Lehman E, et al. Follow-up study of chrysotile textile workers: cohort mortality and exposure-response. *Occup Environ Med* 2007; 64:616–625. doi: 10.1136/oem.2006.031005
14. Frost G, Harding AH, Darnton A, et al. Occupational exposure to asbestos and mortality among asbestos removal workers: a Poisson regression analysis. *Br J Cancer* 2008;99:822–829. doi: 10.1038/sj.bjc.6604564
15. Harding AH, Darnton A, Osman J. Cardiovascular disease mortality among British asbestos workers (1971-2005). *Occup Environ Med* 2012;69:417-21. doi: 10.1136/oemed-2011-100313.
16. Rong Y, Luo X, Zhang Z, et al. Occupational exposure to asbestos and cardiovascular related diseases: A meta-analysis. *Preventive Medicine Reports* 2015;2:920–926. doi: 10.1016/j.pmedr.2015.10.005
17. Boulanger M, Morlais F, Bouvier V, et al. Digestive cancers and occupational asbestos exposure: incidence study in a cohort of asbestos plant workers. *Occup Environ Med* 2015;72:792-7. doi: 10.1136/oemed-2015-102871
18. Offermans NS, Vermeulen R, Burdorf A, et al. Occupational asbestos exposure and risk of eso-phageal, gastric and colorectal cancer in the prospective Netherlands Cohort Study. *Int J Cancer* 2014;15;135:1970-7. doi: 10.1002/ijc.28817.
19. Wang X, Yano E, Lin S, et al. Cancer mortality in Chinese chrysotile asbestos miners: exposure-response relationships. *PLoS One* 2013;21;8:e71899. doi: 10.1371/journal.pone.0071899.
20. Ferrante D, Chellini E, Merler E, et al. Italian pool of asbestos workers cohorts: mortality trends of asbestos-related neoplasms after long time since first exposure. *Occup Environ Med* 2017;74:887-898. doi: 10.1136/oemed-2016-104100.
21. Peng R, Fang F, Chen Z, et al. Does exposure to asbestos cause prostate cancer? A systematic literature review and meta-analysis, *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14108. doi: 10.1097/MD.00000000000014108.
22. Koskinen K, Pukkala E, Reijula K, et al. Incidence of cancer among the participants of the Finnish Asbestos Screening Campaign. *Scand J Work Environ Health* 2003;29:64-70. doi: 10.5271/sjweh.706.
23. Korda RJ, Clements MS, Armstrong BK, et al. Risk of cancer associated with residential exposure to asbestos insulation: a whole-population cohort study. *Lancet Public Health* 2017;2:e522-e528. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30192-5.

24. Menegozzo S, Comba P, Ferrante D, et al. Mortality study in an asbestos cement factory in Naples, Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47:296-304, 2011. doi: 10.4415/ANN_11_03_10
25. Harding AH, Darnton A, Wegerdt J, et al. Mortality among British asbestos workers undergoing regular medical examinations (1971-2005). *Occup Environ Med* 2009;66:487– 495. doi: 10.1136/oem.2008.043414.
26. Harding AH, Darnton AJ. Asbestosis and Mesothelioma Among British Asbestos Workers (1971–2005). *Am J Ind Med* 2010;53:1070–1080. doi: 10.1002/ajim.20844
27. Pira E, Romano C, Donato F, et al. Mortality from cancer and other causes among Italian chrysotile asbestos miners. *Occup Environ Med* 2017;74:558-563. doi: 10.1136/oemed-2016-103673.
28. McDonald JC, McDonald AD. Crisótulo, tremolite e carcinogenicidade. *The Annals of Occupational Hygiene* 1997;41: 699–705. doi: 10.1093/annhyg/41.6.699
29. Stayner LT, Dankovic DA, Lemen RA. Occupational Exposure to Chrysotile Asbestos and Cancer Risk: A Review of the Amphibole Hypothesis. *American Journal of Public Health* 1996;86:179-186. doi: 10.2105/AJPH.86.2.179
30. Lenters V, Vermeulen R, Dogger S, et al. A meta-analysis of asbestos and lung cancer: is better quality exposure assessment associated with steeper slopes of the exposure-response relationships?. *Environ Health Perspect* 2011;119:1547-55. doi: 10.1289/ehp.1002879.
31. Algranti E, Saito CA, Carneiro APS, et al. The next mesothelioma wave: Mortality trends and forecast to 2030 in Brazil. *Cancer Epidemiol* 2015;39:687–692. doi: 10.3390/ijerph16142548
32. Frank AL, Joshi TK. The Global Spread of Asbestos. *Ann Glob Health* 2014; 80:257-62. doi: 10.1016 / j.aogh.2014.09.016.
33. Pasetto R, Terracini B, Marsili D, et al. Occupational burden of asbestos-related cancer in Argentina, Brazil, Colombia, and Mexico. *Ann Glob Health* 2014; 80:263-8 . doi: 10.1016 / j.aogh.2014.09.003
34. International Ban Asbestos Secretariat. 2015. http://ibasecretariat.org/graphics_page.php (accessed 30 October 2019).
35. Mendes, R. Asbesto (amianto) e doença: revisão do conhecimento científico e fundamentação para uma urgente mudança da atual política brasileira sobre a questão. *Cadernos de Saúde Pública* 2001;17:7-29. doi: 10.1590/S0102-311X2001000100002

36. Algranti E, Mendonça EMC, de Capitani EM, et al. Non-Malignant Asbestos-Related Diseases In Brazilian Asbestos-Cement Workers. *Am J Ind Med* 2001; 40:240-254. doi: 10.1002/ajim.1095
37. Algranti E, Mendonça EMC, de Capitani EM, et al. Asbestos-related pleural thickening is independently associated with lower levels of lung function and with shortness of breath. *Inhal Toxicol* 2000;3:251-260. doi: 10.1080/08958378.2000.11463220
38. Algranti E, Mendonça EMC, Hnizdo E, et al. Longitudinal decline in lung function in former asbestos exposed workers. *Occup Environ Med* 2013;70:15–21, 2013. doi: 10.1136/oemed-2012-100715
39. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II—The design and analysis of cohort studies. Lyon: IARC Sci Publ 1987:1–406.
40. Ministério da Saúde (BR). Datasus. Estatísticas Vitais. Brasília (DF). 2019. <http://datasus.saude.gov.br/>. (accessed 18 September 2019).
41. Little RJA. Post-Stratification: A Modeler's Perspective. *Journal of the American Statistical Association* 1993;8:1001-1012.
42. Oddone E, Ferrante D, Tunesi S, et al. Mortality in asbestos cement workers in Pavia, Italy: A cohort study. *Am J Ind Med* 2017;60:852–866. doi: 10.1002/ajim.22750.
43. Magnani C, Ferrante D, Barone-Adesi F, et al. Cancer risk after cessation of asbestos exposure: a cohort study of Italian asbestos cement workers. *Occup Environ Med* 2008;65:164-70. doi: 10.1136/oem.2007.032847
44. Fernandes GA, Algranti E, Conceição GMS, et al. Lung Cancer Mortality Trends in a Brazilian City with a Long History of Asbestos Consumption. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:2548. doi:10.3390/ijerph16142548.
45. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 populationbased study. *Eur J Cancer* 2015;51:2130–43. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.043
46. Giraldi L, Leoncini E, Pastorino R, et al. Alcohol and cigarette consumption predict mortality in patients with head and neck cancer: a pooled analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *Ann Oncol* 2017;28:2843-2851. doi: 10.1093/annonc/mdx486.
47. Steele CB, Li J, Huang B, et al. Prostate cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer* 2017;24:5160-5177. doi: 10.1002/cncr.31026.

48. Musk AW, de Klerk NH, Reid A, et al. Mortality of former crocidolite (blue asbestos) miners and millers at Wittenoom. *Occup Environ Med* 2008;65:541-3. doi: 10.1136/oem.2007.034280
49. Raffn E, Lynge E, Juel K, et al. Incidence of cancer and mortality among employees in the asbestos cement industry in Denmark. *Br J Ind Med* 1989; 46:90-6. doi: 10.1136/oem.46.2.90
50. Van den Borre L, Deboosere P. Enduring health effects of asbestos use in Belgian industries: a record-linked cohort study of cause-specific mortality (2001–2009). *BMJ Open* 2015;5:e007384. doi:10.1136/bmjopen-2014-007384.
51. Checkoway H, Pearce NE, Crawford-Brown, DJ. *Research Methods in Occupational Epidemiology*. Nova York: Oxford University Press 1989:78–79.
52. Bernstein DM, Rogers R, Smith P. The biopersistence of brazilian chrysotile asbestos following inhalation. *Inhal Toxicol* 2004;16:745-61. doi: 10.1080/08958370490490176
53. Bernstein DM, Rogers R, Smith P, et al. The toxicological response of Brazilian chrysotile asbestos: a multidose subchronic 90-day inhalation toxicology study with 92-day recovery to assess cellular and pathological response. *Inhal Toxicol* 2006;18:313-32. doi: 10.1080/08958370500515871
54. Vainio H, Boffetta P. Mechanisms of the combined effect of asbestos and smoking in the etiology of lung cancer. *Scandinavian Journal of Work Environment & Health* 1994;20:235-242.
55. Markowitz SB, Levin SM, Miller A, et al. Asbestos, Asbestosis, Smoking, and Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188: 90-96.
56. Marcopito LF, Rodrigues SSF, Pacheco MA, et al. Prevalência de alguns fatores de risco para doenças crônicas na cidade de São Paulo. *Rev Saude Publica* 2005;39:738–745.

Tabela 1 - Estudo de coorte de ex-trabalhadores da indústria de cimento-amianto no Brasil.

| | Vivo | | Óbito | | Perda de acompanhamento | | Total | |
|---|-------------|------|------------|------|-------------------------|------|------------|------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Ano da primeira exposição | | | | | | | | |
| 1940-1949 | 8 | 2.2 | 23 | 7.7 | 1 | 0.3 | 32 | 3.2 |
| 1950-1959 | 22 | 6.1 | 60 | 20.1 | 10 | 3.0 | 92 | 9.3 |
| 1960-1969 | 93 | 25.8 | 114 | 38.3 | 52 | 15.8 | 259 | 26.2 |
| 1970-1979 | 135 | 37.4 | 66 | 22.2 | 137 | 41.6 | 338 | 34.2 |
| 1980-1989 | 96 | 26.6 | 33 | 11.1 | 120 | 36.5 | 249 | 25.2 |
| 1990-1994 | 7 | 1.9 | 2 | 0.7 | 9 | 2.7 | 18 | 1.8 |
| Total | 361 | 100 | 298 | 100 | 329 | 100 | 988 | 100 |
| Idade na primeira exposição (anos) | | | | | | | | |
| Média (DP ^a) | 24.,9 (7.9) | | 27.2 (8.9) | | 26.3 (7.4) | | 26.1 (8.1) | |
| <20 | 103 | 28.5 | 62 | 20.8 | 53 | 16.1 | 218 | 22.1 |
| 20-29 | 160 | 44.3 | 130 | 43.6 | 182 | 55.3 | 472 | 47.8 |
| 30-39 | 81 | 22.4 | 74 | 24.8 | 76 | 23.1 | 231 | 23.4 |
| 40-49 | 15 | 4.2 | 28 | 9.4 | 17 | 5.2 | 60 | 6.1 |
| 50-59 | 2 | 0.6 | 4 | 1.3 | 1 | 0.3 | 7 | 0.7 |
| Total | 361 | 100 | 298 | 100 | 329 | 100 | 988 | 100 |
| Duração da exposição (anos) | | | | | | | | |
| Média (DP ^a) | 11.4 (9.0) | | 14.2 (9.7) | | 8.9 (7.1) | | 11.4 (8.9) | |
| 0-4 | 102 | 28.3 | 57 | 19.1 | 110 | 33.4 | 269 | 27.2 |
| 5-9 | 83 | 23.0 | 69 | 23.2 | 105 | 31.9 | 257 | 26.0 |
| 10-19 | 107 | 29.6 | 81 | 27.2 | 82 | 24.9 | 270 | 27.3 |
| 20-29 | 46 | 12.7 | 65 | 21.8 | 28 | 8.5 | 139 | 14.1 |
| 30+ | 23 | 6.4 | 26 | 8.7 | 4 | 1.2 | 53 | 5.4 |
| Total | 361 | 100 | 298 | 100 | 329 | 100 | 988 | 100 |

Continua

Tabela 1 (Continuação) - Estudo de coorte de ex-trabalhadores da indústria de cimento-amianto no Brasil.

| | Vivo | | Óbito | | Perda de acompanhamento | | Total | |
|--|-------------|------------|--------------|------------|--------------------------------|------------|--------------|------------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Idade na primeira consulta (anos) | | | | | | | | |
| Média (DP ^a) | 50.5 (9.6) | | 58.5 (9.9) | | 47.8 (9.6) | | 52.0 (10.6) | |
| 20-29 | 2 | 0.6 | - | - | 4 | 1.2 | 6 | 0.6 |
| 30-39 | 44 | 12.2 | 12 | 4.0 | 64 | 19.5 | 120 | 12.2 |
| 40-49 | 124 | 34.4 | 39 | 13.1 | 128 | 38.9 | 291 | 29.5 |
| 50-59 | 128 | 35.5 | 104 | 34.9 | 93 | 28.3 | 325 | 32.9 |
| 60-69 | 51 | 14.1 | 105 | 35.2 | 33 | 10.0 | 189 | 19.1 |
| 70 a 79 | 12 | 3.3 | 35 | 11.7 | 7 | 2.1 | 54 | 5.5 |
| 80 a 89 | - | - | 3 | 1.0 | - | - | 3 | 0.3 |
| Total | 361 | 100 | 298 | 100 | 329 | 100 | 988 | 100 |

^aDP: Desvio padrão

Tabela 2- Estudo de coorte de ex-trabalhadores da indústria de cimento-amianto no Brasil. Causas específicas de mortalidade.

| Causa de óbito | Óbitos observados | Óbitos Esperados | RMP ^a | IC95% ^b | p ^c |
|--|-------------------|------------------|------------------|--------------------|-----------------|
| Todas as Causas | 298.0 | 271.3 | 1.1 | 0.98-1.23 | 0.10 |
| Neoplasia Maligna (NM) | 61.0 | 52.9 | 1.2 | 0.88-1.48 | 0.30 |
| NM lábio, cavidade oral e faringe | 4.0 | 3.0 | 1.3 | 0.37-3.45 | 0.69 |
| NM órgãos digestivos (incl. NM peritônio) | 18.0 | 19.7 | 0.9 | 0.54-1.45 | 0.82 |
| NM estômago | 4.0 | 5.7 | 0.7 | 0.19-1.79 | 0.65 |
| NM intestino delgado | 1.0 | 0.2 | 5.7 | 0.14-31.78 | 0.32 |
| NM cólon | 5.0 | 2.9 | 1.7 | 0.56-4.06 | 0.33 |
| NM de fígado e ductos biliares intra-hepáticos | 3.0 | 2.4 | 1.2 | 0.25-3.60 | 0.88 |
| NM peritônio | 1.0 | 0.2 | 5.0 | 0.13-27.78 | 0.36 |
| NM órgãos respiratórios | 21.0 | 10.9 | 1.9 | 1.20-2.96 | 0.01 |
| NM laringe | 3.0 | 2.1 | 1.4 | 0.30-4.20 | 0.70 |
| NM pulmão | 13.0 | 8.4 | 1.5 | 0.82-2.64 | 0.17 |
| NM pleura | 5.0 | 0.1 | 69.4 | 22.55-162.1 | <0.01 |
| NM próstata | 5.0 | 6.4 | 0.8 | 0.25-1.81 | 0.76 |
| Leucemia e linfoma | 3.0 | 3.1 | 1.0 | 0.20-2.83 | 0.75 |
| MN sítio não especificado | 2.0 | 1.9 | 1.0 | 0.12-3.72 | 1 |
| Doenças psiquiátricas | 1.0 | 2.2 | 0.5 | 0.01-2.55 | 0.71 |
| Doenças neurológicas | 7.0 | 4.7 | 1.5 | 0.61-3.10 | 0.38 |
| Doenças cardiovasculares | 101.0 | 94.9 | 1.1 | 0.87-1.29 | 0.56 |
| Doenças respiratórias | 46.0 | 36.2 | 1.3 | 0.83-1.70 | 0.13 |
| Doenças digestivas | 24.0 | 17.3 | 1.4 | 0.89-2.06 | 0.15 |
| Cirrose | 8.0 | 5.0 | 1.6 | 0.70-3.19 | 0.26 |
| Doenças geniturinárias | 9.0 | 6.3 | 1.4 | 0.65-2.70 | 0.37 |
| Asbestose | 7.0 | 0.0 | 975.7 | 396.4-2031 | <0.01 |
| Pneumoconioses | 8.0 | 0.1 | 62.8 | 27.13-123.8 | <0.01 |
| Causas mal especificadas | 6.0 | 17.6 | 0.3 | 0.13-0.75 | <0.01 |

^aRMP: Razão de mortalidade padronizada

^bIC95%: Intervalo de Confiança de 95%

^cp: p-valor teste exato de Fisher

Tabela Suplementar 1 – Causas de mortes e códigos correspondentes da CID

| Causa de óbito | IX | X |
|--|-----------|------------------------------|
| Todas as Causas | 0001-9999 | A00-T98 |
| Neoplasia Maligna (NM) | 1400-2089 | C00-C97 |
| NM lábio, cavidade oral e faringe | 1400-1499 | C00-C14 |
| NM órgãos digestivos (incluindo NM peritônio) | 1500-1599 | C15-C26,C45.1,C48 |
| NM estômago | 1510-1519 | C16 |
| NM intestino delgado | 1520-1529 | C17 |
| NM cólon | 1530-1539 | C18 |
| NM de fígado e ductos biliares intra-hepáticos | 1550-1552 | C22 |
| NM peritônio | 1580-1589 | C48,C45.1 |
| NM órgãos respiratórios | 1600-1659 | C30-C39, C45.0, C45.2, C45.9 |
| NM laringe | 1610-1619 | C32 |
| NM pulmão | 1620-1629 | C33-C34 |
| NM pleura | 1630-1639 | C38.4, C45.0, C45.9 |
| NM próstata | 1850-1859 | C61 |
| Leucemia e linfoma | 2000-2089 | C81-C96 |
| MN sítio não especificado | 1990-1999 | C80 |
| Doenças psiquiátricas | 2900-3199 | F00-F99 |
| Doenças neurológicas | 3200-3599 | G00-G99 |
| Doenças cardiovasculares | 3900-4599 | I00-I26,I28-I99 |
| Doenças respiratórias | 4600-5199 | J00-J99 |
| Doenças digestivas | 5200-5799 | K000-K939 |
| Cirrose | 5710-5719 | K700-739, K760-769 |
| Doenças geniturinárias | 5800-6299 | N00-N99 |
| Asbestose | 5010-5019 | J61 |
| Pneumoconioses | 5000-5059 | J60- J65 |
| Causas mal especificadas | 7800-7999 | R00-R99 |

Tabela Suplementar 2- Estudo de coorte de ex-trabalhadores da indústria de cimento-amianto no Brasil. Causas específicas de mortalidade, análise refere-se à estimativa de mortalidade a partir de uma população de 4,111 ex-trabalhadores.

| Causa de óbito | Óbitos observados | Óbitos Esperados | RMP^a | IC95%^b | p^c |
|--|--------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|
| Todas as Causas | 805.8 | 667.5 | 1.2 | 1.13-1.29 | <0.01 |
| Neoplasia Maligna (NM) | 163.4 | 105.0 | 1.6 | 1.33-1.80 | <0.01 |
| NM lábio, cavidade oral e faringe | 18.6 | 8.7 | 2.1 | 1.31-3.26 | <0.01 |
| NM órgãos digestivos (incl. NM peritônio) | 63.8 | 39.9 | 1.6 | 1.23-2.02 | <0.01 |
| NM estômago | 14.5 | 11.0 | 1.3 | 0.76-2.14 | 0.29 |
| NM intestino delgado | 4.6 | 0.4 | 12.3 | 4.39-27.68 | <0.01 |
| NM cólon | 22.5 | 5.3 | 4.2 | 1.73-6.24 | <0.01 |
| NM de fígado e ductos biliares intra-hepáticos | 4.1 | 5.0 | 0.8 | 0.32-2.03 | 0.66 |
| NM peritônio | 6.8 | 0.5 | 14.4 | 5.94-27.58 | <0.01 |
| NM órgãos respiratórios | 39.8 | 20.9 | 1.9 | 1.37-2.55 | <0.01 |
| NM laringe | 3.8 | 5.3 | 0.7 | 0.21-1.66 | 0.83 |
| NM pulmão | 24.8 | 14.8 | 1.7 | 1.09-2.41 | <0.01 |
| NM pleura | 11.2 | 0.2 | 73.1 | 40.47-128.5 | <0.01 |
| NM próstata | 14.0 | 6.4 | 2.2 | 1.19-3.47 | <0.01 |
| Leucemia e linfoma | 6.2 | 7.4 | 0.8 | 0.38-1.76 | 0.66 |
| MN sítio não especificado | 2.2 | 4.0 | 0.6 | 0.16-1.82 | 0.38 |
| Doenças psiquiátricas | 1.1 | 10.1 | 0.1 | 0.02-0.55 | 0.01 |
| Doenças neurológicas | 9.0 | 9.5 | 0.9 | 0.50-1.80 | 0.86 |
| Doenças cardiovasculares | 285.9 | 182.2 | 1.6 | 1.39-1.76 | <0.01 |
| Doenças respiratórias | 112.4 | 58.7 | 1.9 | 1.58-2.29 | <0.01 |
| Doenças digestivas | 75.8 | 59.7 | 1.3 | 1.00-1.58 | <0.01 |
| Cirrose | 30.7 | 25.0 | 1.2 | 0.84-1.71 | 0.26 |
| Doenças geniturinárias | 23.5 | 9.8 | 2.4 | 1.56-3.50 | <0.01 |
| Asbestose | 17.3 | 0.0 | 1544.1 | 952.5-2430 | <0.01 |
| Pneumoconioses | 18.4 | 0.2 | 77.1 | 47.86-119 | <0.01 |
| Causas mal especificadas | 15.9 | 45.1 | 0.4 | 0.20-0.55 | <0.01 |

^aRMP: Razão de mortalidade padronizada

^bIC95%: Intervalo de Confiança de 95%

^cp: p-valor teste exato de Fisher

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo dessa tese foi explorar a desigualdade socioeconômica nas tendências de mortalidade por câncer de pulmão no Brasil e estudar a mortalidade geral e específica por causa de morte, com ênfase em câncer de pulmão, em populações expostas ao asbesto no Brasil em estudos ecológicos e de coorte. Para tal, foram utilizados dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade e dados de uma coorte de ex-trabalhadores de expostos ao asbesto, concedidos pela Fundacentro-SP. O resultado das análises subsidia ações em saúde pública, políticas de cessação e prevenção do tabagismo, vigilância em câncer e doenças relacionadas à exposição ao asbesto.

No Manuscrito 1, foi investigada a relação entre o IDH e as taxas e tendências de mortalidade por câncer de pulmão em todas as Unidades da Federação do Brasil. Para ambos os sexos, a correlação entre as taxas de mortalidade por câncer de pulmão e IDH reduziu quando comparadas as taxas para os primeiros e os últimos anos da série histórica. Em contrapartida, a correlação entre as tendências das taxas de mortalidade por câncer de pulmão e IDH foi negativa, indicando maiores reduções (ou menores acréscimos) entre as Unidades Federativas com maior IDH, e maiores tendências de aumento naquelas com menor IDH. Os achados apontam uma relevante desigualdade nas tendências de mortalidade por câncer de pulmão no Brasil, demonstrando a necessidade de esforços no controle do câncer de pulmão nas regiões com menor desenvolvimento humano.

No Manuscrito 2 foi realizada uma comparação das taxas e tendências de mortalidade por câncer de pulmão no estado de São Paulo e nas cidades de Osasco e Sorocaba. Entre os achados, foi verificada uma tendência crescente na mortalidade por câncer de pulmão em Osasco, e uma tendência estável e de declínio para o estado de São Paulo e Sorocaba. O modelo idade-período-coorte mostrou um aumento no risco de morte por câncer de pulmão a partir de 1996 em Osasco e uma redução para Sorocaba e o estado de São Paulo no mesmo período. Esses achados sugerem que a exposição ao asbesto, ocupacional e ambiental, sofrida pela população de Osasco, que abrigou uma grande indústria de cimento-amianto ao longo de vários anos no século passado, pode ter contribuído para o aumento da mortalidade por câncer de pulmão nesta cidade.

N o Manuscrito 3, foi investigada a mortalidade geral e específica por causa de morte em uma coorte de ex-trabalhadores de uma grande indústria de cimento-amianto que operou em Osasco-SP. Os resultados evidenciam aumento na mortalidade por câncer de pulmão, pleura, peritônio, laringe, bem como para asbestose e pneumoconiose e são consistentes com estudos de mortalidade em trabalhadores expostos ao amianto realizados em diferentes países. Apontam-se os potenciais danos causados pela exposição ao asbesto em ex-trabalhadores da indústria do cimento-amianto no Brasil.

Concluindo, foi identificada relevante desigualdade nas taxas e tendências de mortalidade por câncer de pulmão no Brasil. Verificou-se uma tendência crescente na mortalidade por câncer de pulmão em Osasco, assim como um aumento no risco de morte por essa condição a partir de 1996, possivelmente devido à exposição ao asbesto. Na coorte de ex-trabalhadores da indústria do cimento-amianto, foi identificado aumento da mortalidade por câncer de pulmão, pleura, peritônio, laringe, bem como para asbestose e pneumoconiose. Os achados do presente estudo apontam para a necessidade de fortalecimento das políticas de cessação e prevenção de tabagismos nas Unidades da Federação com baixo IDH, monitoramento especial em relação à incidência e mortalidade por câncer de pulmão em áreas com maior exposição ao asbesto e vigilância especial de doenças relacionadas à fibra em populações expostas a esse cancerígeno. Sobretudo, esse estudo apresenta para as autoridades brasileiras os danos causados pelo asbesto no país, e reforça a importância de banir a fibra do Brasil, e de outros países que ainda não o fizeram, e também da necessidade de fortalecer outras regulamentações que protejam a população da exposição a esse cancerígeno.

6. CONCLUSÕES

1. Foi encontrada uma possível redução na desigualdade relativa às taxas de mortalidade por câncer de pulmão no Brasil. Entretanto, notou-se que isso ocorreu, parcialmente, pelo aumento nas taxas das Unidades Federativas com menor desenvolvimento humano.
2. As tendências das taxas de mortalidade por câncer de pulmão no Brasil apresentam diferenças segundo Unidade da Federação. Esses achados possivelmente evidenciam uma melhora na notificação dos óbitos por câncer de pulmão entre as Unidades Federativas com menor IDH, e que o impacto das políticas para a cessação e prevenção do tabagismo foi potencializado entre as Unidades Federativas com IDH mais elevado, demandando ainda intervenções focadas nas Unidades Federativas com menor IDH.
3. O município de Osasco apresentou uma tendência crescente na mortalidade por câncer de pulmão e aumento no risco de morte por essa condição a partir de 1996. Tais resultados requerem um monitoramento especial em relação à incidência e mortalidade por câncer de pulmão em áreas com maior exposição ao asbesto.
4. Os ex-trabalhadores da indústria do cimento-amianto apresentaram aumento na mortalidade por neoplasia maligna da pleura, peritônio, pulmão, laringe, bem como para asbestose e pneumoconiose. A vigilância desses casos é fortemente recomendada, principalmente, entre ex-trabalhadores das indústrias que manipularam o asbesto.
5. Esse estudo é de relevância especial para o Brasil, pois a existência de resultados locais sobre a exposição ao asbesto é importante para reforçar o seu banimento e outras regulamentações que protejam a população da exposição a esse cancerígeno.
6. O presente estudo é de importância para os países que ainda não proibiram o uso da fibra, e também para o debate e a melhoria da condição de saúde dos trabalhadores.

7. REFERÊNCIAS

ACHESON, E.D.; GARDNER, M.J.; WINTER, P.D.; BENNETT, C. Cancer in a factory using amosite asbestos. **International Journal of Epidemiology**, Londres, v.13 n.1, p. 3-10, mar. 1984. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ije/article-abstract/13/1/3/636330?redirectedFrom=fulltext>>. Acesso em: 14 abr. 2017.

ALGRANTI, E. Asbestos: current issues related to cancer and to uses in developing countries. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.14, n.3, p.173-176, 1998. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1998000700017>. Acesso em: 14 abr. 2017.

ALGRANTI, E.; MENDONÇA, E.M.C.; DECAPITANI, E.M.; FREITAS, J.B.P.; SILVA, H.C.; BUSSACOS, M.A. Asbestos-related pleural thickening is independently associated with lower levels of lung function and with shortness of breath. **Inhalation Toxicology**, New York, v.3, p.251-260, 2000. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08958378.2000.11463220>>. Acesso em: 15 abr. 2017.

ALGRANTI, E.; MENDONÇA, E.M.C.; DECAPITANI, E.M.; FREITAS, J.B.P.; SILVA, H.C.; BUSSACOS, M.A. Non-Malignant Asbestos-Related Diseases In Brazilian Asbestos-Cement Workers. **American Journal of Industrial Medicine**, New York, v.40, p. 240-254, set. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598970>>. Acesso em: 17 abr. 2017.

ALGRANTI, E.; MENDONÇA, E.M.C.; HNIZDO, E.; CAPITANI, E.M.; FREITAS, J.B.P.; RAILE, V.; BUSSACOS, M.A. Longitudinal decline in lung function in former asbestos exposed workers. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, Baltimore, v.70, p.15–21, 2013. Disponível em: <<https://oem.bmj.com/content/oemed/70/1/15.full.pdf>>. Acesso em: 17 abr. 2017.

ALGRANTI, E.; SAITO, C.A.; CARNEIRO, A.P.S.; MOREIRA, B.; MENDONÇA, E.M.C.; BUSSACOS, M.A. The next mesothelioma wave: Mortality trends and forecast to 2030 in Brazil. **Cancer Epidemiology**, Amsterdam, v.39, p. 687–692, out. 2015. Disponível em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187778211500171X?via%3Dihub>>. Acesso em: 20 abr. 2017.

ALLEMAN, J.E.; MOSSMAN, B.T. Asbestos revisited. **Scientific American**, v. 277, n. 1, p. 70–75, jul. 1997. Disponível em:<<https://pdfs.semanticscholar.org/e8ac/1d03012bccfc4956bdadb9338bc37b3191f4.pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2017.

ALMEIDA, L.; SZKLO, A.; SAMPAIO, M.; SOUZA, M.; MARTINS, L.F.; SZKLO, M., et al. Global Adult Tobacco Survey Data as a tool to monitor the WHO Framework Convention on Tobacco Control (WHO FCTC) implementation: the Brazilian case.

International Journal of Environmental Research and Public Health, Suíça, v. 9, n. 7, p. 2520-36, jul. 2012. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/1660-4601/9/7/2520>>. Acesso em: 11 abr. 2019.

ALONSO, R.; PINEROS, M.; LAVERSANNE, M., MUSETTI, C.; GARAU, M.; BARRIOS, E.; et al. Lung cancer incidence trends in Uruguay 1990–2014: an age-period-cohort analysis. **Cancer Epidemiology**, Amsterdam, v.55, p.17-22, ago. 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877782118301401?via%3Dihub>>. Acesso em: 30 jul. 2019.

ANTUNES, J.L.F.; WALDMAN, E.A. Trends and spatial distribution of deaths of children aged 12-60 months in São Paulo. **Bull World Health Organization**, Geneva, v. 80, n.5, p.391-8, 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2567796/>>. Acesso em: 28 jul. 2019.

ANTUNES, J.F.L.; BORRELL, C.; RODRÍGUEZ-SANZ, M.; PÉREZ, G.; BIAZEVIC, M.G.H.; WÜNSCH-FILHO, V. Sex and socioeconomic inequalities of lung cancer mortality in Barcelona, Spain and São Paulo, Brazil. **European Journal of Cancer Prevention**, Oxford, v. 17, n.5, p. 399-405, out. 2008. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/crossref?an=00008469-200810000-00004>>. Acesso em: 30 jul. 2019.

ARMITAGE, P.; BERRY, G.; MATTHEWS, J.N.S. **Statistical Methods in Medical Research**, 4th ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing; 2002. pp195–197. ISBN: 978-0-632-05257-8.

BANG, K.M.; MAZUREK, J.M.; SYAMLAL, G.; WOOD, J.M. Asbestosis Mortality Surveillance in the United States, 1970–2004. **International Journal of Occupational and Environmental Health**, Philadelphia, v.14, n.3, p.161-169, jul. 2013. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/oeh.2008.14.3.161>>. Acesso em: 20 abr. 2017.

BERTOLOTI, M.; FERRANTE, D.; MIRABELLI, D.; BOTTA, M.; NONNATO, M.; TODESCO, A.; TERRACINI, B.; MAGNANI, C. Mortality in the cohort of the asbestos cement workers in the Eternit plant in Casale Monferrato (Italy). **Epidemiologia & Prevenzione**, Milano, v.32, n.4-5, p.218-228, jul.-out. 2008. Disponível em: <http://www.epidemiologiaeprevenzione.it/materiali/ARCHIVIO_PDF/2008/E&P4-5/E&P4-5_218_art3.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2017.

BOFFETTA, P.; DONATO, F.; PIRA, E.; LUU, H.N.; LA VECCHIA, C. Risk of mesothelioma after cessation of asbestos exposure: a systematic review and meta-regression. *International archives of occupational and environmental health*, Berlim,

v.92, n.7, p.949-957, out.2019. Disponível em:<
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30993422>>. Acesso em: 18 nov. 2019.

BOTTA, M.; MAGNANI, C.; TERRACINI, B.; BERTOLONE, G.P.; CASTAGNETO, B.; COCITO, V.; DEGIOVANNI, D.; PAGLIERI, P. Mortality from respiratory and digestive cancers among asbestos cement workers in Italy. **Cancer Detection and Prevention**, New York, v.15, n.6, p. 445–447, 1991. Disponível em:<
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1782632>>. Acesso em: 22 abr. 2017.

BOULANGER, M.; MORLAIS, F.; BOUVIER, V.; GALATEAU-SALLE, F.; GUITTET, L.; MARQUIGNON, M.F.; PARIS, C.; RAFFAELLI, C.; LAUNOY, G.; CLIN, B. Digestive cancers and occupational asbestos exposure: incidence study in a cohort of asbestos plant workers. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v. 72, n.11, p.792-7, 2015. Disponível em:< <https://oem.bmj.com/content/72/11/792>>. Acesso em: 18 nov. 2019.

BRAY, F.I.; WEIDERPASS, E. Lung cancer mortality trends in 36 European countries: secular trends and birth cohort patterns by sex and region 1970-2007. **International Journal of Cancer**, New York, v.126, p.1454-66, 2010. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.24855>>. Acesso em: 11 abr. 2019.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R.L.; TORRE, L.A.; JEMAL, A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal of Clinicians**, New York, v. 68, p. 394-424, nov.-dez. 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>>. Acesso em: 30 jul. 2019.

BRESLOW, N.E.; DAY, N.E. **Statistical methods in cancer research: Volume II** — The design and analysis of cohort studies. Lyon: IARC Scientific Publications, 1987.82:1–406. ISBN 92 832 1182 0.

CASTRO, H.; GIANNASI, F.; NOVELLO, C. A luta pelo banimento do asbesto nas Américas: uma questão de saúde pública. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.8, n.4, p. 903-911, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232003000400013>. Acesso em: 22 abr. 2017.

CHEN, M.; TSE, L.A.; AU, R.K.F.; YU, I.T.S.; WANG, X.R.; LAO, X.Q.; AU, J.S. Mesothelioma and lung cancer mortality: a historical cohort study among asbestosis workers in Hong Kong. **Lung Cancer**, Amsterdam, v.76, n.2, p. 165-170, 2012. Disponível em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169500211005770?via%3Dihub>>. Acesso em: 8 abr. 2019.

CHENG, W.N.; KONG, J. A retrospective mortality cohort study of chrysotile asbestos products workers in Tianjin 1972-1987. **Environmental Research**, v. 59, n.1, p. 271–278, out. 1992. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935105802464?via%3Dihub>>. Acesso em: 22 abr. 2017.

CLAYTON, D.; SCHIFFLERS, E. Models for temporal variation in cancer rates. II: age-period-cohort models. **Statistics in Medicine**, New York, n.6, v.4, p. 469-81, jun. 1987. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3629048>>. Acesso em: 19 jun. 2019.

COOKE, W. E. Fibrosis of the lungs due to the inhalation of asbestos dust. **British Medical Journal, London**, n.11, p.1024-1025, jul. 1924. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2304688/>>. Acesso em: 20 abr. 2017.

DOLL, R.; HILL, A.B. Smoking and carcinoma of the lung. **British Medical Journal, London**, v.2, p. 739-48, set. 1950. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/2/4682/739>>. Acesso em: 11 abr. 2019.

DOLL, R. Mortality From Lung Cancer in Asbestos Workers. **British Journal of Industrial Medicine**, London v.12, p.81-86, abr. 1955. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1037613/>>. Acesso em: 20 abr. 2017.

DOLL, R.; COOK, P. Summarizing indices for comparison of cancer incidence data. **International Journal of Cancer**, New York, v.2, p.269-79, maio 1967. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.2910020310>>. Acesso em: 20 abr. 2017.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; DIKSHIT, R.; ESER, S.; MATHERS, C.; REBELO, M.; PARKIN, D.M.; FORMAN, D.; BRAY, F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, New York, v.136, n.5, p.359–386, mar. 2015. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.29210>>. Acesso: 11 abr. 2019.

FIDLER, M.M.; SOERJOMATARAM, I.; BRAY, F. A global view on cancer incidence and national levels of the human development index. **International Journal of Cancer**, New York, v.139, p. 2436-2446, ago. 2016. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.30382>>. Acesso em: 11 abr. 2019.

FINKELSTEIN, M.M.; VERMA, D.K. A cohort study of mortality among Ontario pipe trades workers. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v. 61, n.9, p.736–742, set. 2004. Disponível em: <<https://oem.bmj.com/content/61/9/736.long>>. Acesso em: 20 abr. 2017.

FONSECA, L.A.M.; ELUF-NETO, J.; WÜNSCH-FILHO, V. Tendências da mortalidade por câncer nas capitais dos estados do Brasil, 1980-2004. **Revista da**

Associação Médica Brasileira, São Paulo, v.56, n.3, p. 309-312, 2010. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010442302010000300015&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 11 abr. 2019.

FROST, G.; HARDING, A.H.; DARNTON, A.; MCELVENNY, D.; MORGAN, D. Occupational exposure to asbestos and mortality among asbestos removal workers: a Poisson regression analysis. **British journal of Cancer, London**, v. 99, n.5, p. 822–829, set. 2008. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/6604564>>. Acesso em: 23 abr. 2017.

GAMARRA, C.J.; VALENTE, J.G.; SILVA, G.A. Correção da magnitude da mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil, 1996–2005. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 44, n. 4, p.629-38, ago. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003489102010000400006&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 10 ago. 2019.

GERMANI, D.; BELLI, S.; BRUNO, C.; GRIGNOLI, M.; NESTI, M.; PIRASTU, R.; COMBA, P. Cohort mortality study of women compensated for asbestosis in Italy. **International Journal of Occupational and Environmental Health**, Philadelphia, v.36, n.1, p.129–134, jul. 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10361597>>. Acesso em: 23 abr. 2017.

GIOVINO, G.A.; MIRZA, S.A.; SAMET, J.M.; GUPTA, P.C.; JARVIS, M.J.; BHALA, N.; et al. Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. **Lancet**, London, v.380, p.668-79, ago. 2012. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)61085-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61085-X/fulltext)>. Acesso em: 11 abr. 2019.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION, FITZMAURICE, C.; ALLEN, C.; et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. **JAMA Oncology**, Chicago, v.3, n.4, p. 524-548, abril 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6103527/pdf/nihms983814.pdf>>. Acesso: 11 abril 2019.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. **Lancet**, London, v.389, p.1885–906, abr. 2017. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30819X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30819X/fulltext)>. Acesso em: 11 abr. 2019.

GORDIS, L. **Epidemiology**. 5 ed. Philadelphia: Saunders. Elsevier, 2009. ISBN: 978-1-4557-3733-8.

GORDON, N.H. Socioeconomic factors and breast cancer in black and white Americans. **Cancer and Metastasis Reviews**, Dordrecht, v.22, n.1, p.55-65, mar. 2003. . Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12716037> >. Acesso em: 28 ago. 2019.

HAMMAR, S. P.; ABRAHAM, J.L. Commentary on Pathologic Diagnosis of Asbestosis and Critique of the 2010 Asbestosis Committee of the College of American Pathologists (CAP) and Pulmonary Pathology Society's (PPS) Update on the Diagnostic Criteria for Pathologic Asbestosis. **American Journal of Industrial Medicine**, New York, v. 5, p.1034–1039, out. 2015. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajim.22512> >. Acesso em: 23 abr. 2017.

HAMPRAS, S.S.; MOYSICH, K.B.; MARIMUTHU, S.P.; RAVI, V.; JAYAPRAKASH, V. Socioeconomic factors and the risk for sarcoma. **European Journal of Cancer Prevention**, Oxford, v.23, n.6, p.560-505, nov. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356343> >. Acesso em: 11 abr. 2019.

HANLEY, A.; HUBBARD, R.B.; NAVARATNAM, V. Mortality trends in Asbestosis, Extrinsic Allergic Alveolitis and Sarcoidosis in England and Wales. **Respiratory Medicine**, Amsterdam, v.105, p.1373-1379, set. 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611111001715> >. Acesso em: 23 abr. 2017.

HARDING, A.H.; DARNTON, A.; WEGERDT, J.; MCELVENNY, D. Mortality among British asbestos workers undergoing regular medical examinations (1971-2005). **Occupational and Environmental Medicine**, London, v.66, n.7, p. 487– 495, jul. 2009. Disponível em: <<https://oem.bmj.com/content/66/7/487.long>>. Acesso em: 10 abr. 2017.

HARDING, A.H.; DARNTON, A.J. Asbestosis and Mesothelioma Among British Asbestos Workers (1971–2005). **American Journal of Industrial Medicine**, New York, v.53, p.1070–1080, maio 2010. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajim.20844> >. Acesso em: 23 abr. 2017.

HASHIM, D.; BOFFETTA, P.; LA VECCHIA, C.; ROTA, M.; BERTUCCIO, P.; MALVEZZI, M.; NEGRI, E. The global decrease in cancer mortality: trends and disparities. **Annals of Oncology**, Oxford, v.27, n.5, p.926-33, mai. 2016. Disponível em: <<https://academic.oup.com/annonc/article/27/5/926/2769784>>. Acesso em: 27 mar. 2019.

HEIN, M.J.; STAYNER, L.T.; LEHMAN, E.; DEMENT, J.M. Follow-up study of chrysotile textile workers: cohort mortality and exposure-response. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v.64, n.9, p. 616–625, abr. 2007. Disponível em: < <https://oem.bmj.com/content/64/9/616>>. Acesso em: 23 abr. 2017.

HOLFORD, T.R. Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. **Annual Review of Public Health**, Palo Alto, v.12, p. 435–457, 1991. Disponível em: <<https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.pu.12.050191.002233>>. Acesso em: 27 mar. 2019.

HUGHES, J.M.; WEILL, H.; HAMMAD, Y.Y. Mortality of workers employed in two asbestos cement manufacturing plants. **British Journal of Industrial Medicine**, London, v. 44, n.3, p.161–174, mar. 1987. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1007799/>>. Acesso em: 23 abr. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf>>. Acesso em: 11 abril 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Atlas On-line de Mortalidade**. Disponível em:<<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml/#panelResultado>>. Acesso em: 30 jul. 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Monographs: Arsenic, metals, fibres and dusts. Volume 100C. **A review of human carcinogens**. Lyon 2012. Disponível em: <<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C.pdf>>. Acesso em: 9 abr. 2019.

INTERNATIONAL BAN ASBESTOS SECRETARIAT. Graphics: **Charts and Maps**. Disponível em: < http://ibasecretariat.org/graphics_page.php>. Acesso em: 9 abr. 2019.

Joinpoint Version 4.6.0.0. **Surveillance Research Program: National Cancer Institute**. 2018. Disponível em:< <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/> >. Acesso em: 16 out. 2018.

KARJALAINEN, A.; PUKKALA, E.; KAUPPINEN, T.; PARTANEN, T. Incidence of cancer among Finnish patients with asbestos-related pulmonary or pleural fibrosis. **Cancer Causes & Control**, Oxford, v.10, n.1, p.51-57, fev.1999. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334642> >. Acesso em: 23 abr. 2017.

KIM, H.J.; FAY, M.P.; FEUER, E.J.; MIDTHUNE, D.N. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. **Statistics in Medicine**, New York, v.19,

p. 335-351, jan. 2000. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/%28SICI%2910970258%2820000215%2919%3A3%3C335%3A%3AAID-SIM336%3E3.0.CO%3B2-Z>>. Acesso em: 5 ago. 2019.

KOGEVINAS, M.; PORTA, M. Socioeconomic differences in cancer survival: a review of the evidence. **IARC Scientific Publications**, Lyon, n. 138, p.177-206, 1997. Disponível em:<https://www.researchgate.net/publication/13875194_Kogevinas_M_Porta_MSocioeconomic_differences_in_cancer_survival_a_review_of_the_evidence_IARC_Sci_Publ_138_177-206>. Acesso em: 23 abr. 2017.

KOSKINEN, K.; PUKKALA, E.; REIJULA, K.; KARJALAINEN, A. Incidence of cancer among the participants of the Finnish Asbestos Screening Campaign. **Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**, Helsinki, v.29, n.1, p. 64–70, 2003. Disponível em:< http://www.sjweh.fi/show_abstract.php?abstract_id=706>. Acesso em: 9 abr. 2019.

LAURENTI, R.; MELLO JORGE, M.H.P.; LEBRÃO, M.L.; GOTLIEB, S.L.D. **Estatísticas de Saúde**. 5 ed. São Paulo: EPU; 2005. ISBN: 8512408308

LAURENTI, R.; MELLO-JORGE, M.H.P.; GOTLIEB, S.L.D. Mortalidade segundos causas: considerações sobre a fidedignidade dos dados. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, v.23, n.5, p. 349-356, 2008. Disponível em:< <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2008.v23n5/349-356/pt/>>. Acesso em: 5 ago. 2019.

LA VECCHIA, C.; LEVI, F. Lung cancer in Europe: the leveling of an epidemic. **European Journal of Public Health**, London, v.13, n.1, p. 1-2, mar. 2003. Disponível em: < <https://academic.oup.com/eurpub/article/13/1/1/488149> >. Acesso em: 28 ago. 2019.

LENTERS, V.; VERMEULEN, R.; DOGGER, S.; STAYNER, L.; PORTENGEN, L.; BURDORF, A.; HEEDERIK, D. A meta-analysis of asbestos and lung cancer: Is better quality exposure assessment associated with steeper slopes of the exposure-response relationships?. **Environmental Health Perspectives**, Carolina do Norte, v.119, n.11, p.1547-55, nov. 2011. Disponível em:< https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/ehp.1002879?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed>. Acesso em: 10 abr. 2019.

LÉVÊQUE, E.; LACOURT, A.; LUCE, D.; SYLVESTRE, M.P.; GUÉNEL, P.; STÜCKER, I.; LEFFONDRE, K. Time-dependent effect of intensity of smoking and of occupational exposure to asbestos on the risk of lung cancer: results from the ICARE case-control study. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v. 75, p. 586–592, 2018. Disponível em:< <https://oem.bmj.com/content/oemed/75/8/586.full.pdf> >. Acesso em: 9 abr. 2019.

LITTLE, R.J.A. Post-Stratification: A Modeler's Perspective. **Journal of the American Statistical Association**, v.88, n.423, p. 1001-1012, set.1993. Disponível em:< https://www.jstor.org/stable/2290792?seq=1#metadata_info_tab_contents>. Acesso em: 12 nov. 2019.

LIMA, E.E.C.; QUEIROZ, B.L. A evolução do sub-registro de mortes e causas de óbitos mal definidas em Minas Gerais: diferenciais regionais. **Revista Brasileira de Estudos de População**, Campinas, v.28, n.2, p. 303-320, jul.- dez. 2011. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rbepop/v28n2/a04v28n2.pdf>>. Acesso em: 5 ago. 2019.

LOOMIS, D.; DEMENT, J.M.; ELLIOTT, L.; RICHARDSON, D.; KUEMPEL, E.D.; STAYNER, L. Increased lung cancer mortality among chrysotile asbestos textile workers is more strongly associated with exposure to long thin fibres. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v.69, n.8, p.564-568, ago. 2012. Disponível em:<<https://oem.bmj.com/content/69/8/564.long>>. Acesso em: 10 abr. 2019.

LORTET-TIEULENT, J.; RENTERIA, E.; SHARP, L.; WEIDERPASS, E.; COMBER, H.; BASS, P.; et al. Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988–2010. **European Journal of Cancer**, Oxford, v.51, p.1144-1163, jun. 2015. Disponível em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804913009520?via%3Dihub>>. Acesso em: 30 jul. 2019.

LUBERTO, F.; FERRANTE, D.; SILVESTRI, S.; ANGELINI, A.; CUCCARO, F.; NANNAVECCHIA, A.M.; et al. Cumulative asbestos exposure and mortality from asbestos related diseases in a pooled analysis of 21 asbestos cement cohorts in Italy. **Environmental health : a global access science source**, London, v.18, n.1, p.71, ago 2019. Disponível em:<<https://ehjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12940-019-0510-6>>. Acesso em: 7 jan. 2020.

LYNCH, K.M.; SMITH, W.A. Pulmonary Asbestosis III: Carcinoma of Lung in Asbesto-Silicosis. **Cancer Research**, v.24, p. 56-51, maio 1935. Disponível em: <<http://cancerres.aacrjournals.org/content/24/1/56>>. Acesso em: 23 abr. 2017.

MALTA, D.C.; MOURA, L.; DE SOUZA, M.F.M.; CURADO, M.P.; ALENCAR, A.P.; ALENCAR, G.P. Tendência de mortalidade do câncer de pulmão, traqueia e brônquios no Brasil, 1980-2003. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v.33, n.5, p.536-543, set./out. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180637132007000500008&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 11 abr. 2019.

MALTA, D.C.; ABREU, D.M.X.; MOURA, L.; LANA, G.C.; AZEVEDO, G.; FRANÇA, E. Trends in corrected lung cancer mortality rates in Brazil and regions. **Revista de**

Saúde Pública, São Paulo, v. 50, n.33, jun. 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4917330/>>. Acesso em: 11 abr. 2019.

MAO, Y.; YANG, D.; HE, J.; KRASNA, M.J. Epidemiology of Lung Cancer. **Surgical Oncology Clinics of North America**, Philadelphia, v.25, n. 3, p. 439–445, jul. 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27261907>>. Acesso em: 11 abr. 2019.

MARSILI, D.; TERRACINI, B.; SANTANA, V.S.; RAMOS-BONILLA, J.P.; PASETTO, R.; MAZZEO, A.; LOOMIS, D.; COMBA, P.; ALGRANTI, E. Prevention of Asbestos-Related Disease in Countries Currently Using Asbestos. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Switzerland, v.13, n.494, maio 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4881119/>>. Acesso em: 23 abr. 2017.

MARKOWITZ, S.B.; LEVIN, S.M.; MILLER, A.; MORABIA, A. Asbestos, Asbestosis, Smoking, and Lung Cancer. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v.188, p. 90-96, jul. 2013. Disponível em:< https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.2013020257OC?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed>. Acesso em: 8 abr. 2019.

MARKOWITZ, S. Cancer of the Respiratory Tract Due to Asbestos and Zeolites. In **Parkes' Occupational Lung Disorders**. 4th ed. Filadélfia, FL: Taylor & Francis: Boca, 2017. 259–276 p., ISBN 978–1–4822–4070–2.

MATHERS, C.D.; FAT, D.M.; INOUE, M.; RAO, C., LOPEZ, A.D. Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v.83, n.3, p.171-177, mar. 2005. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2624200/>>. Acesso em: 26 abr. 2017.

McCORMACK, V.; PETO, J.; BYRNES, G.; STRAIF, K.; BOFFETTA, P. Estimating the asbestos-related lung cancer burden from mesothelioma mortality, **British Journal of Cancer**, London, v. 106, p. 575 – 584, jan. 2012. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/bjc2011563>>. Acesso em: 26 abr. 2017.

MENDES, R. Asbesto (asbesto) e doença: revisão do conhecimento científico e fundamentação para uma urgente mudança da atual política brasileira sobre a questão. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.17, n.1, p.7-29, jan-fev, 2001. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/csp/v17n1/4057.pdf>>. Acesso em: 26 abr. 2017.

MENEGOZZO, S.; COMBA, P.; FERRANTED.; SANTIS, M.; GORINI, G.; IZZO, F.; MAGNANI, C.; PIRASTU, R.; SIMONETTI, A.; TUNESI, S.; MENEGOZZO, M. Mortality study in an asbestos cement factory in Naples, Italy. **Annali dell'Istituto**

Superiore di Sanità, Roma, v. 47, n. 3, p. 296-304, 2011. Disponível em: <<http://old.iss.it/publ/anna/2011/3/473296.pdf>>. Acesso em: 26 abr. 2017.

Ministério da Saúde (MS). Datasus. **Apresentação TabWin**. Brasília (DF). Disponível em: <<http://datasus.saude.gov.br/apresentacao>>. Acesso em: 10 nov. 2018.

MONTEIRO, C.A.; CAVALCANTE, T.M.; MOURA, C.E.; CLARO, R.M.; SZWARCOWALD, C.L. Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989–2003). **Bull World Health Organization**, Geneva, v. 85, n. 7, p. 527-34, fev. 2007. Disponível em: <<https://www.who.int/bulletin/volumes/85/7/06-039073.pdf>>. Acesso em: 11 abr. 2019.

NEUBERGER, M.; KUNDI, M. Individual asbestos exposure: smoking and mortality a cohort study in the asbestos cement industry. **British Journal of Industrial Medicine**, London, v.47, n.9, p.615–620, set. 1990. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1035247/>>. Acesso em: 26 abr. 2017.

NIELSEN, L.S.; BAELUM, J.; RASMUSSEN, J.; DAHL, S.; OLSEN, K.E.; ALBIN, M.; HANSEN, N.C.; SHERSON, D. Occupational asbestos exposure and lung cancer—A systematic review of the literature. **Archives of Environmental & Occupational Health**, Philadelphia, v.69, n.4, p. 191–206, fev. 2014. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/19338244.2013.863752?needAccess=true>>. Acesso em: 7 abr. 2019.

O'CONNELL, A.P.; SCHUBART, J.; YESUL, B.S.K.; GOLDENBERG, D. Association Between Laryngeal Cancer and Asbestos Exposure. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v.143, n.4, p.409-416, abr. 2017. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/2589835>>. Acesso em: 3 maio 2017.

OLSSON, A.C.; VERMEULEN, R.; SCHÜZ, J.; KROMHOUT, H.; PESCH, B.; PETERS, S.; et al. Exposure–Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case–Control Studies. **Epidemiology**, Cambridge, v. 28, n. 2, p.288-299, mar. 2017. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=28141674>>. Acesso em: 3 maio 2017.

PARKIN, D.M.; BRAY, F.I.; DEVESSA, S.S. Cancer burden in the year 2000. The global picture. **European Journal of Cancer**, Oxford, v.37, n.8, p. S4-S66, set. 2001. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804901002672?via%3Dihub>>. Acesso em: 30 jul. 2019.

PENG, R.; FANG, F.; CHEN, Z.; YANG, S.; DAÍ, C.; WANG, C.; GUAN, H.; LI, Q. Does exposure to asbestos cause prostate cancer? A systematic literature review

and meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 98, n. 3, p. e14108, jan. 2019. Disponível em: < <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201901180-00047>>. Acesso em: 18 nov. 2019.

PESCH, B.; TAEGER, D.; JOHNNEN, G.; GROSS, I.M.; WEBER, D.G.; GUBE, M.; MÜLLER-LUX, A.; HEINZE, E.; WIETHEGE, T.; NEUMANN, V.; TANNAPFEL, A.; RAITHEL, H.J.; BRÜNING, T.; KRAUS, T. Cancer mortality in a surveillance cohort of German males formerly exposed to asbestos. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, Jena, v.213, n.1, p.44-51, jan. 2010. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438463909001047?via%3Dihub>>. Acesso em: 3 maio 2017.

RAFFN, E.; LYNAGE, E.; JUEL, K.; KORSGAARD, B. Incidence of cancer and mortality among employees in the asbestos cement industry in Denmark. **British Journal of Industrial Medicine**, London, v.46, n.2, p.90–96, fev. 1989. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1009733/>>. Acesso em: 3 maio 2017.

RIBEIRO, A. A.; NARDOCCI, A. C. Desigualdades socioeconômicas na incidência e mortalidade por câncer: revisão de estudos ecológicos, 1998-2008. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v.22, n.3, p.878-891, 2013. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S010412902013000300020&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 30 jul. 2019.

RONG, Y.; LUO, X.; ZHANG, Z.; CUI, X.; LIU, Y.; CHEN, W. Occupational exposure to asbestos and cardiovascular related diseases: A meta-analysis. **Preventive Medicine Reports**, New York, n.2, p.920–926, out. 2015. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438463909001047?via%3Dihub>>. Acesso em: 3 maio 2017.

SELIKOFF, I.J.; HAMMOND, E.C.; CHURG, J. Asbestos exposure, smoking, and neoplasia. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v.204, n.2, p.104-112, abr. 1968. Disponível em: < <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/338714> >. Acesso em: 3 maio 2017.

SHARPE, K.H.; MCMAHON, A.D.; RAAB, G.M.; BREWSTER, D.H.; CONWAY, D.I. Association between socioeconomic factors and cancer risk: a population cohort study in Scotland (1991-2006). **PLoS One**, San Francisco, v.9, n.2, e89513, fev. 2014. Disponível em: < <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0089513>>. Acesso em: 28 ago. 2019.

SIERRA, M.S.; SOERJOMATARAM, I.; ANTONIA, S.; LAVERSANNE, M.; PIÑEROS, M.; VRIESB, E.; et al. Cancer patterns and trends in Central and South America. **Cancer Epidemiology**, Amsterdam, v.44, p. S23-S42, set. 2016.

Disponível em
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877782116301060?via%3Dihub>>. Acesso em: 30 jul. 2019.

SMITH, T.R.; WAKEFIELD, J. A review and comparison of age-period-cohort models for câncer incidence. **Statistical Science**, Hayward, v.31, n.4, p. 591-610, 2016. Disponível em: <<http://faculty.washington.edu/jonno/papers/smith-wakefield-16.pdf>>. Acesso em: 19 jun. 2019

SOUZA, M.C.; VASCONCELOS, A.G.G.; CRUZ, O.G. Trends in lung cancer mortality in Brazil from the 1980s into the early 21st century: age-period cohort analysis. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.28, n.1, p. 21-30, 2012. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2012000100003&lng=en&tlng=en>. Acesso em: 11 abr. 2019.

SZESZENIA-DABROWSKA, N.; URSZULA, W.; SZYMCZAK, W.; STRZELECKA, A. Mortality study of workers compensated for asbestosis in Poland, 1970-1997. **International Journal of Occupational and Environmental Health**, Lodz, v.15, n.3, p.267-78, 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12462454>>. Acesso em: 3 maio 2017.

THUN, M.J.; HENLEY, S.J.; TRAVIS, W.D. **Lung cancer: Cancer Epidemiology and Prevention**. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press, 2018. 519-542 p.

TOPORCOV, T.N.; WÜNSCH-FILHO, V. Epidemiological science and cancer control. **Clinics**, São Paulo, v.73, set. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6142858/>>. Acesso em: 3 maio 2017.

TORRE, L.A.; SIEGEL, R.L.; WARD, E.M.; JEMAL, A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, Philadelphia, v. 25, n.1, p.16-27, jan. 2016. Disponível em: <<http://cebp.aacrjournals.org/content/25/1/16.long>>. Acesso em: 6 mai. 2019.

ULVESTAD, B.; KJAERHEIM, K.; MARTINSEN, J.I.; DAMBERG, G.; WANNAG, A.; MOWE, G.; ANDERSEN, A. Cancer incidence among workers in the asbestos-cement producing industry in Norway. **Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**, Helsinki, v.28, n.6, p.411-417, 2002. Disponível em: <https://www.sjweh.fi/show_abstract.php?abstract_id=693>. Acesso em: 3 maio 2017.

VAINIO, H.; BOFFETTA, P. Mechanisms of the combined effect of asbestos and smoking in the etiology of lung cancer. **Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**, Helsinki, v.20, n.4, p.235-242, 1994. Disponível em:<http://www.sjweh.fi/show_abstract.php?abstract_id=1402>. Acesso em: 8 abr. 2019.

VAN DER BIJ, S.; KOFFIJBERG, H.; LENTERS, V.; PORTENGEN, L.; MOONS, K.G.M.; HEEDERIK, D.; VERMEULEN, R.C.H. Lung cancer risk at low cumulative asbestos exposure: meta-regression of the exposure–response relationship. **Cancer Causes Control**, Oxford, v. 24, n.1, p. 1–12, jan. 2013. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10552-012-0107-7>>. Acesso em: 10 abr. 2019.

VANTHOMME, K.; VANDENHEEDE, H.; HAGEDOORN, P.; GADEYNE, S. Socioeconomic disparities in lung cancer mortality in Belgian men and women (2001-2011): does it matter who you live with? **BMC Public Health, London**, v.16, n.493, jun. 2016. Disponível em: <<https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-016-3139-1>>. Acesso em: 11 abr. 2019.

VIRTA, R.L. **Worldwide asbestos supply and consumption trends from 1900 through 2003**. US Geological Survey Circular 1298. Virgínia: 2006. Disponível em: <<https://pubs.usgs.gov/circ/2006/1298/c1298.pdf>>. Acesso em: 07 ago. 2016.

XU, R.; BARG, F.K.; EMMETT, E.A.; WIEBE, D.J.; HWANG, W.T. Association between mesothelioma and non-occupational asbestos exposure: systematic review and meta-analysis. **Environmental Health**, v. 17, n. 1, p. 90, dez. 2018. Disponível em: <<https://ehjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12940-018-0431-9>>. Acesso em: 18 nov. 2019.

ZHU, H.; WANG, Z. Study of occupational lung cancer in asbestos factories in China. **British Journal of Industrial Medicine**, London, v.50, n.11, p.1039-1042, nov. 1993. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1035539/>>. Acesso em: 3 maio 2017.

WONG, M.C.S.; LAO, X.Q.; HO, K.-F.; GOGGINS, W.B.; TSE, S.L.A. Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status. **Scientific Report**, London, v.7, n.1, oct. 2017. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-017-14513-7>>. Acesso em: 3 maio 2017

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Elimination of asbestos-related diseases**. Geneva, World Health Organization, 2006. Disponível em: <http://www.who.int/occupational_health/publications/asbestosrelateddiseases.pdf>. Acesso em: 11 abril 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) 1998. **Comparative Quantification of Health Risks**, 2017. p.1687. Disponível em: < Environmental and occupational risk factors. Selected occupational risk factors > Acesso em: 03 maio de 2017.

WÜNSCH-FILHO, V.; MONCAU, J.E.C.; MIRABELLI, D.; BOFFETTA, P. Occupational risk factors of lung cancer in São Paulo, Brazil. **Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**, Helsinki, v. 24, p.118-24, abr.1998. Disponível em:

< http://www.sjweh.fi/show_abstract.php?abstract_id=288 >. Acesso em: 3 maio 2017.

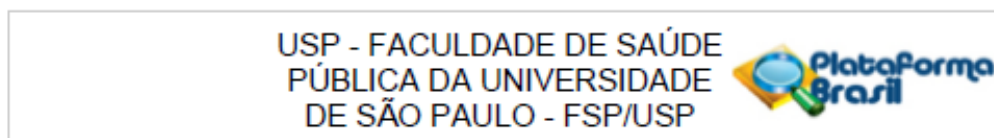
WÜNSCH-FILHO, V.; NEVES, H.; MONCAU, J.E.C. Asbesto no Brasil: conflitos científicos e econômicos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, n. 47, v.3, p. 259-61, jul.-set. 2001. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302001000300040>. Acesso em: 3 maio 2017.

WÜNSCH-FILHO, V.; ANTUNES, J.L.F.; BOING, A.F.; LORENZI, R.L. Perspectivas da investigação sobre determinantes sociais em câncer. **Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.18, n.3, p. 427-450, ago. 2008. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-73312008000300004&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 30 jul. 2019.

YOULDEN, D.R.; CRAMB, S.M.; BAADE, P.D. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. **Journal of Thoracic Oncology**, New York, v. 3, n. 8, p. 819-31, ago. 2008. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086415304457?via%3Dihub>> . Acesso em: 11 abr. 2019.

8. ANEXOS

Anexo 1. Documento de aprovação do projeto na Comissão de Ética da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Mortalidade em ex-trabalhadores de uma grande indústria de cimento-amianto no estado de São Paulo

Pesquisador: Gisele Aparecida Fernandes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 80435717.0.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.518.202

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo epidemiológico que envolve duas coortes: trabalhadores homens de uma grande indústria do cimento-amianto e de idosos do estudo Saúde, Bem- Estar e Envelhecimento (SABE). A primeira coorte iniciou em 1995 e a segunda em 2000. A interação entre o tabagismo e a exposição ocupacional ao amianto na mortalidade geral e específica por causa de morte será analisada.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo da pesquisa é o de identificar o perfil de mortalidade dos trabalhadores homens de uma grande indústria do cimento-amianto, comparando com a mortalidade geral do Estado de São Paulo e de Idosos incluídos no estudo Saúde, Bem- Estar e Envelhecimento SABE.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora registra que o projeto não oferece riscos. O estudo das consequenciais da exposição ao amianto é muito importante para a Saúde Pública.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto bem elaborado, metodologia bem descrita

Considerações sobre os Temos de apresentação obrigatória:

Propõe dispensa de TCLE, pois usará dados de outros estudos.

Apresenta carta de concordância do pesquisador responsável pela condução da coorte de ex-

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 01.246-904
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)3061-7779 Fax: (11)3061-7779 E-mail: coep@fsp.usp.br

USP - FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FSP/USP



Continuação do Parecer: 2.518.202

funcionários, que também faz parte da equipe de pesquisadores.

Recomendações:

A recomendação é para alterar a avaliação de riscos do projeto. Considerar como "risco mínimo"

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado considerando que a pesquisadora acatará a recomendação descrita acima.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--|------------------------|----------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_974388.pdf | 27/10/2017 11:04:27 | | Aceito |
| Outros | questionario.docx | 27/10/2017 11:02:59 | Gisele Aparecida Fernandes | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | anuencia.pdf | 27/10/2017 11:01:12 | Gisele Aparecida Fernandes | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | ProjetoCEP_Gisele.doc | 27/10/2017 10:53:00 | Gisele Aparecida Fernandes | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | justificativa_ausenciaTCLE.docx | 27/10/2017 10:51:35 | Gisele Aparecida Fernandes | Aceito |
| Folha de Rosto | folha_de_rosto.pdf | 27/10/2017 10:50:59 | Gisele Aparecida Fernandes | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 28 de Fevereiro de 2018

Assinado por:

Maria Regina Alves Cardoso
(Coordenador)

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 01.246-904
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3061-7779 Fax: (11)3061-7779 E-mail: coep@fsp.usp.br

Anexo 2. Submissão do artigo "Inequalities in lung cancer mortality trends in Brazil, 2000-2015"



Gisele Fernandes <giseleunifei@gmail.com>

Receipt of Manuscript "Inequalities in lung..."

Scientific Reports <srep@nature.com>
Para: giseleunifei@gmail.com

11 de novembro de 2019 11:19

Ref: Submission ID 8ac88442-65fe-4971-a26b-e6d7b2891e07

Dear Gisele Fernandes,

Thank you for submitting your manuscript to Scientific Reports.

Your manuscript is now at our initial Quality Check stage, where we look for adherence to the journal's submission guidelines, including any relevant editorial and publishing policies. If there are any points that need to be addressed prior to progressing we will send you a detailed email. Otherwise, your manuscript will proceed into peer review.

Please note you have submitted to a new peer review system which does not yet offer the ability to track your manuscript status.

Kind regards,

Peer Review Advisors
Scientific Reports

Springer Nature offers an open access support service to make it easier for our authors to discover and apply for APC funding. For further information please visit <http://www.springernature.com/gp/open-research/funding>

Anexo 3. Aprovação do artigo “Lung Cancer Mortality Trends in a Brazilian City with a Long History of Asbestos Consumption”



Gisele Fernandes <giseleunifei@gmail.com>

[IJERPH] Manuscript ID: ijerph-528030 - Accepted for Publication

1 mensagem

James Zhang <james.zhang@mdpi.com> 4 de julho de 2019 00:47
 Responder a: James Zhang <james.zhang@mdpi.com>, IJERPH Editorial Office <ijerph@mdpi.com>
 Para: Gisele Fernandes <giseleunifei@gmail.com>
 Cc: Eduardo Algranti <eduardo@fundacentro.gov.br>, Gleice Margarete de Souza Conceição <gleice@usp.br>, Victor Wünsch Filho <wunsch@usp.br>, Tatiana Natasha Toporcov <toporcov@usp.br>, IJERPH Editorial Office <ijerph@mdpi.com>, James Zhang <james.zhang@mdpi.com>

Dear Mrs. Fernandes,

We are pleased to inform you that the following paper has been officially accepted for publication:

Manuscript ID: ijerph-528030
 Type of manuscript: Article
 Title: Lung cancer mortality trends in a Brazilian city with a long history of asbestos consumption
 Authors: Gisele Aparecida Fernandes *, Eduardo Algranti *, Gleice Margarete de Souza Conceição *, Victor Wünsch Filho *, Tatiana Natasha Toporcov *
 Received: 30 May 2019
 E-mails: giseleunifei@gmail.com, eduardo@fundacentro.gov.br, gleice@usp.br, wunsch@usp.br, toporcov@usp.br
 Asbestos Exposure and Disease: An Update
https://www.mdpi.com/journal/ijerph/special_issues/asbestos_exposure
https://susy.mdpi.com/user/manuscripts/review_info/4b5a31e5c600b5c4782743e88f5f8e7f

We will now make the final preparations for publication, then return the manuscript to you for your approval.

If, however, extensive English edits are required to your manuscript, we will need to return the paper requesting improvements throughout.

We encourage you to set up your profile at SciProfiles.com, MDPI's researcher network platform. Articles you publish with MDPI will be linked to your SciProfiles page, where colleagues and peers will be able to see all of your publications, citations, as well as your other academic contributions.

We also invite you to contribute to Encyclopedia (<https://encyclopedia.pub>), a scholarly platform providing accurate information about the latest research results. You can adapt parts of your paper to provide valuable reference information for others in the field.

Kind regards,
 James Zhang
 Managing Editor
 Email: james.zhang@mdpi.com

--
 MDPI Branch Office, Beijing
 IJERPH Editorial Office
 E-mail: ijerph@mdpi.com
<http://www.mdpi.com/journal/ijerph/>

MDPI
 St. Alban-Anlage 66
 4052 Basel
 Switzerland
 Website: www.mdpi.com

Currículo Lattes do aluno



Gisele Aparecida Fernandes


Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/0243509188105307>

ID Lattes: **0243509188105307**

Última atualização do currículo em 28/11/2019

Graduada em Enfermagem pela Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL). Especialista em Enfermagem do Trabalho (FIJ). Mestrado pela Universidade Federal de Itajubá (UNIFEI). Doutoranda em Saúde Pública, área Epidemiologia, na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP - USP). Tem experiência em Saúde Coletiva, com ênfase em Epidemiologia, atuando principalmente nos seguintes temas: epidemiologia do câncer, câncer de pulmão, saúde ocupacional e asbesto. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

| | |
|--|---|
| Nome | Gisele Aparecida Fernandes |
| Nome em citações bibliográficas | FERNANDES, G. A.; GISELE APARECIDA FERNANDES; Gisele A. Fernandes; Gisele Aparecida Fernandes; FERNANDES, GISELE APARECIDA |
| Lattes iD |  http://lattes.cnpq.br/0243509188105307 |

Endereço

| | |
|------------------------------|---|
| Endereço Profissional | Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública. Avenida Doutor Arnaldo, 715 Cerqueira César 03178200 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (35) 998311480 |
|------------------------------|---|

Currículo Lattes do orientador



Tatiana Natasha Toporcov

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/5345064895953228>

ID Lattes: **5345064895953228**

Última atualização do currículo em 13/11/2019

Cirurgiã-dentista com doutorado direto em Ciências odontológicas (concentração em odontologia social) pela Faculdade de Odontologia da USP, pós doutorada em Epidemiologia pela Faculdade de Saúde Pública da USP. Atualmente é Professora Doutora do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da USP. Tem experiência na área de Epidemiologia das Doenças e Agravos Não Transmissíveis, com ênfase em Epidemiologia do Câncer, atuando principalmente em estudos descritivos e pesquisas sobre fatores de risco e fatores prognósticos. (Texto informado pelo autor)

Identificação

| | |
|--|---|
| Nome | Tatiana Natasha Toporcov |
| Nome em citações bibliográficas | TOPORCOV, T. N.;Toporcov, Tatiana Natasha;TOPORCOV, T.N.;TOPORCOV, TATIANA;TOPORCOV, TATIANA N.;Toporcov, TN;Toporcov, TT |
| Lattes iD |  http://lattes.cnpq.br/5345064895953228 |

Endereço

| | |
|------------------------------|---|
| Endereço Profissional | Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública. Av. Dr. Arnaldo, 715 01246-904 - Sao Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30617920 URL da Homepage: http://www.fsp.usp.br |
|------------------------------|---|