



**UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

FACULDADE DE MEDICINA

DULCE HELENA FERREIRA DE CARVALHO

**CANCRO E ACTIVIDADE**

**PROFISSIONAL**

CONTRIBUTO PARA O ESTUDO NOS CANCROS DE CABEÇA E PESCOÇO E  
PULMÃO, BRÔNQUIOS E TRAQUEIA NA REGIÃO CENTRO, DE 2002 A 2006

COIMBRA 2009



**UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**DULCE HELENA FERREIRA DE CARVALHO**

**CANCRO E ACTIVIDADE PROFISSIONAL**

CONTRIBUTO PARA O ESTUDO NOS CANCROS DE CABEÇA E PESCOÇO E  
PULMÃO, BRÔNQUIOS E TRAQUEIA NA REGIÃO CENTRO, DE 2002 A 2006

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Saúde Ocupacional,  
submetida à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**Orientador:** Professor Doutor José Carlos Martins

Professor Adjunto da Escola Superior de Enfermagem de Coimbra

**Co-orientador:** Professor Doutor Vítor Rodrigues

Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

COIMBRA 2009

A SATISFAÇÃO ESTÁ NO ESFORÇO FEITO PARA  
ALCANÇAR O OBJECTIVO,  
E NÃO EM TÊ-LO ALCANÇADO.

[GHANDHI]

## **DEDICATÓRIA**

### **DEDICO ESTE TRABALHO À MINHA FAMÍLIA, ESPECIALMENTE:**

À memória do meu Pai que me ensinou o valor da persistência.

À minha mãe que me ensina que todos temos capacidades e que temos a obrigação e o direito de as desenvolver.

Ao meu filho Luís pelo incentivo, apoio, paciência e pelos momentos que o privei da minha presença.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Doutor Massano Cardoso coordenador do mestrado, pelo desafio lançado na escolha do tema, pela confiança que em nós depositou e pela visão de futuro.

Ao Professor Doutor Vítor Rodrigues que sem nos conhecer aceitou ser co-orientador da dissertação de mestrado, contribuindo de forma positiva para o desenvolvimento dos trabalhos.

Impõe-se um agradecimento muito sincero ao Professor Doutor José Martins que de forma incondicional nos honrou com a sua preciosa orientação. Disponibilidade, cordialidade, idoneidade, eruditismo, são alguns dos muitos atributos a que nos habituou.

Obrigado pelo exemplo, estímulo e confiança.

Esperamos estar à altura do empenho que em nós confiou.

À D<sup>a</sup> Anabela Paula pela disponibilidade, por toda a força e incentivo que nos deu, pelo saber profissional e pelas qualidades humanas.

Ao Conselho de Administração do Instituto Português de Oncologia de Coimbra, EPE, pela confiança depositada.

Por fim, aos colaboradores com quem tenho privado ao longo de tantos anos, alguns exemplos do saber profissional e de qualidades humanas, os quais de forma directa ou indirecta, contribuíram de forma gratuita e desinteressada para o desenvolvimento deste estudo.

A TODOS UM GRANDE BEM-HAJAM.

## RESUMO

O cancro tem um impacto cada vez mais emergente nas sociedades em desenvolvimento e no mundo em geral, surgindo muitas vezes associado aos hábitos de vida das populações, inclusive no que se refere à sua ocupação.

Centrados nos indivíduos residentes na região centro do país com diagnóstico de Cancro de Cabeça e Pescoço e Cancro do Pulmão, Brônquios e Traqueia diagnosticado entre 2002 e 2006, definimos como objectivos centrais para o presente estudo analisar possíveis relações entre o tipo de tumor e sua incidência e algumas variáveis sócio-demográficas e a profissão/ocupação.

No estudo foram utilizados os dados de 1011 doentes, predominando o género masculino (83,3%). À data do diagnóstico do tumor, as idades situavam-se entre os 18.90 anos e 93.60 anos, sendo a média de 63.47.

No género masculino os tumores foram diagnosticados com idades inferiores aos do género feminino, sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p < 0.001$ ), o que sugere que os doentes de género masculino tendem a desenvolver mais cedo o tipo de tumores em estudo.

Relativamente à localização topográfica do tumor, verificamos que predominam os brônquios e pulmões (29.8%), a laringe (16.3%) e partes da língua não especificadas (10.5%).

Verificaram-se também diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0.001$ ) no que se refere à incidência de tumores em função da sua localização anatómica e a profissão/ocupação dos doentes, o que parece sugerir que os tumores de cabeça e pescoço têm maior incidência nas profissões que exigem maior esforço físico, enquanto que os tumores do Pulmão, Brônquios e Traqueia apresentam maior incidência nas profissões fisicamente menos exigentes.

Com base nestes resultados são apresentadas sugestões de trabalho e de investigação, certos de que conhecer melhor este processo, contribuirá para uma maior sensibilização dos Serviços Ocupacionais no sentido de que, os factores de risco profissionais sejam equacionados numa perspectiva global e integradora que caracteriza as acções de promoção da saúde.

## **ABSTRACT**

Cancer has an ever emerging impact on developing societies and on the world. It is often associated to a population's lifestyle, in particular to their occupation/profession.

Based on a population resident in the central zone of the country, with the diagnosis of an Head and Neck, Lung, Bronchus and/or Tracheal cancer, diagnosed between 2002 and 2006, we defined as the main aim of this study, analyze the possible relationship between the type and incidence of the various tumors and their social-demographic and occupational variables.

One thousand and eleven (1011) patients were studied, the majority were male (83,3%), with an average age of 63,47 years, varying between 18,90 to 93,60 years .

There was a statistical difference in the age incidence between the male and female groups ( $p < 0.001$ ). We found that male individuals were significantly younger than their female counterparts. This suggests that males tend to develop these kinds of tumors earlier.

Regarding their anatomical distribution, we found a predominance of lung and bronqueal tumors (29.8%), larynx (16.3%) and tongue (10.5%).

We verified significant statistical differences ( $p < 0.001$ ) between the anatomical distribution and the occupation of the patients. It seems that Head and neck tumors tend to appear mostly in individuals whose occupation involves greater physical stress, in contrast to Lung, Bronchus and Traqueal tumors.

Based on these findings and results, we present suggestions of studies and investigations that can be conducted in this area. We are sure that a greater understanding of this entity, will contribute to a greater awareness by the Occupational Services of the professional risk factors and their integration in health promotional and preventive actions.

## **LISTA DE SIGLAS**

CIS – Carcinoma In Situ

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

HPV – Papiloma Vírus Humano

IARC – International Agency for Research on Câncer

INE – Instituto Nacional de Estatística

IPOCFG-EPE – Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, EPE

MHC – Complexo de Histocompatibilidade Maior

OMS – Organização Mundial de Saúde

RNA – Ácido Ribonucleico

ROR – Registo Oncológico Nacional

RUV – Raios ultravioletas

SNPs – Single Nucleotide Polymorphisms

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

TNF – Factor de Necrose Tumoral



## **SUMÁRIO**

	Pag
<b>INTRODUÇÃO</b>	10
<b>PARTE I – ENQUADRAMENTO CONCEPTUAL</b>	
<b>1 - CANCRO – CONCEITOS GERAIS</b>	14
1.1 - CICLO CELULAR	17
1.2 - BIOLOGIA TUMORAL	18
1.3 - IMUNOLOGIA TUMORAL	20
1.4 - CARCINOGENÉSE	24
<b>2 - RISCO</b>	29
2.1 - FACTORES DE RISCO	30
2.2 - FACTORES DE RISCO NA FORMAÇÃO DO CANCRO (AGENTES CARCINOGENÉNICOS)	33
<b>3 - CANCRO OCUPACIONAL</b>	38
<b>4 - TRABALHO E SAÚDE OCUPACIONAL</b>	42
<b>5 - CANCRO DA CABEÇA E PESCOÇO</b>	48
<b>6 - CANCRO DO PULMÃO, BRÔNQUIOS E TRAQUEIA</b>	52
<b>PARTE II – ESTUDO EMPÍRICO</b>	
<b>7 - MATERIAIS E MÉTODOS</b>	56
7.1 - ESCOLHA DO TEMA	56
7.2 - TIPO DE ESTUDOS, OBJECTIVOS E QUESTÕES DE INVESTIGAÇÃO	57
7.3 - POPULAÇÃO E AMOSTRA	58
7.4 - VARIÁVEIS	58
7.5 - PROCEDIMENTOS FORMAIS E ÉTICOS	59
7.6 - TRATAMENTO ESTATÍSTICO	60
<b>8 - APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS/RESULTADOS</b>	61
<b>9 - DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b>	70
<b>10 - CONCLUSÃO</b>	74

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

### **ANEXOS**

Anexo I – Autorização para a realização do trabalho

### **APÊNDICES**

Lista de Figuras

Lista de Quadros

Lista de Gráficos

## INTRODUÇÃO

O cancro tem um impacto cada vez mais emergente nas sociedades em desenvolvimento e no mundo em geral, fruto de um progresso tecnológico e científico expectável para o século XXI.

O progresso da investigação, associado ao desenvolvimento das técnicas terapêuticas, permitiu aumentar a sobrevida dos doentes com cancro, proporcionando desta forma uma maior atenção para os aspectos relacionados com a qualidade de vida.

A saúde é a condição mais valorizada para a maior parte das pessoas, constituindo um conceito dinâmico sobre o qual influem diversos factores.

A doença, particularmente a doença oncológica, provoca no doente sentimentos de incerteza, insegurança e medo que se traduzem nas suas emoções, nas relações interpessoais e profissionais e mesmo na sua vida futura. Esta continua a revelar-se uma doença muito temida, não só por se tratar de uma patologia ameaçadora da vida do indivíduo, rodeada de complexidade, mitos e crenças, mas também porque o processo terapêutico passa muitas vezes por procedimentos com repercussões a todos os níveis.

A nossa civilização criou “um oceano de carcinogénios” que certamente não existiam no tempo de Cromagnon, pelo que as neoplasias têm, nas últimas décadas, adquirido especial relevância devido à sua crescente incidência.

À medida que o homem vive mais tempo e o envelhecimento populacional é um dado adquirido, o indivíduo é mais atingido pelo cancro. Este facto já não é exclusivo das sociedades desenvolvidas, como se acreditava até há bem poucos anos. As evidências estatísticas demonstram que os países em vias de desenvolvimento e países menos desenvolvidos enfrentam agora a problemática do envelhecimento mas a um ritmo muito mais acelerado.<sup>1</sup>

De acordo com algumas referências, os grupos ocupacionais identificaram mais carcinogénios que outro qualquer ramo da epidemiologia das doenças malignas, sendo identificados muitos factores de natureza ocupacional associados ao cancro.

A proporção de casos de cancro atribuída a exposições ocupacionais é variável, entre 4% a 40%, dependendo do tipo de tumor. Nos países industrializados a exposição a cancerígenos

parece ser maior nos trabalhadores dos países em desenvolvimento, como consequência de procedimentos precários de segurança e do uso de tecnologia obsoleta.<sup>2</sup>

A Organização Mundial de Saúde, reconhece actualmente 88 agentes, grupo de agentes ou circunstâncias, como cancerígenos para o homem, dos quais 23 são encontrados em ambientes ocupacionais e 13 constituem-se em processos de trabalho.<sup>3</sup>

Considera-se que o cancro é causado por múltiplos factores em muitas fases, exigindo um novo paradigma de prevenção para o cancro que aborde em igualdade de circunstâncias as causas ligadas ao estilo de vida, a actividade profissional e ao ambiente (considerações entre outras tecidas em 2 de Abril de 2008 pelos membros do Parlamento Europeu sobre a luta contra o cancro na União Europeia alargada).

Segundo um estudo recente das organizações sindicais (2008), pelo menos 8% do número anual das mortes por cancro são directamente causadas pela exposição a agentes cancerígenos no local de trabalho.<sup>4</sup>

De acordo com uma equipa de epidemiologistas do London School of Hygiene and Tropical Medicine, o cancro já não é uma sentença de morte como há décadas e é expectável que até 2020 a sobrevivência aumente para 60% face aos 46,2% registada em 2001.

Um perito em saúde ocupacional deve estar atento às condições de trabalho, sempre que estes possam influenciar a saúde do trabalhador.

A implementação de políticas de saúde, especificamente para doenças do foro oncológico, deverá ser uma realidade cuja optimização carece de informação fidedigna e actualizada, que permita adequar e racionalizar custos e benefícios.

Importa também assegurar que as medidas de saúde e segurança laboral legisladas de acordo com as normas da União Europeia sejam efectivas, no sentido de garantir uma diminuição e uma vigilância adequada dos trabalhadores, permitindo assim, um decréscimo real do risco de doenças profissionais (oncológicas) que se manifestarão no decurso de vida do indivíduo.

Os inúmeros anos de actividade profissional na área da oncologia suscitaram o interesse pela temática, sendo preocupação central avaliar se existe correlação entre o cancro e a ocupação profissional.

Neste sentido e dada a abrangência das neoplasias e a temporalidade de apresentação do estudo, delimitaram-se patologias, direccionando a nossa atenção para o Cancro de cabeça e pescoço e pulmão, brônquios e traqueia.

O período em análise é de cinco anos, reportando-se de 2002 a 2006, devido ao Registo Oncológico Nacional (ROR), zona Centro, ter apenas os dados divulgados até essa data.

Trata-se de um estudo epidemiológico exploratório, analítico e retrospectivo.<sup>5</sup>

Assim, centrados nos indivíduos residentes na região centro do país com diagnóstico de Cancro de Cabeça e Pescoço e Cancro do Pulmão, Brônquios e Traqueia diagnosticado entre 2002 e 2006, definimos como objectivos centrais para o presente estudo:

- Analisar possíveis relações entre o tipo de tumor e algumas variáveis sócio-demográficas;
- Analisar possíveis relações entre o tipo de tumor e sua incidência e a profissão/ocupação.

Os dados recolhidos para a amostra são baseados na informatização obtida através do ROR do Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, EPE (IPOCFG-EPE) e a sua metodologia estatística será baseada no software de análise estatística de dados *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

A revisão da literatura iniciou-se por pesquisa através de motores de busca Medline, Medscape, Pubmed, Scielo e Google Académico, tendo utilizado como palavras-chave: carcinogénese, biologia molecular, factores de risco, exposição ocupacional e profissões de risco.

A dissertação encontra-se estruturada em duas partes. Na primeira surge o enquadramento teórico, no qual se desenvolvem os temas fundamentais do estudo e se apresentam os principais resultados da revisão da literatura. Na segunda apresentamos a metodologia e os resultados do estudo por nós realizado. No final surgem as conclusões e algumas sugestões de trabalho e investigação.

## **PARTE I – ENQUADRAMENTO CONCEPTUAL**

## 1 - CANCRO – CONCEITOS GERAIS

O cancro constitui um importante problema de saúde pública a nível mundial, sendo detectados todos os anos cerca de dez milhões de novos casos no mundo inteiro.<sup>6</sup>

Em Portugal esta doença constitui a segunda causa de morte a seguir às doenças cardiovasculares.<sup>7</sup> Apesar do cancro atingir todos os anos cerca de 40 000 novos doentes em Portugal, a mortalidade em alguns subtipos da doença diminuiu.<sup>8</sup>

O cancro matou 22 mil pessoas em 2006, menos 2,25% do que em 2005, sendo esta redução é visível no cancro da mama, no cancro do pulmão nos homens (onde a taxa de fumadores tem caído) e no cancro do cólon-rectal, embora neste último os dados não sejam tão consistentes.<sup>1</sup>

Segundo Pedro Pimentel (2009) coordenador Nacional para as doença oncológicas, esta quebra é explicada pela maior eficácia das diferentes modalidades de tratamento e concomitantemente por uma maior sensibilização da população e dos profissionais de saúde, para um alerta às doenças oncológicas por forma a obter um diagnóstico e tratamento precoce.

De acordo com a opinião deste responsável, um terço dos cancros pode ser curado desde que, seja diagnosticado precocemente e tratado a tempo.

Os tumores malignos que mais mortes provocaram em 2006 foram os da laringe/traqueia, brônquios e pulmões (3,577), seguindo-se o cancro da do cólon (2,405) e o cancro do estômago (2,273).<sup>9</sup>

A maior subida de óbitos entre 2005 e 2006 foi provocada pelo cancro da bexiga (10,92%) que vitimou 701 pessoas em 2006 no nosso país.<sup>9</sup>

Já as variações mais significativas nas descidas registaram-se nos óbitos por cancro do colo do útero (-12,32%) e do esófago (-11,65%).<sup>9</sup>

Em 2006 o cancro do colo do útero vitimou 185 pessoas e o do esófago 508 pessoas. No total, os tumores mataram 22 709 sujeitos, sendo que, entre os tumores malignos os óbitos rondam os 22 213.<sup>9</sup>

A American Câncer Society estima que haverá 12 milhões de novos casos de cancro e 7,6 milhões de mortes por cancro (cerca de 20000 mortes por dia) no mundo em 2007.

O relatório apresentado por esta entidade em 2006, refere ainda uma estimativa algo assustadora, prevendo que 5,4 milhões destes cancros e 2,9 milhões de mortes ocorram em países desenvolvidos economicamente, enquanto que 6,7 milhões de casos e 4,7 milhões de mortes sucedam em países em vias de desenvolvimento.<sup>9</sup>

Nos países desenvolvidos os três cancros mais comuns nos homens são o cancro da próstata, o cancro do pulmão e o cancro cólon-rectal; Nas mulheres, por ordem de grandeza são o cancro da mama, cólon-rectal e o cancro do pulmão.

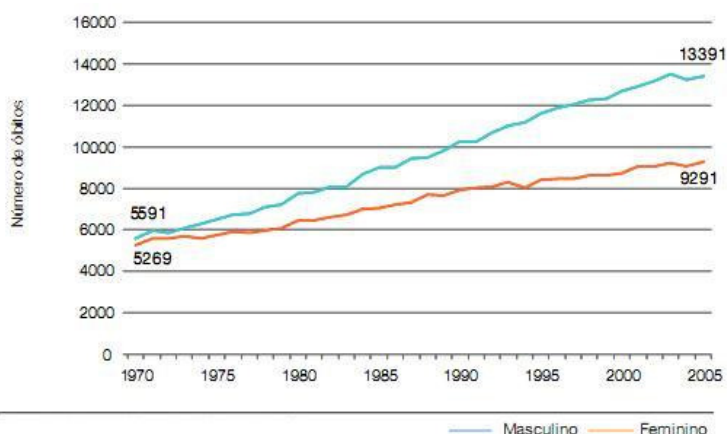
E contrapartida, nos países em vias de desenvolvimento, os três principais tumores são o cancro do pulmão, do estômago e fígado no homem, e nas mulheres o cancro da mama, colo uterino e estômago.<sup>6</sup> Nestes países, dois dos três principais cancros em homens (estômago e fígado) e em mulheres (útero e estômago) estão relacionados com agentes infecciosos. Aproximadamente 15% de todos os cancros no mundo têm uma relação directa com agentes infecciosos.<sup>6</sup>

A OMS estima que sem intervir sobre o problema, até 2015 devam morrer vítimas de cancro 84 milhões de pessoas. Os dados referentes a 2007 apontam para quase 9 milhões de mortes por cancro, o correspondente a 13% do total de óbitos registados nesse ano.<sup>10</sup>

O cancro do pulmão representará em 2008 26% de todas as mortes por cancro no sexo feminino.<sup>10</sup>

Em Portugal a mortalidade por cancro em valores absolutos, aumentou nos últimos 50 anos, numa razão de duas vezes e meia para os homens e uma vez e meia para as mulheres, aproximadamente (gráfico 1). Desde os anos 70 que a diferença entre homens e mulheres se tem acentuado.<sup>9</sup>

Gráfico 1 – Óbitos por Cancro em Portugal (todos os tumores malignos, todas as idades)

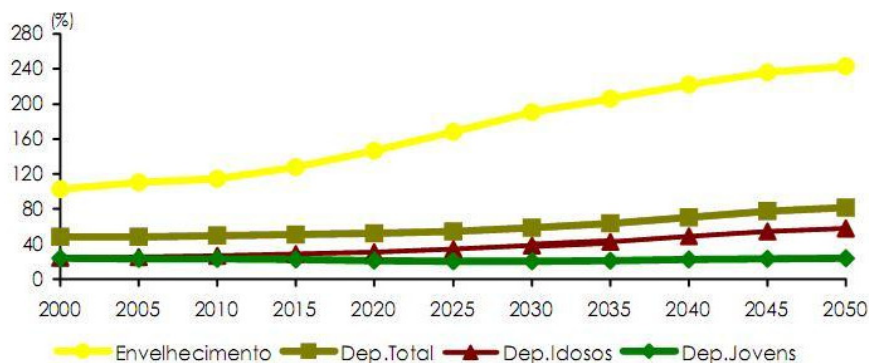


Fonte: OECD, Health Data (2008) e INE (2008)<sup>9</sup>



É importante compreender que para o número de mortes por cancro diminuir, o declínio na taxa global de mortalidade por cancro tem de ser grande o suficiente para compensar os números crescentes de novos casos, devido ao crescimento e envelhecimento da população que se verifica não só em Portugal (gráfico 2), como no mundo.<sup>9</sup>

Gráfico 2 – Projecção da Evolução dos Índices de Envelhecimento E Dependência, Portugal 2000-2050



Fonte: INE, Projecções da População Residente <sup>9</sup>

O cancro é uma doença que envolve alterações no genoma que se encontra alterado em múltiplos locais nas células cancerígenas.

O organismo humano encontra-se exposto a múltiplos factores carcinogénicos, com efeitos aditivos ou multiplicativos. Sabe-se que a predisposição individual tem um papel decisivo na resposta final, porém não é possível definir em que grau ela influencia a relação entre a dose e o tempo de exposição ao carcinógeno e a resposta individual à exposição.<sup>11</sup>

Independentemente da exposição a carcinógenos, as células sofrem processos de mutação espontânea, que não alteram o desenvolvimento normal da população celular como um todo. Estes fenómenos incluem danos oxidativos, erros de acção das olicerases e das recombinases e redução e reordenamento cromossómico. Há também que se considerar a vigilância imunológica como mecanismo de correcção ou exclusão das células mutantes.

Os fenómenos de mutação espontânea podem condicionar uma maior ou menor instabilidade genómica, que pode ser crucial nos processos iniciais da carcinogénese, como consequência de aneuploidia e amplificações genéticas.<sup>12</sup>

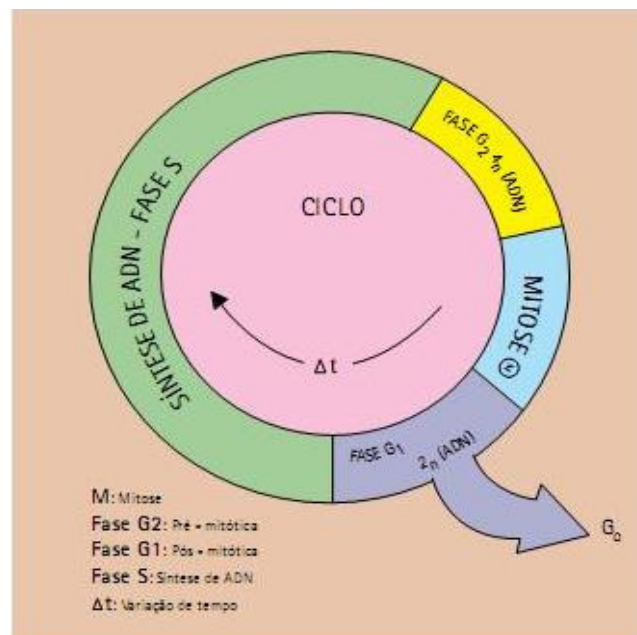
Dadas as inúmeras questões que permanecem sem resposta face ao cancro, este é encarado como um desafio, tanto para os que estão envolvidos no seu tratamento clínico, como para

todos os que se dedicam a estudar e caracterizar os mecanismos moleculares subjacentes ao seu desenvolvimento.

## 1.1 - CICLO CELULAR

A vida da célula compreende uma sequência de eventos cujo modelo é chamado de ciclo celular e tem cinco fases: G1, S, G2 e Go. (Figura 1). A duração de cada fase é variável até mesmo nas células sob reprodução controlada, mas os processos ocorridos no interior das células são iguais para todas elas.<sup>13</sup>

Figura 1 – Desenho Esquemático do Ciclo Celular



Fonte: INCA (2002, p. 61)<sup>15</sup>

A duração do ciclo celular na maioria das células humanas normais é de 24 a 48 horas, enquanto que das células dos tumores malignos humanos mais comuns é de 72 a 120 horas.<sup>14, 15</sup>

As células cancerosas e as normais dividem-se mais rapidamente quando os volumes teciduais ou tumorais são menores e, mais lentamente, se esses volumes são maiores. Isto leva a um crescimento exponencial com curtos tempos de duplicação em tumores de menor volume. A fracção proliferativa do tumor decresce à proporção que o mesmo cresce

aumentando o seu tempo de duplicação. Desta forma, um tumor apresenta tempos diferentes de duplicação em momentos diferentes da sua história natural.<sup>16</sup>

## 1.2 - BIOLOGIA TUMORAL

De um modo geral, pode dizer-se que há dois tipos de genes que podem causar cancro quando mutados, provocando ou permitindo o crescimento celular descontrolado. O primeiro tipo denomina-se proto-oncogenes, ou genes promotores de crescimento, cuja actividade normal na célula está relacionada com o crescimento celular. A maioria das células do nosso organismo cresce e divide-se durante a nossa vida e os proto-oncogenes tornam esse processo possível. No entanto, um proto-oncogene mutado (designado oncogene) pode provocar um crescimento celular descontrolado, causando a formação de um tumor.<sup>17</sup>

O segundo tipo de genes, são os genes supressores de tumor, cuja função é prevenir que as células se multipliquem descontroladamente, uma vez que participam na síntese de proteínas que bloqueiam a divisão celular, mantendo-as em Go.<sup>18</sup>

As células do nosso corpo são reguladas para que haja um balanço entre os genes que induzem o crescimento celular e os genes que bloqueiam tal crescimento.

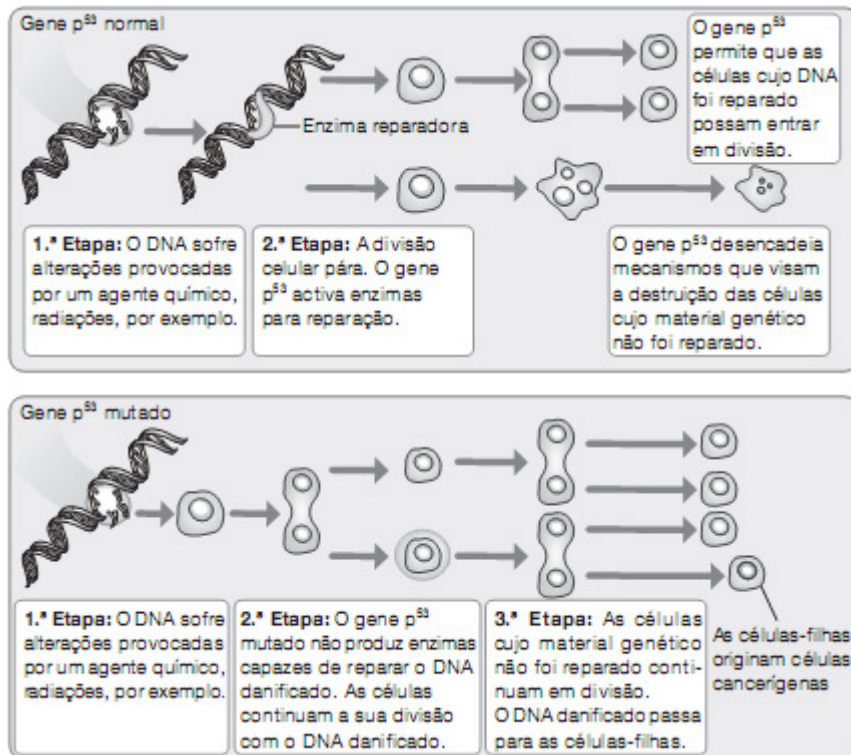
Quando os genes supressores de tumores sofrem mutações, ficam incapacitados de controlar a divisão celular fazendo com que o processo ocorra de uma forma descontrolada.<sup>19</sup> O P<sup>53</sup> é um exemplo de um gene supressor de tumor mais directamente relacionado aos cancros humanos. (figura 2)

Alterações nestes genes são encontradas em aproximadamente 70% dos carcinomas do cólon, em 30% a 50% dos cancros da mama e em 50% dos cancros do pulmão.

Além dos tumores epiteliais, a mutação no P<sup>53</sup> sido encontrada em leucemias, linfomas, sarcomas e tumores neurogénicos.

Os mecanismos pelos quais os genes supressores de tumor inibem a divisão celular são pouco conhecidos. Entretanto, evidências sugerem que os sinais que inibem a divisão celular originam-se fora da célula e utilizam-se de receptores de membrana, proteínas citoplasmáticas e proteínas nucleares para realizarem os seus efeitos, como ocorre nos oncogénes.<sup>18</sup>

Figura 2 – Actividade do p53 normal e do p53 mutado



Fonte: Junqueira e Carneiro (2000) <sup>20</sup>

O ciclo da proliferação celular no organismo normal, é rigorosamente controlado para que as células constituam comunidades organizadas. No entanto, as células cancerígenas não se submetem a esse esquema de cooperação. O cancro surge de uma única célula que sofreu mutação, multiplicou-se por mitoses e os seus descendentes foram acumulando outras mutações até darem origem a uma célula cancerosa. A incidência destes tumores caracteriza-se pela proliferação celular anormal, cuja denominação correcta é neoplasia.

Numerosos estudos já demonstraram que as anomalias cromossómicas encontradas em neoplasias são consistentes e não ocorrem ao acaso. A observação de defeitos cromossómicos recorrentes em cancros humanos baseia-se na ideia de que a estrutura de um cromossoma desempenha um papel fundamental na carcinogénese. Anomalias estruturais costumam ocorrer envolvendo um número específico de bandas cromossómicas, onde vários oncogénos já foram localizados. Nestas bandas ou perto delas, foram identificados locais frágeis ou hipersensíveis, onde os agentes carcinogénicos poderiam actuar, provocando quebras ou rearranjos cromossómicos. Se essas mutações determinarem vantagens proliferativa numa determinada célula, ocorre uma multiplicação desta. Nas divisões celulares subsequentes, serão seleccionados defeitos cromossómicos secundários, se representarem mudanças vantajosas para a sobrevivência celular.

O processo continua como um ciclo vicioso, levando ao desenvolvimento de diversos clones num mesmo tumor, cada um com características genéticas e funcionais diferentes, garantindo crescimento tumoral, a infiltração de tecidos adjacentes e a capacidade de enviar metástases à distância.<sup>21</sup>

### 1.3 - IMUNOLOGIA TUMORAL

Por intermédio de uma complexa rede de interações que envolve diversas populações celulares e uma panóplia de moléculas solúveis, o sistema imunológico é capaz de reconhecer ameaças internas e externas, reagindo de forma a eliminar, neutralizar ou tolerar alterações da homeostase orgânica. Para tal, várias subpopulações de linfócitos passam por um sofisticado processo de selecção e diferenciação no qual a capacidade de auto-reconhecimento é desenvolvida e faz com que as eventuais alterações do meio molecular interno e perturbando ou modificando esta conectividade funcional, resultem em respostas biológicas capazes de adaptar o organismo, dentro dos seus limites de funcionamento harmónico e coerente.<sup>22</sup>

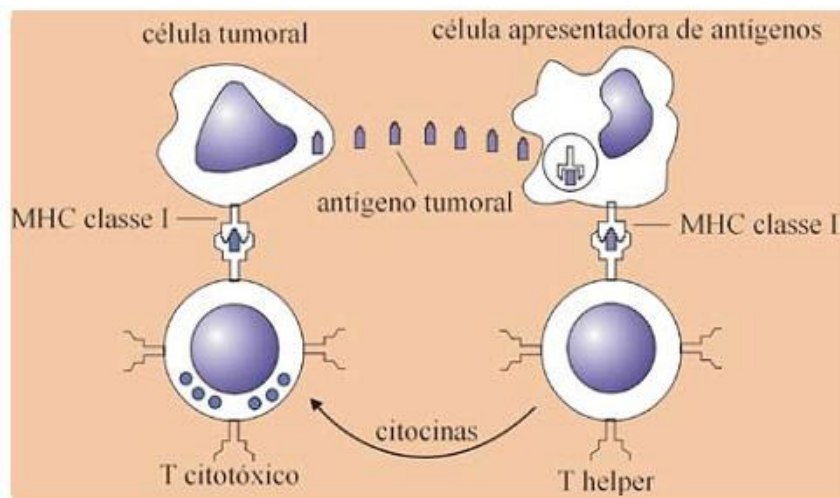
As moléculas estranhas que modificam a rede de interações habituais seja pela invasão do meio interno por um microrganismo ou uma substância química ou pela modificação das moléculas normais, podem ser reconhecidas pelos linfócitos, desencadeando uma resposta imunológica. Esta capacidade de reconhecer moléculas estranhas (antigénios) confere ao sistema imunológico a possibilidade de exercer uma vigilância sobre a integridade do meio interno.<sup>23</sup>

O reconhecimento antigénico depende de receptores para antigénio presentes na membrana dos linfócitos, que interagem com os antigénios na superfície das células-alvo. As células apresentadoras de antigénios constituem uma população especializada no processamento e apresentação de antígenos, que, uma vez interiorizados são expressos na membrana, em conjunto com moléculas classe II do complexo de histocompatibilidade maior (MHC). Os linfócitos capazes de reconhecer esta configuração (Ag+MHC classe II) pertencem à classe de linfócitos auxiliares (helper) e caracterizam-se pela presença de molécula CD4 na sua membrana. Uma vez efectuado o reconhecimento do antígeno, esta classe de linfócitos CD4+ activa-se, prolifera e secreta uma série de citocinas que são capazes de activar populações celulares.

Os linfócitos de classe citotóxica (CD8+), embora sejam também capazes de reconhecer antígenos apresentados em células-alvo, em conjunto com moléculas de classe I do MHC, dependem para sua activação e proliferação de citocinas elaboradas e secretadas pelos linfócitos auxiliares (CD4+).<sup>24</sup>

O potencial citotóxico dirigido contra antígenos tumorais um dos principais mecanismos efectivos na intimidade anti-tumoral e tem sido explorado em vários estudos. (figura 3)

Figura 3 – Interações Celulares no reconhecimento de antígenos Tumorais



Fonte: Abbas *et al.* (1994, p 356-375)<sup>25</sup>

Respostas imunológicas tanto tumorais (anti-corpos) quanto celulares (linfócitos citotóxicos), específicas contra tumores, têm sido demonstradas *in vivo*, e diversas experiências *in vitro* evidenciam mecanismos imunológicos capazes de eliminar células tumorais.<sup>26</sup>

Não há evidência que estes anticorpos possam desempenhar um papel protector contra o crescimento tumoral *in vivo*. O potencial para a destruição de células tumorais intermediada por anticorpos tem sido amplamente demonstrado *in vitro*, sendo atribuída à activação do complemento ou à citotoxicidade celular dependente de anticorpo, na qual macrófagos, ou células natural Killer, ligando-se ao anticorpo, intermediariam a lise da célula tumoral.

As células naturais Killer podem ser atraídas para células tumorais, cujos antígenos estejam ligados à IgG, promovendo, então, uma citotoxicidade dependente de anticorpo.

Os macrófagos também são importantes intermediadores celulares potenciais da resposta antitumoral. Assim como as células naturais Killer, eles expressam receptores para a

porção Fc de imunoglobulinas e podem ser dirigidos contra células tumorais recobertas por anticorpos. Além de produção de TNF, citocina capaz de destruir células tumorais, alguns outros mecanismos utilizados por macrófagos para a destruição e microorganismos podem também ser actuates para a morte de células tumorais.

Os tumores malignos apresentam duas propriedades peculiares: a invasão dos tecidos circunvizinhos e o comprometimento à distância (metástase).<sup>11</sup>

A metástase é definida como o comprometimento à distância por uma parte do tumor que não guarda relação directa com o foco primário. A disseminação tumoral é um processo complexo e não de todo esclarecido, que pode ser dividido em cinco etapas:

1. Invasão e infiltração de tecidos subjacentes por células tumorais
2. Libertação na circulação sanguínea de células neoplásicas
3. Sobrevivência dessas células na circulação
4. Retenção dessas células nos leitos capilares de órgãos distante
5. Extravasamento dos vasos linfáticos ou sanguíneos, seguido do crescimento das células tumorais disseminadas.

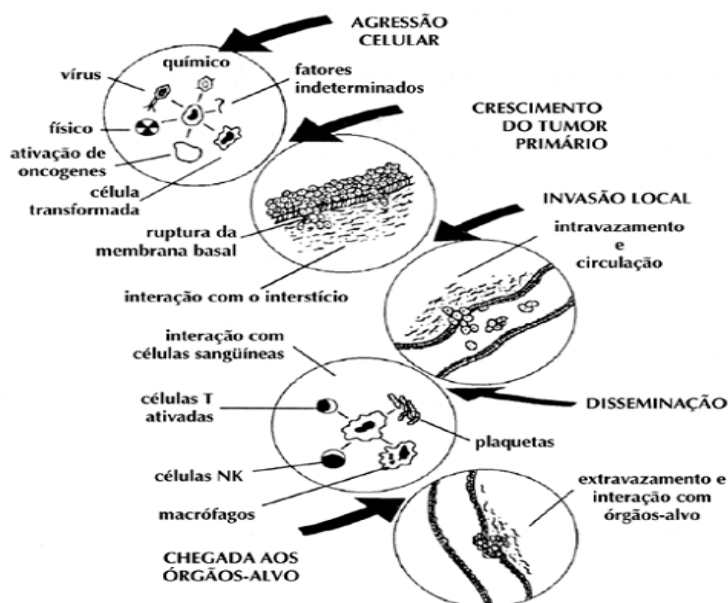
Factores mecânicos e imunológicos devem ser ultrapassados, ao longo de todo este processo, para que as células neoplásicas consigam implantar-se num novo órgão e terem crescimento autónomo em relação ao tumor primário. A figura 4 resume os mecanismos relacionados da disseminação tumoral.

As vias pelas quais o tumor se dissemina são a transcavitária, a linfática e sanguínea.

- Disseminação transcavitária – As metástases transcavitárias ocorrem quando as células de um tumor maligno penetram numa cavidade corporal e aí crescem e se disseminam. Na prática, as cavidades mais afectadas são a peritoneal, porém a pericárdica, subaracóideia e articular podem também ser atingidas.
- Disseminação linfática – As metástases linfáticas são geralmente o padrão inicial de disseminação das neoplasias de origem epitelial, podendo ser utilizada por outro tipos de tumor. Elas seguem a drenagem linfática normal da área do tumor primário, ocupando os linfonodos mais próximos e que recebem maior número de vasos linfáticos aferentes. Exemplo desta situação é a disseminação linfática do cancro do pulmão, que invade inicialmente os linfonodos mediastinais e, conseqüentemente, os supraclaviculares e cervicais. O mesmo se verifica com o

cancro da mama, que invade inicialmente os linfonodos axilares homolaterais, e só posteriormente se estende aos de outras cadeias supraclaviculares, infraclaviculares, cervicais, mediastinas e axilar contralateral.

Figura 4 – Cascata metastática



Fonte: Venegas e Fleck (1992, p. 55)<sup>27</sup>

- Disseminação sanguínea – As metástases por via hematogênica têm o seu início quando células tumorais invadem os vasos sanguíneos. As veias por possuírem paredes mais frágeis, são mais facilmente penetradas do que artérias e arteríolas. As metástases por via arterial podem ocorrer, por exemplo, quando células metastáticas cruzam o leito capilar pulmonar, quando atravessam comunicações arteriovenosas ou quando as próprias metástases pulmonares funcionam como foco de novas células tumorais capazes de metastizar.

Em todo o organismo, os órgãos que mais são comprometidos por esse tipo de disseminação são, obviamente, os mais vascularizados: pulmão e fígado, em parte por receberem, respectivamente, grande volume de sangue das circulações cava e porta, ossos e cérebro.

O cancro é uma doença heterogénea, com diferentes etiologias, história natural e tratamento que se desenvolve através da interacção entre factores ambientais e genéticos.<sup>21</sup>



Trata-se de uma doença multifactorial complexa cujo processo de desenvolvimento é lento e envolve a ocorrência de múltiplos eventos sequenciais.

No cancro observa-se uma proliferação celular de novo, podendo formar-se uma massa identificável (tumor) capaz de invadir os tecidos adjacentes e metastizar, isto é, disseminar e crescer em locais distantes da sua origem.<sup>11</sup>

Dadas as inúmeras questões que permanecem sem resposta face ao cancro, este é encarado como um desafio, tanto para os que estão envolvidos no seu tratamento clínico, como para todos os que se dedicam a estudar e caracterizar os mecanismos moleculares subjacentes ao seu desenvolvimento.

#### 1.4 - CARCINOGENÉSE

Em consequência do processo de adaptação dos indivíduos ao meio em que se encontram inseridos, estes possuem capacidade de reparar os danos provocados por diversos tipos de agressões que vão vivenciando ao longo da vida. O indivíduo e, consequentemente, as células que constituem os seus tecidos, estão diariamente sujeitos a diferentes tipos de agressões, nomeadamente de origem química, física, viral e/ou biológica, podendo estas originar diferentes danos a nível celular e, especificamente, ao nível do ácido desoxirribonucleico (DNA). Não obstante, algumas células podem perder esta capacidade de reparação e, consequentemente acumularem erros no seu material genético.<sup>28</sup>

As células neoplásicas não proliferam mais rápido do que as normais. O crescimento tumoral depende de outros factores, como o balanço entre a taxa de crescimento (proporcional aos ciclos celulares) e a morte celular. Nos tecidos normais, esse balanço ocorre, enquanto nos tecidos tumorais o factor determinante para o crescimento é o facto de que há mais produção de células. Observa-se geralmente que os genes supressores são inactivados, gerando o descontrolo no crescimento celular e que as alterações essenciais que transformam as células normais em neoplásicas são devidas principalmente a mutações de células somáticas.<sup>29</sup>

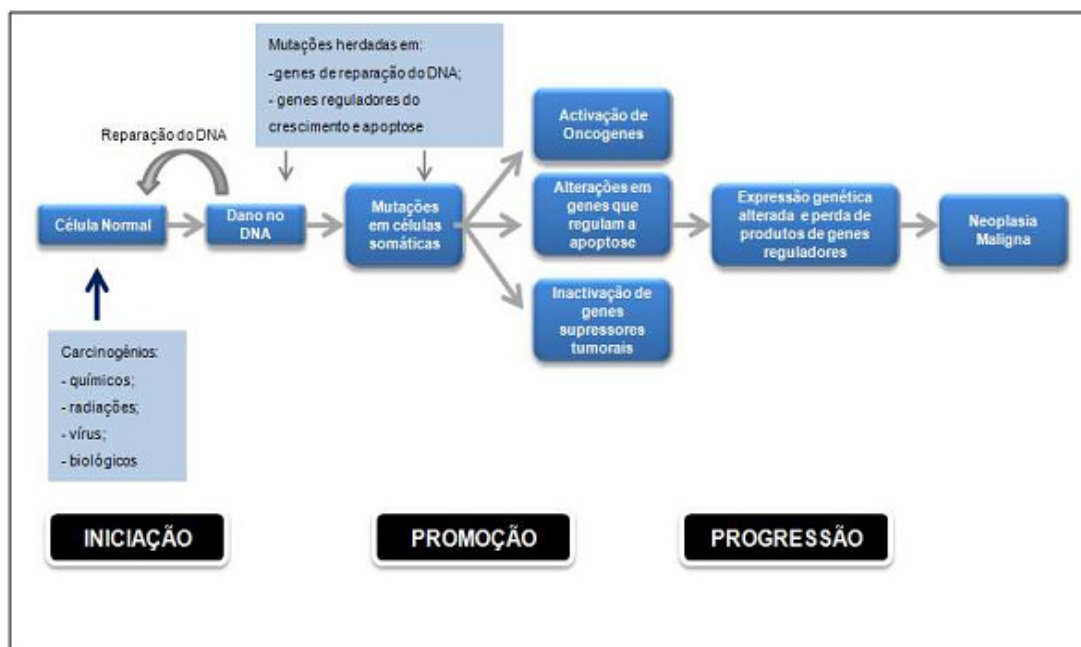
A carcinogénese pode ser entendida como um processo complexo no qual se encontram envolvidos muitos genes, particularmente os que regulam a estabilidade e a reparação do ADN, crescimento celular, imunidade e quimioresistência às drogas. Um grupo de genes envolvidos nesse processo são aqueles denominados genes supressores tumorais, os quais parecem agir normalmente, como reguladores da proliferação celular.

O processo de carcinogénese possui paralelismo com o processo de selecção Darwiniano, em que o desenvolvimento neoplásico se rege pelos princípios de Darwin: expansão clonal, diversificação genética e pressão selectiva que origina sub- clones que vão sofrendo mutações sequenciais.<sup>30</sup>

A carcinogénese é um processo multifactorial e multifásico, que culmina no desenvolvimento de neoplasias malignas, pela acumulação de mutações genéticas e/ou epigenéticas que poderão conduzir a mudanças na actividade genica e a fenótipos alterados sobre os quais actua a selecção ambiental e microambiental. Estas alterações genéticas conferem vantagem competitiva em relação às células normais. Este processo passa por vários estadios até que se constitua um carcinoma in situ (CIS), podendo ser desenvolvido em três fases consecutivas: iniciação, promoção e progressão.<sup>29</sup> (Figura 5)

Desta forma, a célula neoplásica evidencia alterações das funções biológicas comparativamente com as células normais, de que são exemplos o aumento da proliferação celular, a menor diferenciação e/ou especialização nas suas funções, a instabilidade genética, a capacidade de migração e invasão dos tecidos adjacentes, a capacidade de angiogénese e a resistência à apoptose.<sup>31</sup>

Figura 5. Representação esquemática do processo de carcinogénese



Fonte: Kumar *et al.*, 2003<sup>29</sup>

A iniciação é uma fase que se caracteriza por uma alteração no material genético de uma célula normal, por acção de um agente carcinogénico. Caso a célula não tenha capacidade

de reparar o dano sofrido, vai correr uma acumulação sucessiva de alterações genéticas que conferem vantagem selectiva à célula “iniciada” – fase de promoção. A acumulação sequencial de alterações genéticas em genes responsáveis pelo controlo da proliferação celular, da morte celular programada e da manutenção da integridade do genoma, culmina na expansão clonal da célula “iniciada”. A fase de progressão é uma fase irreversível, em que o processo evolui até ao aparecimento das primeiras manifestações clínicas da doença. A progressão do cancro caracteriza-se pela inactivação de determinados genes e sobre-expressão de outros, dando origem a células independentes da regulação local e central do organismo, que proliferam sem inibição.

Os genes mais frequentemente envolvidos na origem das neoplasias malignas são: proto-oncogenes, ou seja, genes que codificam produtos reguladores do crescimento celular normal e da diferenciação e cujo ganho de função promove a proliferação celular, sendo necessário apenas a modificação de um alelo para ocorrer alteração do fenótipo celular; os genes supressores tumorais, que codificam proteínas que normalmente suprimem a proliferação celular e que por perda de função promovem a proliferação celular, sendo necessário ocorrer mutações nos dois alelos para ocorrer alteração do fenótipo celular; e os genes envolvidos na reparação do ADN, no controlo do ciclo celular e na angiogénese. Desta forma, a célula neoplásica evidencia alterações das funções biológicas comparativamente com as células normais, de que são exemplos o aumento da proliferação celular, a menor diferenciação e/ou especialização nas suas funções, a instabilidade genética, a capacidade de migração e invasão dos tecidos adjacentes, a capacidade de angiogénese e a resistência à apoptose <sup>32</sup>.

Algumas dessas alterações poderão ser transmitidas de geração em geração, através da linhagem germinativa do indivíduo, originando os cancros familiares, enquanto que a maioria das neoplasias surgem de modo esporádico, na linhagem somática de tipos específicos de células, originando os cancros esporádicos.

O tempo para a carcinogénese ser completa é indeterminável podendo ser necessários muitos anos para que se verifique o aparecimento do tumor. Teoricamente, a carcinogénese pode ser interrompida em qualquer das etapas, se o organismo for capaz de reprimir a proliferação celular e de reparar o dano causado do genoma. (figura 6)

Será redundante salientar que a suspensão da exposição a agentes carcinogénicos é condição sine qua non para a interrupção da carcinogénese.

Figura 6 - Etapas da carcinogénese



Fonte: INCA, 2002 <sup>14</sup>

### Variabilidade Genética Individual

Devido ao carácter multifactorial das neoplasias malignas, o seu desenvolvimento é condicionado pela interacção entre o meio ambiente em que o hospedeiro se encontra e a variabilidade genética individual deste.

A descodificação do genoma humano permitiu constatar que diferenças nas sequências de ADN podem explicar diferentes susceptibilidades para o desenvolvimento neoplásico e diferentes padrões de desenvolvimento tumoral, tendo esta variabilidade implicações ao nível do tratamento e prognóstico.<sup>33</sup>

As variações no ADN existentes nos indivíduos de uma população cuja variante menos frequente está presente em pelo menos 1% dessa população designam-se polimorfismos.<sup>35</sup>

A maioria dos polimorfismos, ocorre em genes envolvidos no controlo da proliferação e diferenciação celular, na reparação de ADN e na manutenção da integridade do genoma, bem como em moléculas envolvidas no metabolismo de diferentes xenobióticos.

Os polimorfismos mais comuns são caracterizados pela alteração de apenas um nucleotídeo, na sequência de ADN, e designam-se por “Single Nucleotide Polymorphisms” (SNP’s).<sup>35</sup>

Os SNP’s são a principal fonte de variabilidade individual, pelo que cada indivíduo é portador de um vasto grupo de polimorfismos, o que lhe confere um património genético único. Contudo, a distribuição da frequência dos SNP’s apresenta variações dentro de uma mesma população, para além de variações inter-populacionais. Dado que o risco para cancro parece ser influenciado pelos padrões de SNP’s que cada indivíduo possui em

determinados genes-chave de susceptibilidade,<sup>36</sup> o estudo de polimorfismos em genes-alvo proporcionará a definição de grupos de risco para o desenvolvimento neoplásico e de grupos com significado prognóstico.

O indivíduo como portador de um conjunto de polimorfismos variáveis apresentará um perfil de carcinogénese singular. Alguns desses polimorfismos podem ser caracterizados como variantes genéticas funcionais, sendo a sua ocorrência responsável por padrões de expressão genética/função alterados. Estes, por originarem diferenças na expressão genética e/ou diferenças na produção adequada da respectiva proteína, terão a capacidade de determinar o microambiente tumoral que, por sua vez, exercerá influência no processo de desenvolvimento tumoral.

Entende-se por microambiente tumoral o conjunto de todos os elementos não-epiteliais adjacentes às células tumorais incluindo fibroblastos, células imunitárias, matriz extra celular e vasos sanguíneos.<sup>37</sup> Actualmente, admite-se que o mesmo não desempenha apenas funções de suporte, como também a capacidade de contribuir para o desenvolvimento e progressão tumoral, por interacção mediada por moléculas secretadas, de que são exemplo os factores de crescimento.

Os factores de crescimento são moléculas de comunicação entre as células, que asseguram o equilíbrio funcional de todos os sistemas. A ocorrência de polimorfismos funcionais nos genes que os codificam poderá ser responsável pela queda do estado de homeostasia, devido à modificação da quantidade e qualidade destes factores que poderão influenciar o desenvolvimento e/ou progressão tumoral.

Assim, e reforçando o carácter do indivíduo conferido pelo conjunto de polimorfismos, torna-se necessário a caracterização dos indivíduos a nível molecular, bem como a análise/consequências destas variantes genéticas do cancro.

## 2 - RISCO

Em termos colectivos o risco evidencia-se através de ameaças que pairam sobre a vida e sociedades humanas em consequência da acção da tecnologia e da ciência; em termos individuais, o risco passa pela insegurança crescente que as pessoas vivenciam em virtude do mundo social se ter tornado menos previsível e o futuro se apresentar como um espaço de contingências.<sup>38</sup> De qualquer modo todos os conceitos de risco têm um elemento em comum, a distinção entre realidade e possibilidade.<sup>39</sup>

Pensa-se que o conceito de risco tenha surgido do italiano *risco* ou do espanhol *riesgo* palavras derivadas do latim *resecum* (aquele que corta).<sup>40</sup> O seu aparecimento remonta ao século XIV sendo, na época, atribuído ao aparecimento dos prémios de seguro da marinha marcante. Outra origem etimológica possível é do romano *rixicar* que evoca igualmente o perigo.<sup>41</sup>

O risco não é simplesmente sinónimo de perigo. O risco, nesta época, estava bem definido em termos marítimos, atribuído a causas naturais, que fugiam ao poder do homem. Risco seria um perigo sem causa, accidental e, embora tendo sido considerado um perigo sem causa, accidental, ele não é puramente aleatório, na medida em que a sua probabilidade de ocorrência varia segundo o individuo e segundo as situações.<sup>40</sup>

O termo risco pode assumir diferentes significados para diferentes pessoas. Correntemente, para as pessoas em geral pode significar uma incerteza associada a um evento futuro ou a um suposto acontecimento. Neste âmbito, o termo risco poderá incluir circunstâncias que ameaçam a segurança, o bem-estar e a saúde dos indivíduos ou comunidades. Contudo, estes não são os significados que lhe são atribuídos quando se fala em risco tecnológico.

No âmbito dos Sistemas de Gestão da Segurança e Saúde no Trabalho, a norma portuguesa MP 4397:2001 define risco como a “combinação da probabilidade e da(s) consequência(s) da ocorrência de um determinado acontecimento perigoso”.<sup>42</sup> Em função disto, e de acordo com o autor, o risco resulta da relação entre a probabilidade de ocorrência de um acontecimento e a severidade desse mesmo acontecimento, representando-se pela expressão:

$$\text{Risco} = \text{Probabilidade} \times \text{Gravidade ou Severidade}$$

No caso de exposição a agentes físicos a metodologia mais comum para a avaliação dos efeitos da exposição é a análise do perigo originado por essa mesma exposição<sup>43</sup>, e desta forma obteremos a expressão matemática:

$$\text{Risco} = \text{Exposição} \times \text{Efeitos}$$

Na quantificação do risco, é assaz importante a atribuição à dose de exposição, quantificada pelas variáveis intensidade, duração e/ou frequência da exposição ao factor de risco.<sup>44</sup> O risco torna-se relevante se o trabalhador se encontra exposto acima dos valores considerados “toleráveis”, subjaz assim a importância da determinação da duração, tempo de trabalho e/ou frequência da exposição.

No entanto para ambas as expressões só será exequível efectuar a análise quantitativa do risco após o conhecimento prévio dos elementos que a constituem. De igual forma, o sinal de multiplicação indica que só poderá existir risco se existirem ambas as componentes. Isto é, por exemplo se a exposição for nula deixará de existir risco porque o resultado da expressão matemática será igualmente nulo.

O conceito de risco como resultado de ambas as equações indicam na perspectiva objectiva de quantificação do risco utilizada pelos especialistas. No âmbito da saúde, segurança e decisões ambientais o conceito de risco envolve um julgamento de valores que espelha muito mais que a simples probabilidade de ocorrência de um simples determinado evento.<sup>45</sup> Para além do cálculo da dose associada à exposição, ou de um indicador estatístico de sinistralidade existem aspectos do risco, como o significado que o risco tem para as pessoas que tem igual importância na análise desse mesmo risco.<sup>46</sup> Ao conceito de risco interliga-se a componente subjectiva, o significado que o risco tem para as pessoas.

## 2.1 - FACTORES DE RISCO

O intuito em se conhecerem os factores de risco é tanto mais evidente se atendermos ao facto de que a grande maioria das doenças não é causada por um único factor ou agente, mas sim pelo somatório de vários factores que determinam o seu aparecimento.

Admite-se que nenhum dos factores considerados causais é suficiente, ou até imprescindível para o desencadear. Neste contexto de causalidade multifactorial, um mesma síndrome pode resultar do jogo de influências e qualquer factor associado a

variações na expressão da doença deve ser considerado como potencialmente relevante enquanto factor de risco e possível factor causal.<sup>47</sup>

Contrariamente, existem factores que conferem ao organismo a capacidade de se proteger contra a aquisição de determinada doença, daí serem designados factores de protecção. Esta dualidade entre factores de risco e de protecção a que as pessoas estão acometidas pode resultar, ou não, na redução da probabilidade delas adoecerem.

Dois aspectos devem ser enfatizados em relação aos factores de risco: primeiro, que o mesmo factor pode ser de risco para várias doenças (como por exemplo, o tabagismo que é o factor de risco para diversos cancros e doenças cardiovasculares e respiratórias); segundo, que vários factores de risco podem estar envolvidos na génese de uma mesma doença, constituindo-se em agentes causais múltiplos). O estudo de factores de risco, isolados ou associados, tem permitido estabelecer umnexo de causalidade entre eles e determinados tipos de cancro.

A multicausalidade é a ocorrência comum na carcinogénese e pode ser exemplificada pela associação verificada entre álcool, tabaco e residência na zona rural e o carcinoma do esófago; entre álcool, tabaco, churrasco e o cozimento de alimentos em fogão de lenha e o cancro da cavidade oral. Nestas associações, os factores de protecção foram, respectivamente, o consumo de frutas cítricas e vegetais ricos em caroteno.<sup>48,49,50</sup>

Nem sempre a relação entre a exposição a um factor de risco e o desenvolvimento de uma doença é reconhecível com facilidade, especialmente se presumir que a relação se concretize em comportamentos sociais comuns (tipo de alimentação). Nas doenças crónicas, as primeiras manifestações podem surgir após muitos anos de exposição única (radiação ionizante) ou contínua (radiação solar ou tabagismo) aos factores de risco. Pelo exposto, é importante considerar-se o conceito de período de latência, ou seja, o período de tempo compreendido entre a exposição ao factor de risco e o aparecimento da doença.

Os factores de risco podem ser encontrados no ambiente físico, serem herdados ou representar hábitos ou costumes próprios de um determinado ambiente social e cultural.

Os cancros surgem como consequência da interacção entre o nosso estilo de vida e a nossa susceptibilidade genética.<sup>51</sup>

De acordo com Vítor Veloso, Presidente da Liga Português Contra o Cancro, em entrevista ao Diário de Notícias, Setembro de 2007, os estilos de vida são responsáveis por 60% dos casos de cancro, dados contrários ao que tradicionalmente se conhece, isto é, que a maioria dos casos são hereditários. Este especialista considera ser a prevenção primária, através de mudança dos estilos de vida, a principal arma contra as doenças oncológicas.



De acordo com o relatório divulgado pelo Fundo Mundial para a Investigação do Cancro (WCRF), em Novembro de 2007, que confirma e analisa o peso de um estilo de vida saudável, na redução do risco de cancro, um terço dos doze cancros mais comuns nos países ricos e um quarto dos casos nos países pobres ou em vias de desenvolvimento podia ser evitado com uma dieta equilibrada, boa nutrição e exercício físico. É disto exemplo, o caso do cancro da mama e do intestino que diminui para 40%. Os valores podem ir desde os 75% a 6% (Figura 7).

Figura 7 – Prevenção de cancros: Estimativa em %

	EUA	R.Unido	Brasil	China
Boca, faringe e laringe	63	67	63	63
Esófago	69	75	69	69
Pulmões	36	33	36	36
Estômago	47	45	47	47
Pâncreas	39	41	39	39
Vesícula Biliar	21	16	21	21
Cólon	45	43	45	45
Fígado	15	17	15	15
Mama	38	42	38	38
Útero	70	56	70	70
Próstata	11	20	11	11
Rins	24	19	24	24
12 cancros combinados	34	39	34	34
Todos os cancros	24	26	24	24

Fonte: World Fund Research Fund <sup>52</sup>

Existem doenças mais frequentes do que o cancro e que também se devem, em grande parte, ao nosso estilo de vida. É disso exemplo, a hipertensão arterial, frequentíssima entre os portugueses, leva a acidentes vasculares cerebrais e a enfarte do miocárdio. O sal, a fast-food, a obesidade, o estilo de vida, o stress, trazem como resultado a arteriosclerose e a hipertensão, que induz ao enfarte de miocárdio e ao acidente vascular cerebral, que matam muito mais do que o cancro em Portugal.<sup>9</sup>

O relatório, intitulado Políticas e Acção para a Prevenção do Cancro, inclui uma referência específica a Portugal: o excesso de sal, que tem sido associado ao cancro do estômago.

Enquanto actores atentos nesta sociedade em constante evolução e transformação, deveremos procurar melhor conhecer os factores de risco que nela se movimentam, com o intuito de que os mesmos possam ser antecipados e controlados, minimizando a performance das organizações e da sociedade em geral.

## 2.2 - FACTORES DE RISCO NA FORMAÇÃO DO CANCRO (AGENTES CARCINOGENÉTICOS)

Embora o risco de desenvolver alguns subtipos de neoplasia tenha diminuído, a prevalência das formas mais significativas de cancro, tornou-se nitidamente mais elevada em todos os países que se industrializaram nas últimas décadas.<sup>6</sup>

Cancros como o do pulmão, mama, próstata e colo têm uma frequência mais elevada em países onde existem factores de risco como o fumo, hábitos alimentares pouco saudáveis e exposição a produtos químicos e agentes físicos carcinogénicos no trabalho ou no meio ambiente. Estudos epidemiológicos apontam o fumo como principal carcinógeno.<sup>53,54</sup>

O cigarro causa cancro do pulmão, das vias aéreas superiores, do esófago, de bexiga e de pâncreas. Provavelmente também está implicado no cancro do estômago, fígado e rim, na leucemia mielóide e no cancro do cólon. Hábitos alimentares modernos, particularmente a elevada ingestão de gordura saturada e a baixa ingestão de fibras têm sido fortemente relacionadas com o cancro do cólon.<sup>55,56</sup>

A obesidade aumenta o risco de cancro do endométrio e, por razões ainda pouco claras, do carcinoma do cólon, rim e vesícula.<sup>57</sup>

O consumo de álcool predispõe ao cancro do trato digestivo e respiratório e a cirrose alcoólica pode levar ao cancro do fígado.<sup>58</sup>

Várias formas de irradiação também têm sido implicadas na génese de diversos tipos de cancro. Existem indubitáveis evidências de que a radiação ionizante produz cancro da tiróide e de que a radiação ultravioleta predispõe ao cancro da pele e se relaciona de forma clara com o melanoma maligno.<sup>58,60</sup>

Além dos agentes físicos e químicos, agentes biológicos têm sido reconhecidos como importantes desencadeadores do processo de carcinogénese. O papiloma vírus (HPV) tem sido identificado em 18% a 95% dos carcinomas de colo uterino<sup>61</sup> e, embora a infecção viral sozinha não seja suficiente para iniciar o processo de transformação maligna do

epitélio cervical, numerosas evidências indicam que a presença do vírus predispõe a alterações genéticas adicionais.

Outros vírus possuem estreita relação com tumores, como os vírus da hepatite B e C com o cancro hepático, o Epstein-Barr, com o linfoma de Burkitt, o HTLV-1, com a leucemia de células T.<sup>62</sup>

### **Agentes Carcinogénicos Físicos**

A energia solar, radiante e ionizante, é o mais importante carcinogénico físico. Cancro da mama, ossos e do intestino são menos susceptíveis a carcinogénese por este tipo de radiação.<sup>63</sup>

O mecanismo da carcinogénese pela radiação reside a sua capacidade de induzir mutações. Essas mutações podem resultar de algum efeito directo da energia radiante ou de efeito indirecto indeterminado pela produção de radicais livres a partir da água ou do oxigénio. As radiações na forma de partículas (como partículas alfa e neutrons) são mais carcinogénicas do que a retenção electromagnética (raios, raios gama).

- Raios ultravioletas (RUV) – a radiação ultravioleta natural provenientes do Sol, pode causar cancro da pele. Consideram-se dois tipos de RUV: os RUV-A (320-400 nm) e RUV-B (280-320 nm).

Os RUV-B são carcinogénicos e a sua ocorrência tem aumentado muito com a destruição da camada de ozono. Por sua vez, os RUV-A não sofrem influência da camada de ozono e causam cancro de pele em quem se expõe a doses altas e por um longo período de tempo.

Dois mecanismos podem estar envolvidos na indução do cancro por raios ultravioleta: lesão do ADN pela formação de dímeros de pirimidina e imunossupressão.

- Radiação ionizante – As radiações electromagnéticas na forma de partículas são todas carcinogénicas e a sua acção perniciosa é evidenciada em várias circunstâncias:
  - Os mineiros que trabalham com elementos radioactivos apresentam risco acrescido de cancro do pulmão.<sup>64</sup>
  - A incidência de certas formas de leucemia esteve e está acentuadamente aumentada em sobreviventes das bombas atómicas lançadas sobre o Japão e do acidente atómico ocorrido em Chernobyl.<sup>65</sup>

### **Agentes Carcinogénicos Químicos**

Uma grande variedade de agentes químicos está envolvida na formação de diversos tipos de cancro. São, geralmente, compostos químicos estáveis que, depois de um processo de activação metabólica, tornam-se espécies químicas altamente reactivas. Essas espécies reactivas podem produzir um ataque electrofilico numa base nucleofílica do ADN, como a guanina, causando uma alteração potencialmente mutagénica.<sup>66</sup>

Essas alterações podem ocorrer em genes de reparo do ADN ou em qualquer outro gene ou macro molécula celular. As alterações nos genes de reparo no ADN foram associadas a um amplo espectro de carcinomas humanos e, como genes supressores tumorais. Outros genes que podem ser afectados são aqueles que actuam directamente no controle da proliferação celular como, por exemplo, o gene RB<sub>1</sub>.<sup>67</sup>

A oncogénese química é um processo sequencial nas fases de iniciação e promoção.

Muitos dos agentes químicos encontram-se no meio ambiente humano e, relacionam-se a hábitos sociais, alimentares ou ocupacionais. Nos processos de iniciação e promoção, a célula ainda pode encontrar-se sob a acção dos factores de inibição do crescimento, e o resultado final dependerá do balanço obtido entre estes factores e a intensidade das alterações provocadas nas células pela acção dos agentes iniciadores e promotores.<sup>68</sup>

### **Agentes Carcinogénicos Biológicos**

Diversos vírus de ADN e de RNA produzem cancro em animais e, alguns foram implicados na génese do cancro humano. Entre os vírus de ADN, encontram-se os do papiloma humano (HPV), de Epstein-Barr (EBV) e o da hepatite B (HBV). O carcinoma do fígado, por exemplo, é comum em certas partes do mundo (África e Sudoeste da Ásia) onde a infecção por hepatite B viral é comum.<sup>13</sup>

Os vírus de RNA (retrovirus) relacionam-se mais raramente com o carcinoma humano. O único comprovadamente oncogénico é o retrovirus HTLV<sub>1</sub> responsável pela leucemia/linfoma da célula T do adulto e pelo linfoma cutâneo da célula T.<sup>69</sup>

Os vírus agem pela incorporação do seu ADN da célula hospedeira, que passa a ser utilizada para a produção de novos vírus. Durante este processo, ou mesmo anos após ele, pode haver a inactivação de antioncogenes celulares pelas proteínas virais, ou a activação de proto-oncogenes humanos ou virais, que estimulam a replicação celular.

Diversos estudos demonstram que apenas essas alterações genómicas, isoladamente não são capazes de induzir a transformação maligna de uma célula. Para que esta aconteça, são

necessárias mutações adicionais, muito facilitadas pelas frequentes mitoses que ocorrem nas células infectadas.<sup>69</sup>

Diversos outros agentes biológicos são suspeitos de promoverem a carcinogénese, entre eles o *Helicobacter pylori*, uma das bactérias mais prevalentes no homem, responsável pela gastrite crónica.

Acredita-se que os agentes carcinogénicos biológicos actuem como promotores da proliferação celular, criando condições propícias para mutações por erros de transcrição do ADN.

Uma equipa de cientistas descobriu (trabalho publicado na *Genome Research*, 2008) que o genoma de três vírus oncogénicos sofrem alterações críticas durante a progressão de cancro, podendo abrir caminho ao desenvolvimento de novos métodos de prevenção, diagnóstico e tratamento.

As alterações do material genético dos vírus têm como efeito, enganar as defesas do organismo, sendo que esta descoberta, poderá servir para identificar novos marcadores que ajudem os clínicos a diagnosticar e intervir mais precocemente.

Na perspectiva do Professor Doutor Pedro Simas, Director da Unidade de Patogénese de Medicina de Lisboa, em entrevista ao jornal Público em 10/02/09, opinou que não há vírus que sejam directamente oncogénicos, eles são sobretudo agentes agressores, o que acontece é que quando o vírus se torna persistente, alguns dos seus genótipos mantêm uma população de células em constante proliferação onde, ao longo de muitos anos, se vão acumular mutações carcinogénicas.

Basta uma célula dessas acumular mutações que sejam carcinogénicas para se formar um clone que é expandido e que é cancro.

A biologia molecular representa a aquisição de uma ampla e abrangente gama de ferramentas geradas a partir de um grande desenvolvimento biotecnológico, as quais nos permitem a identificação e manipulação das biomoléculas que os compõem. Desta forma trata-se na verdade, de um processo de entrada num amplo universo ainda inexplorado no qual se situam por certo muitas das respostas perseguidas ao longo da história da medicina.<sup>70</sup>

Na opinião da investigadora, na área do cancro da mama, Mina Bissel, defendeu numa conferência sobre Migração Celular no Cancro, no Porto (Janeiro 2008) que o cancro em que ser entendido como uma doença crónica que acompanha o envelhecimento, sendo que, a partir dos 50 anos o risco de contrair cancro sobe imenso. Os tumores não são células isoladas, mas sim, órgãos que se estão a desenvolver constantemente. Considerou que a

ciência esta a evoluir bem, no retardamento dos cancros mais leves, no entanto, em cancro mais severos, não houve avanço significativos no estudo de alguns tipos de cancro, como o do pâncreas.

### 3 - CANCRO OCUPACIONAL

É muito antiga a observação de que a exposição dos seres humanos a determinadas substâncias presentes no meio ambiente ou no seu local de trabalho pode levar ao desenvolvimento de cancro. Já no final do século XVIII que a ocorrência de cancro do escroto em limpadores de chaminés poderia estar relacionada com a deposição de fuligem e alcatrão nas pregas escrotais. Posteriormente foi mostrado que a aplicação repetida de alcatrão de hulha na pele de animais levava a eventual desenvolvimento de tumores malignos no local de aplicação.<sup>71</sup>

Actualmente sabe-se que o alcatrão de hulha contém hidrocarbonetos aromáticos carcinogénicos, como o benzopireno. No século XIX foi percebida uma associação entre a exposição de pintores a amina aromáticas, tal como a benzidina, e o desenvolvimento do cancro da bexiga. Só após 1930 foi demonstrada a associação entre a exposição de animais a diversas aminas aromáticas e o desenvolvimento desse tipo de cancro.<sup>72</sup>

A quantificação da exposição a agentes cancerígenos nos ambientes de trabalho é uma tarefa complexa, pois, habitualmente configuram-se situações ambientais com múltiplas exposições. Por outro lado, o cancro é uma doença com longo período de latência, assim, a avaliação retrospectiva da exposição requer instrumentos que implicam informações sobre as experiências do indivíduo em passado distante ao do diagnóstico da doença.

A estimativa da fracção atribuível a exposições ocupacionais para o cancro é variável, entre 4% e 40%<sup>2</sup>, dependendo do tipo de tumor, da população estudada e da metodologia utilizada. Argumenta-se que a exposição ocupacional a cancerígenos seria maior nos trabalhadores os países em desenvolvimento, como decorrência das precárias condições de trabalho e do uso de tecnologia obsoleta.<sup>73</sup>

A Agência internacional para a pesquisa sobre cancro (International Agency for Research on Câncer – IARC), reconhece actualmente 88 agentes, grupos de agentes ou circunstâncias, como cancerígenos para os humanos, dos quais 23 são encontrados principalmente em ambientes ocupacionais e 13 constituem-se nos processos de trabalho.<sup>3</sup>

Cancro ocupacional é aquele que surge como consequência da exposição a agentes carcinogénicos (químicos, físicos ou biológicos) presentes o ambiente de trabalho, mesmo após a cessação da exposição.

Para a Occupational Safety and Health Administration:

[...] um potencial carcinogénico ocupacional significa qualquer substância, combinação ou mistura de substâncias, que causam um aumento da incidência de neoplasias benignas o malignas, ou uma substancial diminuição do período de latência entre a exposição e o aparecimento da doença em humanos ou em um ou mais mamíferos de experimentação como resultado de exposição por via oral, respiratória ou dérmica, ou qualquer outra exposição que resulte na indução de tumor num local diferente do local de administração. Esta definição também inclui qualquer substância que seja metabolizada em carcinogénicos ocupacionais pelos mamíferos.<sup>74</sup>

Os tipos de cancro ocupacional não se distinguem dos outros cancros quanto aos aspectos clínicos, história natural, patologia e outras descobertas de investigação.

Os tumores associados ao trabalho são frequentemente observados nos órgãos em contacto directo (vias de exposição e/ou eliminação), com agentes cancerígenos, que por sua vez, são transportados sobretudo através do ar (inalação) e da dieta. São eles os tumores da pele, pulmões e vias respiratórias, bexiga e rim, boca e tubo digestivo, fígado, pâncreas, gânglios, sangue e medula óssea.

Segundo a IARC e ainda o relatório anual do programa de toxicologia (1991), classificam-se as substâncias cancerígenas em três classes:<sup>3</sup>

- Categoria 1 – Substâncias confirmadas como cancerígenas para o ser humano;
- Categoria 2A – Substâncias com menor evidência de efeitos cancerígenos para o ser humano, mas que em estudos feitos com animais revelam evidência inequívoca de serem mutagénicos (agentes cancerígenos prováveis);
- Categoria 2B – Substâncias para as quais os testes feitos em animais revelam evidencia da possibilidade de propriedades cancerígenas (possíveis efeitos cancerígenos).
- Grupo 3 – O agente não é classificado em nenhum dos grupos anteriores.

Ainda de acordo com a mesma fonte, podemos esquematizar os carcinogéneos em seres humanos de acordo com o agente e órgão envolvido, bem como o ramo de actividade profissional e localização tumoral mais frequente, conforme apresentamos nos quadros seguintes.



Quadro 1 - Carcinogêneos em seres humanos – Grupo 1

<b>AGENTE</b>	<b>ORGÃO</b>
Asbesto ou amianto	Pulmão; pleura; peritoneu
Benzeno	Medula Óssea (Leucemia)
Arsénico	Pele; Pulmão
Cádmio	Pulmão; Próstata; Rim
2-Naftilamina	Bexiga
Níquel	Seios Nasais; Pulmão
Benzidina	Bexiga
Crómio	Pulmão
Policoreto de Vinilo (PVC)	Fígado
Fumo do Tabaco	Pulmão; Laringe; Boca; Faringe; Esófago; Pâncreas; Bexiga
Aflatoxina	Fígado
Radiação Solar	Pele
Rádon	Pulmão

Quadro 2 - Carcinogêneos em seres humanos – Grupo 2

<b>AGENTE</b>	<b>ORGÃO</b>
Gases Motor Diesel	Pulmão; Bexiga
Oxido de Etileno	Leucemia
Gases de Soldagem	Pulmão
Fenitoína	Cérebro; Linfoma

Quadro 3 - ramo de actividade profissional e localização tumoral – Grupo 1

<b>RAMOS DE ACTIVIDADE</b>	<b>LOCALIZAÇÃO TUMORAL</b>
Produção de Alumínio	Esófago; Estômago; Pulmão
Industria do Calçado	Cavidade Nasal; Leucemia
Produção de Carvão	Pulmão; Escroto; Rim
Fundição Ferro/Aço	Pulmão
Pintura	Bexiga; Leucemia
Industria de Borracha	Pulmão; Leucemia
Isopropanol	Cavidade Nasal
Gaseificação de Carvão	Pulmão; Bexiga

Quadro 4 - ramo de actividade profissional e localização tumoral – Grupo 2

<b>RAMOS DE ACTIVIDADE</b>	<b>LOCALIZAÇÃO TUMORAL</b>
Minas Hematita (Rádón)	Pulmão
Industria de Ácido Sulfúrico	Pulmão; Laringe
Produção de Vidro (2A)	Pulmão; Estômago
Cabeleireiro/Barbeiro (2A)	Pulmão; Bexiga
Refinação Petróleo (2A)	Leucemia; Rim/Pélvis
Industria Têxtil (2B)	Cavidade Nasal; Bexiga
Carpintaria (2B)	Cavidade Nasal

#### 4 - TRABALHO E SAÚDE OCUPACIONAL

Existem as profissões consideradas de risco pois colocam em constante perigo a integridade física ou até mesmo psicológica das pessoas que a exercem. “Uma profissão é um trabalho ou actividade especializada dentro da sociedade, geralmente exercida por um profissional. Tais trabalhos e actividades geralmente requerem estudos extensivos e a masterização de um dado conhecimento”.<sup>75</sup>

Em Portugal só a partir dos 16 anos é que os indivíduos podem exercer uma actividade profissional.

O mercado de trabalho evolui com a ajuda das novas tecnologias. Existem muitas profissões que acabaram por desaparecer. Longe vão os tempos em que uma pessoa tinha uma determinada função. Actualmente e, apesar da falta de emprego uma só pessoa desempenha o trabalho que outrora era realizado por duas ou três pessoas. Retenção de custos e despesas, cortes nos funcionários, vidas de baixos lucros são várias as razões para que algumas profissões deixem de existir. No entanto, a função em si continua a se desempenhada por alguém, ainda que apoiado por uma simples máquina.

Desde os meados do último século que assistimos a alterações no mundo do trabalho, devido às exigências da própria sociedade surgindo, designadamente, o teletrabalho, o trabalho independente, a subcontratação, o trabalho temporário, o trabalho nocturno, o trabalho por turnos, etc.

Concomitantemente há novas formas de organização de empresas, nomeadamente o trabalho em equipa (organização mais horizontal), maior responsabilização, polivalência e rotatividade, trabalho por turnos, *downsizing*, *outsourcing* e flexisegurança.

Constatamos que há novos padrões da população trabalhadora, com o seu envelhecimento, maior componente feminina, novos fluxos migratórios, uma integração dos trabalhadores com deficiência, associados a uma precariedade dos vínculos e novas tecnologias.

Todas estas condicionantes têm o seu efeito sinérgico para os factores de risco emergentes da sociedade contemporânea.

O trabalho, enquanto factor imprescindível ao desenvolvimento técnico, económico e social, tem representado um papel de capital importância ao longo de toda a história da humanidade. A força laboral mundial abrange um avultado contingente de pessoas (cerca

de 45% da população)<sup>76</sup> que dedicam uma parte considerável da sua vida adulta ao desempenho de actividades profissionais nem sempre isentas de perigo e, muitas vezes, pouco gratificantes. Desta forma, a salubridade dos ambientes de trabalho constitui um elemento relevante em matéria de saúde e bem-estar das populações. Não deve ser entendida como um mero problema de gestão de riscos profissionais restrito aos locais de trabalho. Deve ser encarada na perspectiva globalizante e integradora que caracteriza as acções de promoção da saúde.

Segundo estimativas da Organização Internacional do Trabalho em cada dia morrem 5000 trabalhadores como resultado das doenças relacionadas com o trabalho.<sup>77</sup>

A abordagem dos problemas do âmbito da saúde ocupacional é necessariamente influenciada por diversos elementos de índole contextual, dos quais destacamos o grau de desenvolvimento socioeconómico e cultural, o nível de industrialização, o modelo organizativo e as características dominantes dos serviços e da prestação de cuidados de segurança, higiene e saúde nos locais de trabalho.

A estratégia mundial “Saúde ocupacional para todos”, definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 1995) (Beijing, China) em 1994, inclui objectivos relativos à saúde dos trabalhadores nos locais de trabalho, de carácter genérico, os quais terão de ser operacionalizados através de programas específicos a realizar nos diversos países, de acordo com a sua estrutura política. No entanto, qualquer que seja o modelo conceptual subjacente, a abordagem prática das (inter) relações trabalho/saúde (doença) implica um conhecimento adequado das variáveis (factores) profissionais em jogo e das respectivas repercussões, positivas ou negativas, sobre a saúde dos trabalhadores. Este know-how adquire-se por análise das situações reais de trabalho, as quais se caracterizam, por uma enorme complexidade.<sup>78</sup>

Na realidade, é sempre elevado o número de variáveis presente em qualquer situação de trabalho. Algumas por terem como característica comum, a capacidade de interferirem e deste modo condicionado-a, com a actividade, física ou outra, dos trabalhadores, agrupam-se numa categoria denominada por condições de trabalho.<sup>79</sup> Este grupo de variáveis tem constituído o alvo privilegiado dos estudos sobre relações trabalho/saúde (doença) realizados no âmbito e na perspectiva de intervenção da medicina do trabalho. É uma abordagem centrada na teoria dos factores (profissionais) de risco, identificados como responsáveis (reais ou potenciais) de efeitos adversos para a saúde, incluindo a ocorrência de situações de doença relacionadas com o trabalho.<sup>80</sup>

Uma componente essencial da actividade específica de medicina do trabalho consiste, por um lado, na identificação e caracterização dos efeitos sobre o organismo resultantes da exposição a factores de risco de natureza profissional e, por outro lado, na consequente interpretação das relações existentes entre aquelas exposições e os efeitos observados.<sup>81</sup>

O estudo dos factores de risco laborais é uma matéria complexa, mas essencial para que se compreenda a problemática dos acidentes e doenças profissionais e a forma como estes afectam a performance das organizações e da sociedade em geral.

A forma como os factores profissionais intervêm na história natural da doença, isto é, o papel que desempenham na génese, na evolução ou no desfecho dessa mesma doença, permite classificar as situações nosológicas reconhecidamente influenciáveis pelo trabalho em três grandes categorias:

- Doença profissional – aquela em que factores inerentes ao trabalho constituem condição *sine qua non* para a sua génese;
- Doença relacionada com o trabalho (*work-related disease*) – a influência do (s) factor(es) profissional(ais) diluída num contexto multifactorial, não tem carácter decisivo;
- Doença agravada peço trabalho – incluem-se as situações em que a influência dos factores profissionais incidem apenas na sua evolução e no correspondente resultado final.

As interacções trabalho-saúde representam o objecto de estudo e de intervenção próprio da saúde ocupacional.

Em Saúde Ocupacional, o diagnóstico e a prevenção das doenças profissionais assentam em quatro principais etapas metodológicas:

- Estudo das situações de trabalho
- Diagnóstico das situações de risco
- Selecção dos indicadores de exposição mais relevantes
- Definição dos decorrentes programas de prevenção.<sup>82</sup>

A finalidade primordial da avaliação dos riscos profissionais é sempre a de os prevenir, devendo, quando não possam ser eliminados, ser atenuados e o risco residual controlado.<sup>83</sup>

Deste modo, qualquer estratégia preventiva, no contexto do binómio trabalho/doença,

deverá centrar-se na exigência de avaliar os riscos, primeiro, para projectar intervenções coerentes, logo a seguir.

O número e a diversidade dos factores de risco para a saúde potencialmente existentes num ambiente de trabalho são consideráveis. Esses factores, que actuam, por vezes em associação, outras vezes de forma isolada, são habitualmente classificados consoante a sua natureza, em factores físicos, químicos, biológicos e psicossociais.

A importância relativa destas quatro categorias de factores de risco pode, de certo modo, ser avaliada pela circunstância de, em dados publicados pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 1995), constarem como agente de doença profissional:

- Cerca de 100 000 substâncias químicas, 200 a 300 das quais são mutagénicas e cancerígenas;
- 200 Agentes biológicos;
- Algumas dezenas de agentes físicos.

De entre o considerável número e a grande diversidade de elementos condicionantes da saúde existentes num ambiente de trabalho, as substâncias químicas ocupam o mais extenso grupo de factores de risco de natureza profissional.<sup>79</sup>

No âmbito dos riscos associados a agentes químicos existem quatro tipos de agentes, que pelo seu elevado grau de perigosidade para o ser humano, devem ser referenciados, nomeadamente:

- Os cancerígenos;
- O cloreto de vinilo monómero;
- O amianto;
- O chumbo.

Estes agentes químicos específicos, embora se enquadrem no âmbito dos riscos associados a agentes químicos gerais, têm legislação (comunitária e nacional) específica que regulamenta os valores limites de exposição, definição do tipo de agentes e medidas de prevenção a implementar. As doenças provocadas por este tipo de agentes passam por:

- Abestose;
- Cancro pulmonar;
- Mesotelioma;
- Lesões pleurais;

- Fibroses do fígado e do baço;
- Perturbações circulatórias das mãos e dos pés.

Em Portugal, a Lista das Doenças Profissionais actualmente em vigor identifica 31 tóxicos orgânicos e inorgânicos como agentes químicos susceptíveis de provocar doença profissional, referenciando, ainda outras substâncias e compostos químicos na génese de doenças profissionais do aparelho respiratório ou da pele, ou como potenciais indutores de tumores ou de manifestações alérgicas das mucosas.<sup>84</sup>

Actualmente as substâncias químicas desempenham nas sociedades e na vida humana um papel determinante, o que as torna elementos indissociáveis dos processos industriais, cada vez utilizados em maior escala, na agricultura e, de modos diversos, reconhecem-se no conteúdo de inúmeros serviços. São parte integrante da esmagadora maioria das actividades humanas.

O risco químico acompanhou desde sempre a actividade humana, apesar de o homem ter demorado tempo a disso tomar consciência.<sup>85</sup>

Segundo o International Programme on Chemical Safety (IPCS), iniciativa comum da Organização Mundial da Saúde (OMS), Organização das Nações Unidas (ONU) e Organização Internacional do Trabalho (OIT), estima-se em cerca de 100 mil o número de substâncias químicas puras existentes, em 4 milhões o de compostos com utilização comercial e em várias centenas o número de químicos de síntese anualmente introduzidos no ambiente de vida humana.<sup>86</sup> De acordo com o Instituto Português Qualidade em saúde (IPQS), o incremento das indústrias químicas e a utilização ou produção de substâncias químicas noutras indústrias e tipos de actividades deverá, no futuro, continuar a crescer e a disseminação da sua aplicação poderá potenciar os inerentes problemas de efeitos para a saúde.

A metodologia de prevenção de eventuais efeitos relacionados com a exposição profissional a substâncias químicas, será fundamentalmente baseada na avaliação da dose externa, na medida em que, para a maioria das substâncias químicas, os conhecimentos de toxicocinética e de toxicodinâmica disponíveis não permitem, num número significativo de situações, o recurso a marcadores biológicos pelo menos com especificidade e sensibilidade validadas.<sup>87</sup>

São consideravelmente inferiores os estudos que investigam os factores de riscos psicossociais, comparativamente, por exemplo, com os factores de risco físico.

O trabalhador em contexto de trabalho age influenciado não só pelas condições e características da situação de trabalho, mas igualmente, e de modo determinante, pelas suas condições de vida. É na interacção destas dimensões que se situam os factores de risco psicossociais.<sup>88</sup> As existentes classificações de incapacidades e doenças profissionais não incluem nenhum tipo de doenças de natureza psicossocial, ainda que no Espaço Europeu se verifiquem movimentações que alertam para a importância da consciencialização e do estudo das origens das perturbações psicossociais, contrariamente a Portugal que não possui nenhuma referência explícita na Legislação Portuguesa ao conceito de factores psicossociais no trabalho.

A verdade é que os resultados que o trabalho apresenta sobre a nossa saúde, são em grande parte “silenciosos e não apreendidos pelo saber médico”<sup>89</sup> sobretudo no domínio dos factores de risco psicossociais, domínio este invisível pela ausência de relações causa – efeito, pela presença de múltiplas causas e pela ausência de uma grande expressão, através de um número representativo.

A globalização conduz a rápidas e inúmeras mudanças no ambiente organizacional e a incertezas ameaçadoras provocadas pela velocidade com que as mesmas ocorrem.

Com o crescente sentimento de insegurança, incerteza e imprevisibilidade dos trabalhadores face às actuais condições de um mercado de trabalho em permanente mudança, assiste-se a uma mudança dos iscos de trabalho, uma vez que é estreita a relação entre a insegurança no trabalho e o stress por um lado, e por outro baixos níveis de saúde física. O medo de perder o emprego cria situações em que os trabalhadores acabam por não estar em condições de exprimirem, no seu local de trabalho, os primeiros sinais referentes aos seus limites fisiológicos, colocando em perigo o seu estado de saúde.<sup>90</sup>



## 5 - CANCRO DA CABEÇA E PESCOÇO

Os tumores de cabeça e pescoço pela expressiva incidência e mortalidade, assim como alta letalidade, constituem-se em relevante preocupação para a saúde no mundo, particularmente nos países em desenvolvimento.<sup>91</sup> É o sexo cancro mais comum a nível mundial, só na Europa estima-se que existam cerca e 143 000 casos deste tipo de cancro.<sup>6</sup>

O cancro de cabeça e pescoço representa cerca de 3% a 5% dos cancros nos Estados Unidos.<sup>6</sup>

O cancro da cabeça e pescoço inclui neoplasias da língua, boca, glândulas salivares, faringe, laringe e outras zonas localizadas na área da cabeça e pescoço.<sup>92</sup> A maioria dos tipos de cancro de cabeça e pescoço são mas comuns em pessoas mais velhas (superior a 50 anos) e aumenta com a idade. São também, de acordo com os estudos conhecidos, mais frequentes no género masculino do que no género feminino<sup>93</sup> As pessoas que têm longos períodos de exposição ao sol na sua vida diária, têm mais probabilidade de cancro na área dos lábios e orelha.<sup>94</sup>

A estimativa de incidência do cancro de cavidade oral para 2005, no mundo, foi de 200.000 casos novos entre os homens e 104.000 entre as mulheres, 160.000 e 68.000 óbitos, respectivamente.<sup>95</sup>

O cancro de cavidade oral é uma doença largamente atribuída a exposições ambientais. Os principais agentes etiológicos envolvidos são o tabaco (fumado ou mascado) e o uso de álcool, com efeito sinérgico já demonstrado e uma fracção atribuível próxima de 90%.<sup>96</sup> Porém, sabe-se que apenas uma pequena parcela de fumadores e consumidores de álcool desenvolvem o cancro, sugerindo a presença de co-factores que podem incluir o HPV ou ainda outros agentes infecciosos. Dieta precária em certos nutrientes e alguns aspectos da higiene oral são descritos como prováveis co-factores.<sup>96</sup> Além disso, a relevância das exposições ocupacionais na etiologia do cancro de cavidade oral vem sendo cada vez mais estudada, apesar de ainda não estar claramente estabelecida.

Em estudo caso-controle conduzido nos Estados Unidos de desenvolver cancro de cavidade oral entre fumadores que não usavam álcool e entre consumidores de álcool que não fumavam. Além disso, observou-se que a combinação de ambas as exposições foi

associada com aumento do risco de desenvolver o cancro, o que sugeriu uma interacção múltipla.<sup>97</sup>

Uma relação causal entre consumo de álcool e cancro de cavidade oral vem sendo relatada desde a década de 50, enquanto um efeito sinérgico entre o uso de álcool e fumo foi demonstrado já nos anos 70. O efeito carcinogénico do álcool independente do tabaco, isto é, um aumento do risco em não fumadores, foi primeiramente descrito em 1961 e corroborado desde então.<sup>98</sup> Estudo caso controle de base hospitalar realizado em Madrid, investigou a associação entre tabaco, álcool e cancro de cavidade oral. Setenta e cinco casos e 150 controles foram entrevistados quanto a esta exposição e os resultados demonstraram um elevado risco de cancro oral em consumidores de álcool. Este risco foi significativo com o consumo de mais 50 gramas de álcool por dia (OR: 5,3 ; IC 95%: 1,95-14,43). Como na amostra do estudo 50% dos pacientes bebiam regularmente, foi considerado consumo de até 50 gramas diárias como consumo social, não permitindo significância estatística para doses menores no estudo.<sup>99</sup>

Evidências sugerem diferença na carcinogenicidade do álcool conforme o sítio da cabeça e pescoço, mostrando um maior risco de desenvolvimento de cancro em sítios anatómicos com contacto directo com o álcool, como língua e hipofaringe.<sup>98</sup>

A associação entre dieta e cancro oral tem sido sugerida à muito tempo. Um estudo caso-controle multicêntrico, de base hospitalar, foi realizado na Itália e na Suíça, com o objectivo de avaliar a associação de cancro da cavidade oral e faringe com vários factores de risco entre eles hábitos da dieta. Foi observado efeito protector associado ao alto consumo de vegetais verdes (OR: 0,25 ; IC 95%: 0,15-0,44), de frutas frescas (OR: 0,58 ; IC 95%: 0,37-0,89) e beta-caroteno (OR: 0,54 ; IC 95%: 0,34-0,86).<sup>100</sup>

Acredita-se que a higiene oral precária é um factor de risco para tumores de cabeça e pescoço, especialmente cancro da cavidade oral. Foi realizado um estudo caso-controle com 100 doentes com diagnóstico de carcinoma epidermóide do trato aerodigestivo superior e 214 controles. A higiene oral e o estado dos dentes foram significativamente pior nos casos. A higiene oral foi positivamente relacionada com o consumo de álcool e tabaco. Este estudo mostrou uma higiene oral precária e um estado dental pobre nos doentes com cancro cabeça e pescoço.<sup>101</sup>

Foi investigada a relação entre variáveis de saúde dental e risco de cancro de trato aerodigestivo superior em estudo caso-controle realizado no sul do Brasil, com 717 casos de cancro de cavidade oral, faringe e laringe e 1434 cocontroles. O tempo de uso de prótese dentária não se mostrou associado em nenhum destes tipos de cancro, mas a história de

lesões orais secundárias à má colocação de próteses mostrou-se associada com cancro da boca (OR: 2,3; IC: 95%: 1,2-4,6) e de faringe (OR: 2,7; IC 95%: 1,1-6,2) entre os utilizadores de prótese dentária. Uma frequência de escovação dentária menos do que uma vez ao dia também foi associada com risco de cancro da língua (OR: 2,1; IC 95%: 1,0-4,3) e outras partes da cavidade oral (OR: 2,4; IC 95%: 1,0-5,4). Os investigadores concluíram que higiene oral precária devido à escovação menos frequente e lesões devido ao uso de prótese são factores de risco para cancro da cavidade oral e que é pouco provável que os resultados se devam a um número insuficientes de controlos ou algum factor de confusão.<sup>102</sup>

Nos últimos 15 anos o papiloma vírus humano (HPV), um factor necessário ao desenvolvimento do cancro servicial tem sido associado etiologicamente com cancro da cavidade oral e da orofaringe, principalmente com o carcinoma epidermóide.<sup>103</sup> Poucos estudos têm examinado outros tipos histológicos, possivelmente porque a maioria dos tumores de cabeça e pescoço são carcinomas epidermóides (95%) ou por acreditarem que este tipo histológico esteja associado ao HPV.

Tem sido documentada em estudos prévios a relação entre o desenvolvimento de cancro de cabeça e pescoço e o exercício de determinadas ocupações, como: pescadores, agricultores, pintores, pedreiros, condutores de veículos a motor, trabalhadores da construção civil.<sup>104</sup>

Estudo realizado na Suécia, utilizando dados do censo (1960 e 1970) e do registo do cancro (1971 – 1989), investigou a relação entre exposição de pintores e trabalhadores de fábricas de tintas e risco de cancro entre homens e mulheres suecos. Os resultados encontrados vão de encontro com as publicações da International Agency for Research on Cancer que classificam a profissão de pintor como uma causa ocupacional de cancro e acrescentam evidências de que o risco de certos tipos de cancro são mais elevados com a exposição processo de produção de tintas.<sup>105</sup>

A incidência do cancro da laringe, no mundo, tem-se apresentado com o mesmo padrão da neoplasia do pulmão, isto é com uma pequena diminuição da incidência em homens brancos com menos de 65 anos, mas aumentado nas mulheres em geral, e em homens de raça negra e branca com mais de 65 anos.<sup>106</sup>

O cancro da laringe é um dos mais frequentes a atingir a região da cabeça e pescoço, representando cerca de 25% dos tumores malignos que incidem nesta área. Aproximadamente 2/3 desses tumores surgem na glote e 1/3 na laringe supraglótica.

Estima-se que 75% a 90% destes tipos de cancro sejam atribuídos ao fumo.<sup>107</sup> Alguns autores demonstram que este risco se eleva com o aumento do número de cigarros consumidos por dia e do número de anos do hábito de fumar.<sup>108</sup>

Vários factores de risco estão envolvidos na génese do cancro da laringe, a maior parte deles são atribuídos ao tabaco e ao álcool, tendo a associação de exposição, um efeito de risco multiplicado.

Risco ocupacional tem sido associado ao cancro da laringe tal como amiantos, ácidos inorgânicos fortes, poeira de cimento e sílica.

No estudo de caso controle de base hospitalar foi avaliado o risco de cancro da laringe devido a exposições químicas como o diesel, gasolina, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e solventes. Aumento no risco ocorreu devido a exposição a diesel, gasolina, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, este ultimo apenas naqueles também expostos ao diesel.<sup>109</sup>

Estudo caso-controle a uma coorte realizado com mecânicos de automóveis em Michigan demonstrou associação entre cancro da laringe e exposição contínua cumulativa a fluidos metálicos utilizados para lubrificar, evitar corrosões as maquinarias, concordando com conclusões prévias da coorte.<sup>110</sup>

Num estudo caso-controle de base populacional realizado na Alemanha, no período de 1998 a 2002, também avaliou o risco ocupacional para o desenvolvimento de cancro da laringe. Foram obtidas evidências que demonstraram aumento do risco em pessoas que foram expostas à poeira de cimento durante o trabalho em construções civis.<sup>111</sup>

Infecção pelo vírus Epstein Barr é um dos agentes etiológicos conhecidos para o cancro da nasofaringe em áreas endémicas, como Singapura, China Southern e as bacias do Mediterrâneo.<sup>112</sup>

Vários estudos retrospectivos verificaram que a maior parte dos pacientes tinha uma ocupação com base na agricultura. Ainda de referir que a média de idades situavam-se entre a 5ª e a 6ª década de vida<sup>113</sup> e o sexo que predominou foi o masculino.<sup>114</sup>

De acordo com estudo realizado os dados espelham o que já estudos anteriores revelavam, predomina o sexo masculino, a faixa etária situa-se a partir da 5ª década de vida e o fumo de tabaco e o consumo de álcool são os maiores factores de risco estabelecidos para este tipo de cancro.<sup>114</sup>

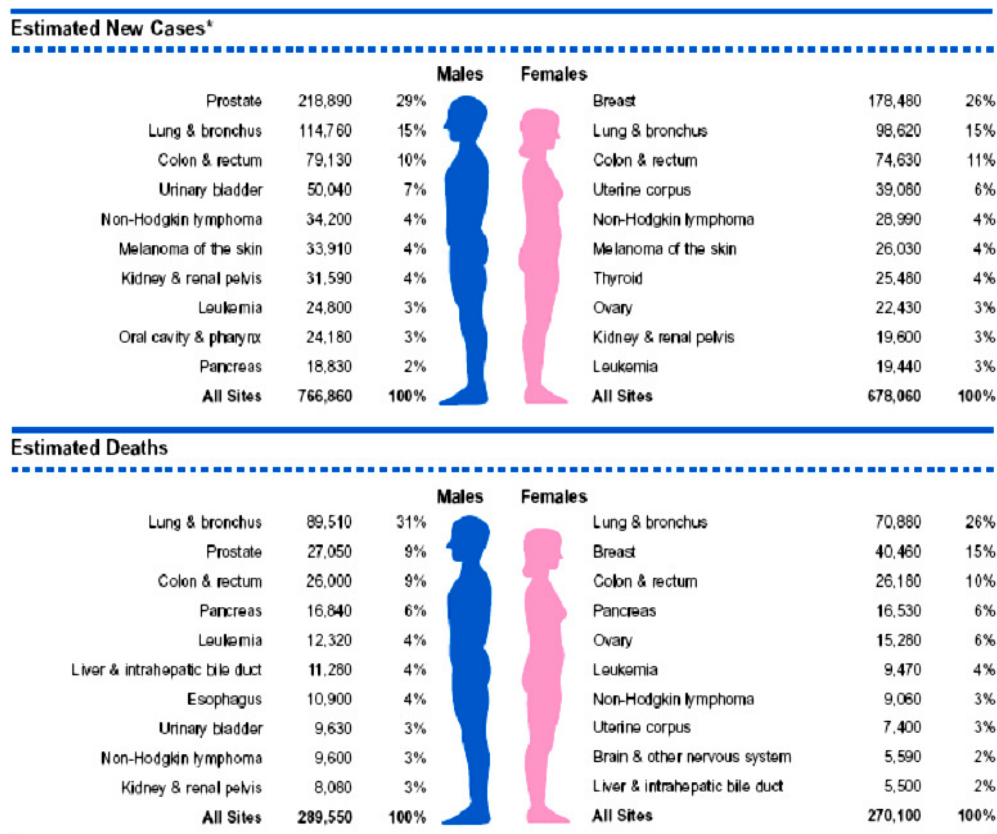
## 6 - CANCRO DO PULMÃO, BRÔNQUIOS E TRAQUEIA

O cancro representa uma das neoplasias mais frequentes a nível mundial sendo responsável pela maior taxa de mortalidade por malignidade em ambos os sexos.

Apesar dos avanços registados no diagnóstico, estadiamento e tratamento do cancro do pulmão, a sobrevivência global não aumentou significativamente durante as últimas duas décadas, permanecendo inferior a 15% aos 5 anos.

Nos Estados Unidos, o *Câncer Statistics 2007*<sup>115</sup> revela-nos que o cancro do pulmão ocupa a segunda posição na lista de novos casos, tanto no sexo masculino como no feminino, a seguir ao cancro da próstata e cancro da mama, respectivamente. Por outro lado, quando se analisa o número de mortes estimadas por cancro, verifica-se que o cancro do pulmão representa a principal causa de morte em ambos os sexos. (figura 8)

Figura 8 – Mortes estimadas por cancro



Fonte: EU, 2007 (Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 2007. 57:43-66)<sup>115</sup>

É de realçar ainda que o número total de mortes atribuídas aos dois tipos de cancro mais comuns (próstata e cólon-rectal no homem e mama e colo-rectal na mulher) não ultrapassa o número de mortes atribuídas ao cancro do pulmão.

Em Portugal estima-se uma incidência de 34/100 000 com 28/100 000 novos casos para o homem e 6/100 000 para a mulher.<sup>116</sup>

Sabe-se que o tabagismo é o maior factor etiológico do cancro do pulmão, sendo responsável por 85-90% dos casos, mas que uma pequena percentagem dos fumadores desenvolve cancro do pulmão, sugerindo que a sua causa é multifactorial.<sup>117</sup> O fumo do tabaco apresenta na sua composição mais de 4000 substâncias químicas, das quais cerca de 100 são comprovados mutagêneos e carcinogêneos (nitrosaminas; hidrocarbonetos aromáticos policíclicos.<sup>117</sup> Para além do tabagismo reconhecem-se como factores de risco para esta neoplasia o tabagismo passivo, a exposição ocupacional a agentes carcinogêneos, como os abestos e o radão, a predisposição genética, factores ligados ao sexo, factores dietéticos (alimentação pobre em frutos e vegetais e rica em gorduras), estados de imunossupressão e antecedentes de cancro relacionado com o tabaco.<sup>117</sup>

O cancro do pulmão em não fumadores é mais frequente nas mulheres, mas o conhecimento da etopatogenia, alterações moleculares e prognóstico é limitado.<sup>118</sup>

Os fumadores apresentam um risco 22 vezes superior de morrerem por cancro de pulmão do que os não fumadores e, embora se possa relacionar com os diferentes grupos histológicos, esta associação com o tabagismo é mais forte com os carcinomas pulmonares de pequenas, carcinomas epidermóides e os carcinomas de grandes células.<sup>117</sup>

Os quatro grupos histológicos de cancro do pulmão, carcinoma epidermóide, carcinoma pulmonar de pequenas células, adenocarcinoma e carcinoma de grandes células, representam 95% dos casos diagnosticados, variando a sua incidência relativa ao longo de décadas. Na altura do pico epidemiológico do tabagismo, o grupo histológico de cancro do pulmão mais frequente era o carcinoma epidermóide, encontrando-se o carcinoma pulmonar de pequenas células também como um dos mais diagnosticados, mas a partir da década de 80 do século XX, o adenocarcinoma começou a aumentar de incidência, ultrapassando o carcinoma epidermóide.<sup>119</sup>

Os carcinomas bronquíolo-alveolares, um subgrupo dos adenocarcinomas<sup>120</sup> é hoje aceite como uma entidade clínico-patológica distinta, tem uma predilecção pelas mulheres jovens não fumadoras.<sup>121,122</sup> Segundo estudos efectuados, o exacto papel dos estrogénios na carcinogénese brônquica ainda não estão esclarecidos, mas eles poderão actuar directamente como agentes carcinogénicos na formação de adducts de ADN após a sua

activação em catecol-estrogénios.<sup>123,124</sup> Pelo contrário outros trabalhos mostram um certo efeito protector dos estrogénios, mas paralelamente, existem factores confusionais que levam a crer que as diferenças apontadas têm justificação à luz do comportamento biológico próprio de cada sexo.<sup>125,126</sup>

Num estudo retrospectivo baseado numa revisão sistemática dos casos de cancro do pulmão efectuado com base hospitalar em Portugal entre 2003 e 2006, foram avaliados os seguintes parâmetros: idade, sexo, hábitos tabágicos, performance status, tipos histológicos, estadiamentos, terapêutica e sobrevida ao 1 ano. Foram analisados 192 casos, com uma média etária global de 67,2 anos sendo 83% do sexo masculino e 17% do sexo feminino. À data do diagnóstico, 3,1% dos doentes apresentavam idade inferior a 45 anos e 48,4% apresentavam idade superior a 70 anos. Relativamente aos hábitos tabágicos, 72,4% eram fumadores e 27,6% eram não fumadores. Do ponto de vista histológico, obtiveram 171 casos (89,1%) de carcinoma pulmonar de não pequenas células e 21 casos (10,9%) de carcinoma pulmonar de pequenas células. Verificou-se um predomínio do adenocarcinoma (47,4%), seguido do carcinoma epidermóide (27,1%) e do carcinoma pulmonar de pequenas células (10,9%).<sup>134</sup>

Em concordância com estudos na Europa e nos Estados Unidos, sabe-se hoje que as mulheres desenvolvem mais vezes adenocarcinomas do que carcinomas epidermóides, sendo também que existem 2,5 vezes mais mulheres não fumadoras com cancro do pulmão do que os homens.<sup>124</sup>

Os tumores da traqueia são raros, representando apenas 0,3% de todos os tumores.<sup>127</sup> A incidência destes tumores é inferior a 0,2 por 100 000 habitantes e 180 vezes menos frequente do que os cancros do pulmão.<sup>127</sup>

Embora o carcinoma de células escamosas da traqueia esteja relacionado com o tabaco, pouco se sabe acerca da etiologia dos tumores da traqueia, excepto pela associação com outros tumores, particularmente na laringe e no pulmão.<sup>128</sup>

O carcinoma de células escamosas é o tumor mais comum, representando 50% do total, seguindo-se o carcinoma adenóide cístico com 20%.<sup>127</sup> Outros tumores malignos são muito raros e na literatura consistem acima de tudo em relatos de casos clínicos.<sup>129</sup>

## **PARTE II – ESTUDO EMPÍRICO**



## 7 - MATERIAIS E MÉTODOS

Os desenhos e métodos de investigação constituem uma das partes nobres de qualquer estudo. São estes que permitem, ou não, responder à grande questão de investigação colocada no início, que possibilitam recolher a informação necessária com os procedimentos adequados, que induzem identificar e exaltar os aspectos mais importantes da investigação.<sup>130</sup>

O desenho metodológico não é mais do que a descrição de como se vai realizar a investigação, e é tão só, o plano de estudo ou o protocolo de investigação.<sup>131</sup>

O grande objectivo é descrever em pormenor como se realizou o estudo, de tal forma, que qualquer pessoa o possa replicar com base na informação recebida.<sup>130</sup>

Os métodos de investigação constituem-se como uma organização mais detalhada e parcial dos desenhos de investigação.

Etimologicamente, método provém do latim e este do grego, significando caminho ou procedimento numa direcção.

Este estudo teve como método de investigação, o método epidemiológico o qual permite identificar a distribuição das doenças e dos factores que lhe estão associados.<sup>130</sup>

Neste capítulo faremos uma abordagem ao tipo de estudo e seus objectivos, à questão de investigação, à operacionalização das variáveis, à amostra, à colheita de dados, aos procedimentos formais e éticos e ao tratamento dos dados.

### 7.1 – ESCOLHA DO TEMA

O trabalho que aqui surge, resulta de um desafio lançado pelo Professor Doutor Massano Cardoso, para procurar possíveis relações entre a incidência de cancro de cabeça e pescoço e pulmões, brônquios e traqueia relacionado com profissão/ocupação.

Esta área da oncologia é-nos particularmente querida dada a vivência profissional de tantos anos no IPOCFG – EPE, e a realidade por nós constatada vai no sentido de tentar demonstrar esta sinergia entre estes dois vectores.

Sabemos que em termos de investigação científica em Portugal apenas se afloram esboços de factores ocupacionais e cancro, no entanto, de concreto não existem estudos que demonstrem evidências.

Dada a temporalidade da apresentação da dissertação, optámos por avaliar os cancros da cabeça e pescoço e pulmão, brônquios e traqueia durante cinco anos, (2002-2006), isto porque estes tipos de neoplasias são dos principais tumores do mundo e em Portugal, em função da sua mortalidade, prevalência, incidência e sobrevida.

Seria de certo interessante efectuar esta análise a todos os tipos de cancros para que deste modo o estudo tivesse uma projecção e uma maior abrangência para a população portuguesa, no entanto, será o lançar de uma pequena pedra e quem sabe no futuro, outros trabalhos possam surgir para que desta forma se apliquem medidas correctivas no sentido de dar-mos mais qualidade de vida às populações.

## 7.2 - TIPO DE ESTUDO, OBJECTIVOS E QUESTÕES DE INVESTIGAÇÃO

O modelo do presente estudo é do tipo observacional, no qual o investigador não intervém, apenas desenvolve procedimentos que descrevem os acontecimentos que ocorrem naturalmente, sem a sua intervenção, e quais os efeitos dos acontecimentos com as variáveis e qual a consequência nos sujeitos em estudo; sendo também analítico, permitindo responder à questão de porque é que os sujeitos têm aquelas características.<sup>130</sup>

Poderemos acrescentar ainda que, globalmente, se trata de uma investigação transversal, na medida em que se realizou a colheita de dados uma única ocasião, e retrospectiva, na medida em que os dados recolhidos se referem a factos passados e presentes.<sup>130</sup>

Centrados nos indivíduos residentes na região centro do país com diagnóstico de Cancro de Cabeça e Pescoço e Cancro do Pulmão, Brônquios e Traqueia diagnosticado entre 2002 e 2006, definimos como objectivos centrais para o presente estudo:

- Analisar possíveis relações entre o tipo de tumor e algumas variáveis sócio-demográficas;
- Analisar possíveis relações entre o tipo de tumor e sua incidência e a profissão/ocupação.

Daqui decorrem duas questões de investigação:

- Que relações entre o tipo de tumor e algumas variáveis sócio-demográficas?
- Que relações entre o tipo de tumor e sua incidência e a profissão/ocupação?

### 7.3 - POPULAÇÃO E AMOSTRA

A obtenção dos dados para o estudo foi efectuada através da base de dados do ROR da região centro (2006), do IPOCFG-EPE, durante o mês de Maio a Junho de 2009.

No presente estudo considerámos como universo geral todos os indivíduos com patologia oncológica do foro de cabeça e pescoço e pulmão, brônquios e traqueia, durante cinco anos, no período compreendido entre 2002 e 2006.

Este referencial foi seleccionado em virtude dos dados oncológicos da zona centro publicados a nível nacional, se reportarem efectivamente até ao ano de 2006, e como pretendíamos analisar os últimos cinco anos, este foi o intervalo escolhido.

O número de indivíduos da amostra foi de 1011, sendo 708 de casos de carcinomas de cabeça e pescoço e 303 de casos de carcinomas do pulmão, brônquios e traqueia.

### 7.4 - VARIÁVEIS

Variável é uma palavra que deriva do latim (*variable*) e que se refere aquilo que varia ou pode variar; que é inconstante, mutável; que pode tornar diferentes valores.<sup>132</sup> Que se distribuem por diferentes níveis ou que é de diferentes tipos e é o oposto a uma constante.<sup>130</sup>

Estarão em estudo várias variáveis que passamos a descrever e operacionalizar.

#### **Tipo de tumor**

- Para a estatística descritiva foram utilizados o tipo histológico e a localização do tumor.

- Para a estatística inferencial procedeu-se ao agrupamento dos tumores em dois grandes grupos relacionados com a sua localização. São eles: a) tumores da cabeça e pescoço; b) tumores do pulmão, brônquios e traqueia.

#### **Idade**

- Procedeu-se ao agrupamento dos indivíduos em classes de 5 anos, calculando-a à data do diagnóstico.

#### **Género**

## **Área de residência**

- Procedeu-se ao agrupamento dos indivíduos em função do distrito de residência.

## **Actividade profissional**

- O referencial de base foi a Classificação Nacional de Profissões que as divide em nove grandes grupos, tendo estes sido utilizados para a estatística descritiva.

- Para a estatística inferencial, foram agrupados em dois grandes grupos, sendo o primeiro mais direccionado com aquelas profissões que reflectem um desempenho a nível intelectual e o outro grupo aquele que exige maior esforço físico no trabalho.

No primeiro grupo englobámos:

- Quadros superiores da administração pública, dirigentes e quadros superiores de empresa;
- Especialistas das profissões intelectuais e científicas;
- Técnicos e profissionais de nível intermédio;
- Pessoal administrativo e similares;
- Pessoal dos serviços e vendedores;

Os outros grupos profissionais, nomeadamente, agricultores e trabalhadores qualificados da agricultura e pescas; operários, artífices e trabalhadores similares; operadores de instalações e máquinas e trabalhadores da montagem e trabalhadores não qualificados serão aqueles que achámos serem os de maior esforço físico dispendido enquanto trabalhadores.

A estes dois grandes grupos acrescentámos mais dois, pelo número significativo dos resultados obtidos:

- Reformados, estudantes e reformados;
- Domésticas.

## **7.5 - PROCEDIMENTOS FORMAIS E ÉTICOS**

Após efectivação do projecto para o estudo foi instruído todo o processo para pedido de autorização ao Conselho de Administração do IPOCFG-EPE (anexo I) que deliberou no sentido de autorizar o estudo em 26 de Março de 2009.

## 7.6 - TRATAMENTO ESTATÍSTICO

A etapa seguinte à recolha de dados é proceder à sua organização e análise.

Os dados foram tratados informaticamente recorrendo ao programa de tratamento estatístico Statistical Package for the Social Science (SPSS), na versão 17.0 de 2009 e, para sistematizar a informação, utilizámos técnicas da estatística descritiva e da estatística inferencial.

As técnicas da estatística descritiva aplicadas foram: frequências absolutas ( $n$ ) e relativas (%), medidas de tendência central tais como média aritmética ( $\bar{x}$ ), mediana ( $Md$ ) e moda ( $Mo$ ), medidas de dispersão ou variabilidade, como sejam o valor mínimo ( $x_{\min}$ ), o valor máximo ( $x_{\max}$ ) e desvios padrão ( $s$ ). Ao nível da estatística inferencial, foi usado o teste  $t$  de Student para diferença de médias e o teste do Qui-quadrado. A opção por estes testes justifica-se pela natureza, quantitativa ou qualitativa, das variáveis.

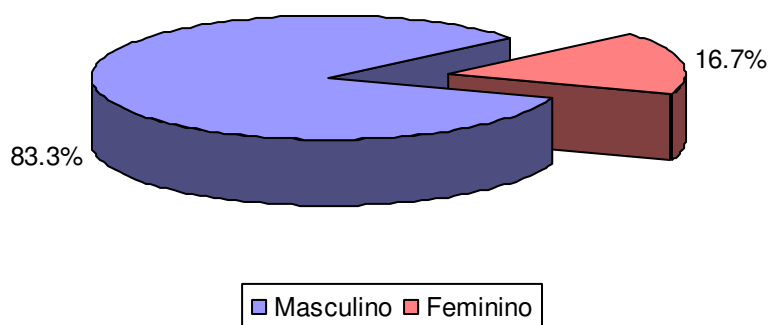
Em todos os testes fixámos o valor 0.05 para nível máximo de significância, ou seja, a probabilidade máxima aceitável para a ocorrência do erro tipo I.<sup>133</sup>

## 8 – APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS/RESULTADOS

Neste capítulo procedemos à apresentação e análise dos dados e resultados obtidos através da recolha de informação que realizámos.

No estudo foram envolvidos 1011 doentes, sendo a maioria do género masculino, concretamente 842 (83.3%).

Gráfico 3 - Doentes segundo o género



Os dados apresentados no quadro 5 permite-nos verificar que, há data de diagnóstico do tumor, os doentes tinham idades compreendidas entre 18.90 anos e 93.60 anos, sendo a média 63.47 anos com desvio padrão de 12.99 anos. Metade dos doentes tinha pelo menos 64.60 anos (valor mediano). Verificamos ainda que 21.4% tinham 75 ou mais anos, seguidos de 14.4% que tinham entre 65 e 70 anos e de 13.5% cujas idades se situavam entre 70 e 75 anos.

Para o género masculino as idades, há data do diagnóstico, situaram-se entre 22.30 anos e 92.40 anos, sendo a idade média de 62.70 anos com desvio padrão de 12.45 anos. Verificamos também que 18.5% tinham pelo menos 75 anos, seguidos de 15.1% que tinham entre 65 e 70 anos e de 12.8% que pertenciam aos grupos etários dos 55 aos 60 anos ou dos 70 aos 75 anos. Metade dos doentes deste género tinha mais de 63.35 anos.

Para os doentes do género feminino observamos idades de diagnóstico compreendidas entre 18.90 e 93.60 anos, tendo como valor médio 67.32 anos e desvio padrão de 14.87

anos. Com 75 anos ou mais observamos 35.5% dos doentes deste género, seguindo-se 16.6% que tinham entre 65 e 70 anos. Metade apresentava, há data do diagnóstico, pelo menos 70.40 anos de idade.

Como podemos constatar, os doentes do género masculino foram diagnosticados com idades inferiores aos do género feminino. Comparando os valores médios através do teste t de Student, pudemos verificar que a diferença observada é estatisticamente significativa ( $t = -3.782$ ;  $p < 0.001$ ), ou seja, podemos concluir que os doentes de género masculino tendem a desenvolver mais cedo o tipo de tumores em estudo.

No que concerne ao distrito de residência, verificamos que 22.6% pertenciam ao distrito de Aveiro, 19.7% ao distrito de Viseu, 18.7 ao distrito de Coimbra e 18.3% residiam no distrito de Leiria.

No género masculino a distribuição é proporcionalmente semelhante, sendo que 22.1% residiam em Aveiro, 20.1% no distrito de Viseu e 17.8% nos distritos de Coimbra e Leiria. Para os doentes do género feminino a distribuição é um pouco diferente, verificando-se que 24.9 residiam no distrito de Aveiro, 23.1% no distrito de Coimbra, 20.7% no distrito de Leiria e 17.8% pertenciam ao distrito de Viseu.

Comparando estatisticamente as distribuições de frequências de cada um dos géneros, verificamos que as diferenças observadas não são significativas ( $\chi^2 = 9.457$ ;  $p = 0.092$ ) pelo que podemos afirmar que os dois grupos são equivalentes face ao distrito de residência.

Quanto ao grupo profissional, verificamos que predominam os doentes dos grupos 7 e 6, respectivamente, agricultores e trabalhadores qualificados da agricultura e pescas e operários, artífices e trabalhadores similares, com percentagens de 27.5% e 16.1%. Verificamos ainda que 12.6% eram domésticas.

Para os doentes do género masculino verificamos também a predominância dos grupos profissionais 7 e 6, com percentagens de 31.7% e 19.2%, enquanto que no género feminino a maioria dos doentes, concretamente 75.1%, são domésticas. Utilizando o teste do Qui-quadrado, verificamos que as diferenças observadas entre os dois géneros são estatisticamente significativas ( $\chi^2 = 729.163$ ;  $p < 0.001$ ).

Quadro 5 - Doentes segundo os dados sócio-demográficos

Variável	Masculino		Feminino		Global	
	n	%	n	%	n	%
<b>Grupo etário (á data de diagnóstico)</b>						
[15 – 20[	-	0.0	1	0.6	1	0.1
[20 – 25[	1	0.1	1	0.6	2	0.2
[25 – 30[	2	0.2	1	0.6	3	0.3
[30 – 35[	4	0.5	1	0.6	5	0.5
[35 – 40[	21	2.5	3	1.8	24	2.4
[40 – 45[	37	4.4	9	5.3	46	4.5
[45 – 50[	83	9.9	8	4.7	91	9.0
[50 – 55[	92	10.9	13	7.7	105	10.4
[55 – 60[	108	12.8	10	5.9	118	11.7
[60 – 65[	103	12.2	15	8.9	118	11.7
[65 – 70[	127	15.1	19	11.2	146	14.4
[70 – 75[	108	12.8	28	16.6	136	13.5
≥ 75	156	18.5	60	35.5	216	21.4
Masculino: $\bar{x} = 62.70$	Md = 63.35	s = 12.45	$x_{\min} = 22.30$	$x_{\max} = 92.40$		
Feminino: $\bar{x} = 67.32$	Md = 70.40	s = 14.87	$x_{\min} = 18.90$	$x_{\max} = 93.60$		
Global: $\bar{x} = 63.47$	Md = 64.60	s = 12.99	$x_{\min} = 18.90$	$x_{\max} = 93.60$		
<b>Distrito de residência</b>						
Aveiro	186	22.1	42	24.9	228	22.6
Castelo Branco	96	11.4	9	5.3	105	10.4
Coimbra	150	17.8	39	23.1	189	18.7
Guarda	91	10.8	14	8.3	105	10.4
Leiria	150	17.8	35	20.7	185	18.3
Viseu	169	20.1	30	17.8	199	19.7
<b>Grupo profissional</b>						
Grupo 1	6	0.7	-	0.0	6	0.6
Grupo 2	42	5.0	7	4.1	49	4.8
Grupo 3	45	5.3	2	1.2	47	4.6
Grupo 4	82	9.7	7	4.1	89	8.8
Grupo 5	76	9.0	8	4.7	84	8.3
Grupo 6	162	19.2	1	0.6	163	16.1
Grupo 7	267	31.7	11	6.5	278	27.5
Grupo 8	91	10.8	-	0.0	91	9.0
Grupo 9	10	1.2	3	1.8	13	1.3
Desempregados	26	3.1	2	1.2	28	2.8
Reformados	34	4.0	-	0.0	34	3.4
Domésticas	-	0.0	127	75.1	127	12.6
Estudantes	1	0.1	1	0.6	2	0.2
<b>Legenda:</b>						
Grupo 1 - Quadros superiores da administração pública, dirigentes e quadros superiores de empresa						
Grupo 2 - Especialistas das profissões intelectuais e científicas						
Grupo 3 - Técnicos e profissionais de nível intermédio						
Grupo 4 - Pessoal administrativo e similares						
Grupo 5 - Pessoal dos serviços e vendedores						
Grupo 6 - Agricultores e trabalhadores qualificados da agricultura e pescas						
Grupo 7 - Operários, artífices e trabalhadores similares						
Grupo 8 - Operadores de instalações e máquinas e trabalhadores da montagem						
Grupo 9 - Trabalhadores não qualificados						



Relativamente à localização topográfica do tumor, verificamos que predominam os brônquios e pulmões (29.8%), a laringe (16.3%) e partes da língua não especificadas (10.5%) (quadro 6).

No género masculino a situação é idêntica, verificando-se que 28.7% dos doentes tinham tumores dos brônquios e pulmões, 18.6% apresentavam tumores na laringe, 8.9% em partes da língua não especificadas, 7.4% tinham tumores localizados na orofaringe e ainda 7.1% apresentavam tumor do lábio. Nos doentes do género feminino, surgem com maiores frequências os tumores localizados nos brônquios e pulmões (34.9%), seguidos dos tumores das partes da língua não especificadas (18.3%) e dos tumores do lábio com 11.8%.

Quadro 6 - Doentes segundo a localização topográfica do tumor

Localização topográfica do tumor	Género		Feminino		Global	
	Masculino		n	%	n	%
Lábio	60	7.1	20	11.8	80	7.9
Base da língua	17	2.0	4	2.4	21	2.1
Outras partes da língua e não especificadas	75	8.9	31	18.3	106	10.5
Gengiva	18	2.1	4	2.4	22	2.2
Pavimento da boca	26	3.1	2	1.2	28	2.8
Palato	16	1.9	4	2.4	20	2.0
Outras partes da boca e não especificadas	14	1.7	7	4.1	21	2.1
Glândula parótida	5	0.6	7	4.1	12	1.2
Outras glândulas salivares major e não especificadas	5	0.6	7	4.1	12	1.2
Amígdala	27	3.2	3	1.8	30	3.0
Orofaringe	62	7.4	3	1.8	65	6.4
Nasofaringe	21	2.5	6	3.6	27	2.7
Seio piriforme	18	2.1	-	0.0	18	1.8
Hipofaringe	56	6.7	1	0.6	57	5.6
Outras e loc. mal defin. no lábio, cavidade oral e faringe	21	2.5	3	1.8	24	2.4
Laringe	157	18.6	8	4.7	165	16.3
Traqueia	2	0.2	-	0.0	2	0.2
Brônquios e pulmões	242	28.7	59	34.9	301	29.8

Após o reagrupamento das localizações topográficas dos tumores em apenas duas categorias, conforme quadro 7, pudemos fazer a comparação estatística dos dois géneros tendo observado que as diferenças não são significativas ( $\chi^2 = 2.360$ ;  $p = 0.124$ ), ou seja, não existem evidências estatísticas que nos permitem concluir que a localização topográfica do tumor no género masculino é diferente da localização no género feminino.

Quadro 7 - Associação entre a localização topográfica do tumor e o género

Localização topográfica do tumor (agrupada)	Masculino		Feminino		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
Cabeça e pescoço	598	71.0	110	65.1	2.360	0.124
Traqueia, brônquios e pulmões	244	29.0	59	34.9		

Quanto aos resultados do estudo histológico (quadros 8 e 9) verificamos que praticamente metade dos doentes (49.9%) tinham carcinomas de células escamosas, SOE, seguidos de 12.6% com carcinomas de células escamosas, SOE, Queratinizante, de 9.4% que tinham carcinoma, SOE, de 7.2% com adenocarcinomas e de 6.3% que apresentavam neoplasia maligna.

No género masculino a situação é semelhante, sendo que a maioria dos doentes sofria de carcinomas de células escamosas, SOE (53.0%), seguidos de 12.8% que tinham carcinomas de células escamosas, SOE, Queratinizante, de 9.5% que tinham carcinoma, SOE e de 6.5% com adenocarcinomas e de 5.9% que apresentavam neoplasia maligna. Para os doentes do género feminino os casos mais frequentes não idênticos mas com proporções diferentes. Assim, verificamos que 34.3% dos doentes deste género sofria de carcinomas de células escamosas, SOE, seguidos de 11.2% que tinham carcinomas de células escamosas, SOE, Queratinizante, de 10.7% com adenocarcinomas de 10.1% que tinham carcinoma, SOE e de 8.3% que apresentavam neoplasia maligna.

Dada a grande dispersão dos dados e a dificuldade em fazer reagrupamentos não foi possível fazer a comparação estatística entre os dois géneros.

Quadro 8 - Doentes segundo o resultado do estudo histológico

Resultado do estudo histológico	Género		Feminino		Global	
	Masculino		n	%	n	%
	n	%	n	%	n	%
Neoplasia, maligna	50	5.9	14	8.3	64	6.3
Células tumorias malignas	1	0.1	-	0.0	1	0.1
Carcinoma “In Situ”, SOE	1	0.1	1	0.6	2	0.2
Carcinoma, SOE	78	9.3	17	10.1	95	9.4
Carcinoma de grandes células, SOE	3	0.4	-	0.0	3	0.3
Carcinoma indiferenciado, SOE	5	0.6	3	1.8	8	0.8
Carcinoma pleomórfico	2	0.2	-	0.0	2	0.2
Carcinoma fusocelular	2	0.2	-	0.0	2	0.2
Carcinoma pseudossarcomatoso	-	0.0	1	0.6	1	0.1
Carcinoma de pequenas células, SOE	23	2.7	-	0.0	23	2.3
Carcinoma “Oat Cell”, Carcinoma avenocelular	3	0.4	-	0.0	3	0.3
Carcinoma não de pequenas células	1	0.1	-	0.0	1	0.1
Carcinoma papilar, SOE	-	0.0	1	0.6	1	0.1
Carcinoma verrucoso, SOE	4	0.5	1	0.6	5	0.5
Carcinoma papilar de células escamosas	1	0.1	-	0.0	1	0.1
Carcinoma de células escamosas “In Situ”, SOE	9	1.1	6	3.6	15	1.5
Carcinoma de células escamosas, SOE	446	53.0	58	34.3	504	49.9
Carcinoma de células escamosas, SOE, Queratinizante	108	12.8	19	11.2	127	12.6
Carcinoma de células escamosas, pequenas células não queratinizante	19	2.3	2	1.2	21	2.1
Carcinoma de células escamosas, pequenas células não queratinizante	1	0.1	-	0.0	1	0.1
Carcinoma de células escamosas, Microinvasivo	-	0.0	1	0.6	1	0.1
Carcinoma linfoepitelial	2	0.2	-	0.0	2	0.2
Carcinoma basocelular, SOE	-	0.0	1	0.6	1	0.1
Adenocarcinoma	55	6.5	18	10.7	73	7.2
Carcinoma adenóide quístico	2	0.2	1	0.6	3	0.3
Tumor carcinóide, SOE	5	0.6	3	1.8	8	0.8

Quadro 9 - Doentes segundo o resultado do estudo histológico (continuação)

Resultado do estudo histológico	Género		Masculino		Feminino		Global	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Carcinoma neuroendocrino, SOE	1	0.1	-	0.0	1	0.1	1	0.1
Adenocarcinoma bronquíolo-alveolar	1	0.1	3	1.8	4	0.4	4	0.4
Adenocarcinoma alveolar	1	0.1	-	0.0	1	0.1	1	0.1
Adenocarcinoma oxifílico; Adecarcinoma de células de Hurthle	-	0.0	1	0.6	1	0.1	1	0.1
Adenocarcinoma de células claras, SOE	1	0.1	1	0.6	2	0.2	2	0.2
Carcinoma de células renais	1	0.1	-	0.0	1	0.1	1	0.1
Adenocarcinoma de células mistas	-	0.0	1	0.6	1	0.1	1	0.1
Carcinoma mucoepidermóide	2	0.2	4	2.4	6	0.6	6	0.6
Cistadenocarcinoma, SOE	1	0.1	-	0.0	1	0.1	1	0.1
Adenocarcinoma mucinoso	3	0.4	-	0.0	3	0.3	3	0.3
Carcinoma de células em anel de sinete	1	0.1	-	0.0	1	0.1	1	0.1
Carcinoma ductal invasivo	-	0.0	2	1.2	2	0.2	2	0.2
Carcinoma de células acinares	2	0.2	4	2.4	6	0.6	6	0.6
Carcinoma adenoescamoso	3	0.4	1	0.6	4	0.4	4	0.4
Carcinoma epitelial-mioepitelial	-	0.0	1	0.6	1	0.1	1	0.1
Melanoma maligno, SOE	-	0.0	1	0.6	1	0.1	1	0.1
Sarcoma, SOE	1	0.1	-	0.0	1	0.1	1	0.1
Tumor misto maligno, SOE	1	0.1	-	0.0	1	0.1	1	0.1
Carcinossarcoma, SOE	-	0.0	1	0.6	1	0.1	1	0.1
Sarcoma de Kaposi	1	0.1	-	0.0	1	0.1	1	0.1
Condossarcoma, SOE	1	0.1	2	1.2	3	0.3	3	0.3

Relativamente ao tipo de neoplasia (quadro 10) verificamos que no global da amostra em estudo e em ambos os géneros a maioria dos tumores eram malignos com localização primária, sendo as percentagens muito elevadas, respectivamente, 98.3%, 98.8% e 95.9%.

Quadro 10 - Doentes segundo o tipo de neoplasia

Resultado do estudo histológico	Género		Feminino		Global	
	Masculino		n	%	n	%
Incerto se benigno ou maligno; malignidade “borderline”	-	0.0	-	0.0	-	0.0
Carcinoma “in-situ”	10	1.2	7	4.1	17	1.7
Maligno, localização primária	832	98.8	162	95.9	994	98.3
Maligno, localização secundária, metastático	-	0.0	-	0.0	-	0.0
Maligno, incerto se primário ou metastático	-	0.0	-	0.0	-	0.0

O estudo da associação entre a localização topográfica do tumor e o grupo profissional exigiu o reagrupamento das categorias de ambas as variáveis conforme consta do quadro 11. Analisando os dados apresentados podemos verificar que as distribuições de casos são estatisticamente diferentes ( $\chi^2 = 23.009$ ;  $p < 0.001$ ) e que no grupo dos doentes com tumores da cabeça e pescoço são mais elevadas as proporções de agricultores (17.2% vs 13.5%), de operários (29.7% vs 22.4%) e de outras profissões (10.9% vs 8.9%) enquanto que no grupo de doentes que sofriam de tumores da traqueia, brônquios e pulmões são mais elevadas as percentagens de profissões predominantemente intelectuais (30.4% vs 25.8%), de desempregados, reformados e estudantes (10.% vs 4.4%) e de domésticas (13.9% vs 12.0%).

Quadro 11 - Associação entre a localização topográfica do tumor e o grupo profissional

Localização topográfica do tumor (agrupada)	Cabeça e pescoço		Traqueia, brônquios e pulmões		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
Grupo profissional (agrupado)						
Predominantemente intelectuais	183	25.8	92	30.4	23.009	<0.001
Agricultores	122	17.2	41	13.5		
Operários	210	29.7	68	22.4		
Outros	77	10.9	27	8.9		
Desempregados, Reformados, Estudantes	31	4.4	33	10.9		
Domésticas	85	12.0	42	13.9		

Estes resultados levam-nos a concluir que os tumores de cabeça e pescoço têm maior incidência nas profissões que exigem maior esforço físico. Enquanto que, os tumores da traqueia, brônquios e pulmões surgem com maior incidência nas profissões fisicamente menos exigentes.

## 9 - DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A avaliação dos resultados não pode deixar de ter em conta algumas limitações do estudo, o que justifica prudência na sua interpretação e generalização.

Um primeiro aspecto a considerar refere-se à questão temporal. O tempo que o investigador pôde dedicar ao estudo foi limitado, quer por motivos profissionais, quer pessoais, o que motivou a escolha dos tumores seleccionados, sendo de alguma forma redutor na análise geral. Teria sido gratificante investigar todas as patologias oncológicas ou também alargar o estudo às outras regiões do País. Eventualmente, no futuro, outras investigações se realizarão para comparar resultados.

O desconhecimento da história profissional dos indivíduos reformados e desempregados poderá de alguma forma ser um elemento limitador dos resultados obtidos.

As referências bibliográficas são escassas nesta matéria, o que dificultou a comparação dos resultados com outros dados científicos sobre ocupação e actividade profissional.

No entanto, todo o trabalho desenvolvido trouxe alguns resultados interessantes, os quais importa agora discutir e comparar, no sentido de ir para além da frieza dos números.

No estudo em análise verificou-se que à data do diagnóstico do tumor a média das idades se situava nos 63,47 anos. Constatou-se que os doentes do género masculino foram diagnosticados com idades inferiores aos do género feminino, sendo a diferença observada estatisticamente significativa.

Estes resultados estão em concordância com outros estudos efectuados, os quais corroboram a quinta e a sexta década de vida para este tipo de tumores.<sup>113, 134</sup>

Um estudo efectuado no Reino Unido, em 116 doentes com idades mais jovens, verificou que 52% dos doentes apresentavam entre os 41 e 45 anos, ou seja, na quarta década de vida.<sup>135</sup>

Sem pretendermos ser pretensiosos nesta matéria, relativamente à faixa etária dos casos em estudo, alvitramos também a hipótese da precária higiene oral e saúde dental serem factores de risco para os tumores da cabeça e pescoço, especialmente os da cavidade oral. Além dos estudos que alicerçam esta teoria,<sup>147, 102</sup> a nossa experiência enquanto

profissionais de saúde em oncologia contribui também para confirmar essa realidade nos nossos doentes.

Relativamente ao facto de os doentes do género masculino desenvolverem mais cedo o tipo de tumores em estudo, este é um resultado que vai de encontro a abordagens científicas divulgadas.<sup>136</sup>

No entanto, outros estudos verificaram tendência para uma diminuição da diferença registada na ocorrência de cancro entre os dois géneros, principalmente devido ao facto de que certos hábitos masculinos, provavelmente relacionados à etiologia da doença, tenham sido adoptados pelas mulheres o que pode justificar a maior prevalência do género feminino.<sup>137, 138</sup>

Num estudo retrospectivo realizado em Portugal, dos 192 casos analisados de cancro do pulmão, a média etária à data do diagnóstico situava-se na quarta década de vida, o que demonstra que cada vez mais cedo surgem estes tipos de cancro.<sup>134</sup> Salientamos que o cancro do pulmão tem vindo a tornar-se uma verdadeira epidemia, e a conseqüente tendência do aumento da taxa de mortalidade na mulher o que alterou significativamente a taxa de mortalidade por esta doença, entre os dois géneros.<sup>139</sup>

No que concerne ao grupo profissional, o predominante no estudo em análise, são os agricultores e trabalhadores qualificados da agricultura e pescas com 27,5% e 16,1% para operários, artífices e trabalhadores similares. A fracção estimada para cada tipo de cancro atribuível à ocupação foi aplicada ao número de mortes correspondentes aos tumores em 1978, nos Estados Unidos. O resultado dessa estimativa encontrou que 2% a 8% do total de cancros foram atribuídos à ocupação, sendo 4% a 7% no género masculino e de 1% no feminino.<sup>140</sup>

A exposição dos indivíduos às substâncias carcinogénicas envolvidos nestas profissões vem de encontro às conclusões apresentadas em estudos referenciados ao longo do trabalho.<sup>109, 110, 111, 142</sup>

A percentagem significativa de domésticas no nosso estudo poderá sugerir que, de algum modo, a longa exposição a agentes carcinogénicos nas suas actividades de vida diária, poderá induzir este tipo de patologias, o que de certa forma está de acordo com o descrito em estudos anteriormente realizados.<sup>109, 111</sup>

Em concordância com os resultados da nossa análise, sabe-se hoje que o cancro do pulmão representa um dos tumores mais frequentes a nível mundial encontrando-se na 2ª posição na lista de novos casos de cancro, em ambos os géneros<sup>10</sup>, o que corrobora os resultados



do presente estudo, onde se verificou uma predominância relativamente à localização topográfica do tumor, os pulmões e brônquios.

É de salientar que após o reagrupamento das localizações topográficas dos tumores em apenas 2 categorias, podemos constatar que as diferenças não são significativas, o que de algum modo sugere a necessidade de análises mais profundas.

Referenciando os resultados do estudo histológico, os carcinomas de células escamosas aparecem em praticamente metade dos doentes (49,9%), estes dados são consistentes com o estudo retrospectivo a 374 doentes realizado em São Paulo onde se evidencia que nos tumores da cabeça e pescoço, 90% a 95% destes são das características histológicas encontradas neste estudo.<sup>113, 103</sup>

No que diz respeito ao estudo da associação entre a localização topográfica do tumor e o grupo profissional os resultados revelaram que os tumores da cabeça e pescoço têm maior incidência nas profissões que exigem maior esforço físico.

Poder-se-á inferir a hipótese que estes indivíduos terem ocupações ligadas ao trabalho rural, pescas e actividades similares, as quais implicam um constante contacto com agentes carcinogénicos que induzem, ao fim de um período longo de exposição, a este tipo de cancros, Tal suposição vai de encontro a algumas evidências encontradas.<sup>142</sup>

Relativamente aos tumores do pulmão, brônquios e traqueia, a maior incidência verifica-se nas profissões fisicamente menos exigentes. De acordo com a informação de alguns estudos<sup>143</sup>, o contacto com ambientes de trabalho onde o ar se encontra poluído, quer através de agentes carcinogénicos (fumo passivo, nanopartículas, solventes) é um factor de risco que poderá predispor os indivíduos a desenvolver este tipo de tumores.

Esta incidência corrobora o que está descrito em alguns estudos, nomeadamente ocupações cujas actividades são desenvolvidas em ambientes fechados. São exemplo as actividades industriais em que os funcionários das empresas estão submetidos a substâncias reconhecidas ou suspeitas como prováveis carcinogénicas.<sup>144, 145, 146</sup>

Na Alemanha um estudo efectuado adoptou como categoria de referência, o grupo de pessoas com emprego que exigia curso técnico ou superior e relataram 4,2 vezes maior probabilidade de desenvolver cancro de laringe para aqueles com empregos sem exigências de habilidades específicas.<sup>147</sup>

Vários outros estudos destacaram maior OR para ocupações manuais exigindo maior esforço físico neste tipo de tumores.<sup>148, 149</sup>

Contrariamente, outras evidências científicas não identificaram diferenças entre as ocupações exercidas e a sinergia de cancros da cabeça e pescoço.<sup>150</sup>

Da análise efectuada relativamente à profissão de domésticas (12,6%) poderemos eventualmente inferir que o tempo longo de exposição a agentes carcinogénicos ao longo das suas actividades de vida diária poderão de alguma forma influenciar este tipo de patologias.

## 10 - CONCLUSÕES

Chegar ao fim do presente estudo faz crescer em nós o sentimento de que poderíamos ter ido mais além, reconhecendo que o tempo que conseguimos disponibilizar foi inferior ao necessário. Nem sempre foi fácil conjugar as responsabilidades sociais, familiares e profissionais com as exigências de um trabalho desta envergadura. Muitas vezes tivemos de dedicar menos atenção a um ou outro destes componentes da vida.

Podemos no entanto afirmar, com toda a convicção, que houve ganhos na realização do estudo em análise, nomeadamente, melhor preparação para interpretar, participar e mesmo liderar investigações em saúde no futuro.

Como profissional ligado à gestão operacional poderá ser um elemento mais activo no que se refere à saúde ocupacional dos colaboradores, promovendo e participando numa vigilância mais eficaz da saúde e colaborando na redução de factores de risco emergentes da sociedade moderna.

Também o sentimento de ter atingido o objectivo a que nos propusemos faz crescer em nós o sentimento de dever cumprido.

A oncologia tem vindo nos últimos anos a assumir uma importância exponencial no domínio da Saúde Pública. A investigação tem sido o princípio defendido pela comunidade internacional. No entanto, apesar dos avanços em diferentes áreas como a genética, a biologia molecular, as modalidades terapêuticas e medidas preventivas não têm conseguido travar o crescente aumento do número de casos desta doença.

A investigação levada a cabo nesta dissertação procurou contribuir para estimar qual o perfil da actividade profissional para os cancros da cabeça e pescoço e cancros de pulmões, brônquios e traqueia, na região centro do País.

Foi intenção tentar perceber se após os resultados encontrados poderíamos inferir se existiria um perfil tumoral dos cancros seleccionados relacionados com a profissão.

No estudo foram utilizados os dados de 1011 doentes, predominando o género masculino (83,3%). À data do diagnóstico do tumor, as idades situavam-se entre os 18.90 anos e 93.60 anos, sendo a média de 63.47.

Relativamente à localização topográfica do tumor, verificamos que predominam os brônquios e pulmões (29.8%), a laringe (16.3%) e partes da língua não especificadas (10.5%).

Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0.001$ ) no que se refere à incidência de tumores em função da sua localização topográfica e a profissão/ocupação dos doentes, o que parece sugerir que os tumores de cabeça e pescoço têm maior incidência nas profissões que exigem maior esforço físico, enquanto que os tumores do Pulmão, Brônquios e Traqueia apresentam maior incidência nas profissões fisicamente menos exigentes.

Em jeito de conclusão deixaríamos algumas sugestões de carácter geral, com possível aplicação ao nível da prática, da formação e da investigação.

A intervenção nas organizações, com vista ao desenvolvimento de qualidade e produtividade no trabalho, antecipando os riscos, eliminando-os e/ou minimizando a sua ocorrência e actuando a nível dos grupos de risco, nos sectores de risco e nos riscos emergentes desta sociedade globalizante, continua a fazer sentido. Continua a ser necessário olhar para além dos números relativos às despesas imediatas, centrando a atenção nos ganhos futuros. Reforçar a cultura de segurança, tornando a avaliação de riscos uma realidade, continua a ser uma prioridade.

A formação será sempre uma importante ferramenta, tanto para empossar os cidadãos do conhecimento necessário à adopção de medidas preventivas e de estilos de vida saudáveis, como para os responsáveis nos locais de trabalho e para os profissionais de saúde que desenvolvem a sua intervenção ao nível da saúde ocupacional, incentivando a incorporação das evidências científicas nos contextos de trabalho.

Finalmente, novas e diferentes abordagens de investigação nesta área trarão decerto novas e mais robustas evidências, que ajudarão a consolidar o conhecimento existente.

Diz o povo que a saúde não tem preço, mas todos sabemos que tem um custo, custo este tanto mais elevado quanto mais a atenção dos profissionais se dirigir para o tratamento ao invés da prevenção.

A responsabilidade é de todos nós.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Instituto Nacional de Estatística – **Statistics Portugal** – INE. [em linha], 2007. [Consult. 15 Abr. 2009]. Disponível em [http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_main](http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_main) .
- 2 - RIBEIRO, F. S. N.; WÜNSCH FILHO, V. **Avaliação retrospectiva da exposição ocupacional a cancerígenos: abordagem epidemiológica e aplicação em vigilância em saúde**. Cad. Saúde Pública, [S.l.], v. 20, n.4, p. 881-890, ago. 2004.
- 3 - International Agency for Research on Cancer (IARC). **Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans 2003**. [em linha] 2003, [Consult. em 30 Maio 2009]. Disponível em <http://monographs.iarc.fr/> .
- 4 - Figueiredo, Ilda. **Luta Contra o Cancro na União Europeia Alargada**. 9 Abr 2008. [em linha], 2008. [Consult. 30 Abr 2009], Disponível em [http://www.pcp.pt/index.php?option=com\\_content&task=view&id=31744&Itemid=587](http://www.pcp.pt/index.php?option=com_content&task=view&id=31744&Itemid=587)
- 5 - Fortin, Marie – Fabienne. **O processo de investigação**. Loures: Lusociência, 1999.
- 6 - Garcia, M. [et al]. **Global Cancer Facts & Figures 2007**. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2007.
- 7 - Pinheiro PS, Tyczynski JE, Bray F, Amado J, Matos E, Parkin DM. **Câncer incidence and mortality in Portugal**. Eur J Câncer, 2003, 39(17), 2507-20.
- 8 - Parkin D (2001). **Cancer Burden in the year 2000. The global Picture**. Eur J Cancer 37, S4-S66.
- 9 - Direcção Geral da Saúde. **Informação Geral: Saúde 2006 / Direcção-Geral da Saúde** – Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, 2008 – 159 páginas – (Estatísticas) ISSN 0872-1114 [em linha], 2009. [Consult. 30 Abr 2009]. Disponível em <http://www.dgs.pt/>
- 10 - Jemal, A. [et al.]. **Cancer statistics, 2008**. CA Cancer J.Clin, 2008, ,58(2), 71-96.
- 11 - DeVita, Vicent T. [et al.] **Cancer : principles and practice or oncology**, 8th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- 12 - Brennan, P. **Gene-environment interaction and aetiology of cancer: what does it mean and how can we measure it?** Carcinogenesis, 2002, 23 (3), 381-387.

- 13 - Alberts, B. [et al.]. **Biologia Molecular da Célula**. trad. Veiga, A.B.G. [et al.]. ed 4. Porto Alegre: Artmed, 2004.
- 14 - Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Câncer**. [em linha], 2002. [Consult. 30 Abr 2009]. Disponível em <http://www.inca.gov.br/index.asp>.
- 15 - Pinho M. **Biologia Molecular do Câncer – Fundamentos para a Prática Médica**. Editora Revinter Lda. Rio de Janeiro, 2005.
- 16 - Nurse PM (2002). **Nobel Lecture. Cyclin dependent Kinases and cell cycle control**. Biosci Rep, 5-6, 487-99.
- 17 - Bishop, J. **Molecular Themes in Oncogenesis**. Cell, 1991, 64, 235-248.
- 18 - Bouck, N. **Tumor angiogenesis: the role of oncogenes and tumor suppressor genes**. Cancer Cells, 1990, 2, 179-185.
- 19 - Levine, AJ.; Momand J. **Tumor Suppressor Genes: The p53 and Retinoblastoma Genes and Gene Products**. Biochimica, Biophysica: Acta 1032: 119-136 (1990).
- 20 - Junqueira, L.C.; Carneiro, J. **Biologia Celular e Molecular**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 7<sup>a</sup> ed. 2000, 339.
- 21 - Bruce, A.; Ponder, J. **Cancer Genetics**. Nature. 2001, 411, 336-341.
- 22 - Alison, Malcolm [et al.] (editors) **The Cancer Handbook**, 2nd edition. Chichester: John Wiley & Sons, 2007.
- 23 - Hunt, T. **Cell Biology. Cell Cycle Gets More Cyclins**. Nature, 1991, 350: 462-3.
- 24 - Strohmaier, [et al.]. **Human F - Box protein hCdc4 targets cyclin E for proteolysis and is mutated in a breast cancer cell line**. Nature, 2001, 413:316-22.
- 25 - Abbas, A.K., [et al.]. **Celular and Molecular Immunology**, 2th edition, W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1994, 356-375.
- 26 - Johnson, D.G.; Walker C.L. **Cyclins and Cell Cycle Checkpoints**. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 39:295-312.
- 27 - Venegas, L.F.; Fleck J. **A Biologia das Metástases**. In: Fleck J. Câncer: Integração Clínico-Biologia. Rio de Janeiro, Medsis, p 55.
- 28 - Pinto, Anabela Mota. **Fisiopatologia - Fundamentos e Aplicações**. Lidl - Ed Técnicas, lda. 2007, ISBN: 978-972-757-429.2.

- 29 - Kumar, V.; Cotran, R.; Robbins, S. **Robbins Basic Pathology**, 7th Ed. Philadelphia: Saunders, 2003.
- 30 - Greaves, M. **Cancer causation: the Darwinian downside of past success?** *Lancet Oncol*, 2002, 3 (4), 244-251.
- 31 - Hanahan, D.; Weinberg, R. **The hallmarks of cancer**. *Cell*, 2000, 100 (1), 57-70.
- 32 - Pierotti, M.A.; Sozzi G.; Croce C.M. **Oncogenes**. In: Kufe DW [et al]. eds. *Cancer Medicine*. 6<sup>th</sup> ed Hamilton, Ontario: BC Decker Inc; 2003: 73-85.
- 33 - Chakravarti, A. **To a future of genetic medicine**. *Nature*, 2001, 409 (6822), 822-823.
- 34 - Knudsen, L.; Loft, S.; Autrup, H. **Risk assessment: the importance of genetic polymorphisms in man**. *Mut Res*, 2001, 482 (1-2), 83-88.
- 35 - Ericksen, H.C.; Chanock, S.J. **Spns in Cancer Research and treatment**. *BRJ Cancer*, 2004. 9014:747-751.
- 36 - Brookes, A. **The essence of SNPs**. *Gene*, 1999, 234 (2), 177-186.
- 37 - Stover, D.G.; Bierie, B.; Moses, H.L. **A Dedicare Balance: TGF-b and the Tumor Microenvironment**. *J Cell Biochem*, 2007. 101 (4): 851-861.
- 38 - Ferreira, P. **Condutas de Risco, Praticas Culturais e Atitudes perante o Corpo**. Resultados de um inquérito aos jovens portugueses em 2000. Celta editora Oeiras, 1<sup>a</sup> ed, 2003.
- 39 - Sjoberg, L.; Bjorg-Elin, M.; Rundmo, T. **Explaining Risk Perception. An Evaluation of the Psychometric Paradigm in Risk Perception Research**. *Rotunde*, n° 84, 2004.
- 40 - Peretti-Watel, P. **La Société du Risque**. Paris: La Découverte, 2001.
- 41 - Jackson, J.; Allum, N.; Gaskell, G. **Bridging Levels of Analysis in Risk Perception Research: The Cases of the Fear of Crime**. *Fórum: Qualitative Social Research*, vol.7, n°1Art.20, Janeiro.
- 42 - Miguel, A.S.S.R. **Manual de Higiene e Segurança do Trabalho**. 8<sup>a</sup> Edição. Porto: Porto Editora, 2005.
- 43 - Arezes, P. M. F. M. **Percepção do Risco de Exposição Ocupacional ao Ruído**. Tese submetida à Escola de Engenharia da Universidade do Minho para obtenção do grau de Doutor em Engenharia de Produção, 2002.

- 44 - Serranheira, F.; Uva, A. **Identificação e avaliação do risco de LMMSLT**. Colóquio Internacional Segurança e Higiene Ocupacionais, Escola de Engenharia, Universidade do Minho, Guimarães 2007.
- 45 - Slovic, P. **The risk game**. Journal of Hazardous Materials, 2001. 86: 17-24.
- 46 - Slovic, P.; Weber, E. U. **Perception of Risk Posed by Extreme Events**. Prepared for discussion at the Conference “Risk Management strategies in Uncertain World”, Palisades, New York, April 2001.
- 47 - World Health Organization **The World Health Report. Reducing Risks, Promoting Healthy Life**, 2002.
- 48 - World Cancer Research Fund in association with American Institute for Cancer research. **Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective**. 1st ed. Menasha (WI): Banta Book Group, 1997.
- 49 - Michaud, D.S.; [et al.]. **Intake of Specific Carotenoids and Risk of Lung Cancer in two Prospective US Cohorts**. Am J Clin Nutr 2000; 72: 990-7.
- 50 - Zhong, L.; [et al.]. **Based Case Control Study of Lung Cancer and Green Tea Consumption Among Women Living in Shanghai China**. Epidemiology 2001; 12: 695-700.
- 51 - Diaz, V.A., Jr. **Cultural Factors in Preventive Care: Latinos**. Prim Care. Sep 2002; 29 (3): 503-517, VIII.
- 52 - World Cancer Research Fund in association with American Institute for Cancer Research. **Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective**. 1<sup>st</sup> ed. Menasha (WI): BANTA Book Group; 1997
- 53 - International Agency for Research on Cancer. **Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: tobacco smoking**. Lyon: IARC, 1986.
- 54 - Taioli E. **Gene – Environment Interaction in Tobacco – Related Cancers**. Carcinogenesis, 2009 Aug; 29(8): 1467-74. [Em linha] 2008, [Consult. em 30 Mai 2009]. Disponível em [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550573](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550573) .
- 55 - Kenney, James J. **Fiber, Fruits, Vegetables and Risk of Colon Cancer**. Aug 2009. [Em linha] 2009, [Consult. em 30 Aug 2009]. Disponível em <http://www.foodandhealth.com/cpecourses/fiber.php> .



- 56 - Mao, Yang [*et al.*]. **Physical Inactivity, Energy Intake, Obesity and the Risk of Rectal Cancers in Canada.** Int J. Cancer. 105, 831-837, 2003. [Em linha] 2003, [Consult. em 30 Jun 2009]. Disponível em <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/104524868/HTMLSTART>.
- 57 - Maltzman, Julia M.D. **Obesity and Cancer: is there a link?** 18 Jan 2004. [em linha] 2004, [Consult. em 30 Jul 2009]. Disponível em <http://www.oncolink.org/resources/article.cfm?c=3&s=38&ss=150&id=341> .
- 58 - Blot, W.J. **Alcohol and Cancer.** Cancer Research (suppl.), 52: 2119s-2123s.
- 59 - Sharma, Yayata –**Radiation Worsens Thyroid Cancer Patient Outcomes** 5 Jun 2009 [Em linha] 2009, [Consult. em 30 Jun 2009]. Disponível em <http://www.modernmedicare.in/article/Radiation-worsens-thyroid-cancer-patient-outcomes/page1.html> .
- 60 - Giersvik PJ. – **Etiology of non-melanoma skin cancer**, 2001, 30 Jun; 2052-6[Em linha] 2001, [Consult. em 30 Jun 2009]. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11875905> .
- 61 - Madasaki, Inque – **HPV and Uterine Cervical- 58 cancer**, 2000: vol 52 n°8 ; 1292-1301. ISSN: 0300-9165.
- 62 - Tokunaga, M. [*et al.*] – **Epstein - Barr virus in adult T-Cell leukemia/lymphoma.** Am J Pathol. 1993 Nov; 143(5): 1263-1268[Em linha] 1993, [Consult. em 30 Jul 2009]. Disponível em <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1887181> .
- 63 - Little JB. **Radiation carcinogenesis.** March 2000, vol 21,n°3, 397-404.
- 64 - Miyazaki, M; Une H. – **Risk of Lung Cancer Among Japanese Coal Miners on Hazard Risk and Interaction between Smoking and coal Mening**, J Occup Health 2001; 43: 225-230.
- 65 - Gluzman, DF. [*et al.*]. – **Large Granular Lymphocyte Leukemia In Chernobyl Clean-Up Workers.** [Consult. em 30 Jul 2009]. Disponível em <http://www.exp-oncology.com.ua/download/5.pdf> .
- 66 - Lopes, A. [*et al.*]. – **Principais Genes que participam da formação de tumores.** Revista de Biologia e Ciências da Terra. Universidade Estadual de Paraíba. Campina Grande, v. 2. Jul., 2002.

- 67 - Ojopi, EPB.; Neto, ED. **Genes e Câncer, alguns eventos moleculares envolvidos na formação de um tumor.** Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento, 2002; vol 27: 28-38.
- 68 - Ringer, DP, Schniper LE. **Principles of Cancer Biology.** In: Lenhard RE, Osteen RT, Gansler T, eds. Clinical Oncology. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2001: 25-30.
- 69 - Park, BH, Vogelstein B. **Tumor-supressor genes.** In Kufe DW, Pollack RE, Weichselbaum RR, [et al.]. eds. Cancer Medicine. 6<sup>th</sup> ed. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2003: 87-106.
- 70 - Robertis, EMF.; HIB, J. – **Bases de biologia Celular e molecular,** ed. Guanabara Koogan; 2006. ISBN: 8527712032.
- 71 - Gordon, R. – **The Alarming History of Medicine.** New York: St.Martin's Press; 1994. ISBN: o31 2104111
- 72 - Gonçalves, LML. – **As Aminas Aromáticas no Contexto de Carcinogénese Química:** 54-60.[Consult. em 30 Jul 2009]. Disponível em [http://www.spq.pt/boletim/docs/BoletimSPQ\\_085\\_054\\_09.pdf](http://www.spq.pt/boletim/docs/BoletimSPQ_085_054_09.pdf) .
- 73 - Kogevinas, M.; Boffetta, P.; Pearce, N. **Occupational exposure to carcinogens in developing countries.** In: Pearce N, Matos E, Vainio H, Boffetta P, Kogevinas M, editors. Occupational cancer in developing countries. London: Oxford University Press; 1994. p. 63-96. (IARC Scientific Publications 129).
- 74 - HUNTER, W. J. **Carcinogenic substances: Enciclopedia of Occupational Health and Safety.** 3rd ed. Italy:[s.n.], 1989. p. 401-404.
- 75 - **Wikipedia - A Enciclopédia Livre.** [em linha] 2009, [Consult. Em 10 de Maio 2009]. Disponível em <http://pt.wikipedia.org/wiki/Profissão> .
- 76 - Uva, A.S.; Faria, M. **Exposição Profissional das Substâncias Químicas: Diagnóstico das Situações de Risco.** Rev. Saúde Ocupacional. Vol. 18 nº 1, Janeiro/Junho de 2000, pag 5-9.
- 77 – Uva, A.; Graça. I. **Saúde e Segurança do Trabalho: Glossário.** Lisboa: Sociedade Portuguesa de Medicina no Trabalho 2004. (cadernos a vulso, Novembro de 2004).
- 78 - Duraffourg, J. **La Relation Santé – Travail : Une Question Complex.** In Jacques Charpin – Allergologie. Paris : Flammarion-Médecine-Sciences, 2<sup>a</sup> ed, 1986, 278-28.

- 79 - Prista, J.; Uva, A.S. **Aspectos Gerais de Toxicologia para Médicos do Trabalho**. ENSP.UNL, 2002 (Obras Avulsas, 6).
- 80 - Faria, M. **Análise do Trabalho**. Revista Portuguesa de Saúde Pública. 14: 2 (1987) 5-16.
- 81 - Faria, M.; Uva, A. **Diagnóstico e Prevenção das Doenças Profissionais: Algumas Reflexões**. Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa. CLII: 9 e 10 (1988) 360-371.
- 82 - Uva, A.S.; Faria, M. **Exposição Profissional a Substâncias Químicas: Diagnóstico das Situações de Risco**. Revista Portuguesa de Saúde Pública, 18:1 (2000), 5-9.
- 83 - CE – **Mémento pour l'évaluation des risques professionnels**. Luxembourg : Office des Publications Officielles des Communautés Européennes, 1996 (Santé et Sécurité).
- 84 - Decreto Regulamentar nº 6/2001. **Lista das Doenças Profissionais**. D.R. I Série B. 104 (01-05-05) 2613-2638
- 85 - Hervé-Bazin, B. **Risques Chimiques et Détermination des Valeurs Limites D'exposition**. In Encycl. Med. Chir., Toxicologie – Pathologie Professionnelle. Paris : Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, 16-685A-10, 2002, 12 p.
- 86 - IPCS – International Programme on Chemical Safety – **Principles for the Assessment of Risks to Human Health from Exposure to Chemicals**. Geneva: WHO, 1999. – XX (Environmental Health Criteria; 210).
- 87 - Muller, F.; **La Surveillance Biologique des Expositions aux Substances Chimiques: Nouvel outil d'évaluation de l'exposition toxique professionnelle**. Strasbourg : Associations Interentreprises de Médecine du Travail du Bas-Rhin, 2001.
- 88 - Caetano, A. & Vale, J. (2000). **Gestão de Recursos Humanos: Contextos, Processos e Técnicas**. 2a ed. Lisboa: Editora RH.
- 89 - Assunção, A. (2003). **Uma Contribuição ao Debate sobre as Relações Saúde e Trabalho**. Ciência e Saúde Colectiva, 8 (4), pp. 1005-1018.
- 90 - Saari, J. (2001). **Accident Prevention Today**. Magazine of the European Agency for Safety and Health at Work, nº 4.
- 91 - Pisani, P.; Bray, F.; Parkin D.M. **Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population**. Int J Cancer 2002; 97:72-81.

- 92 - Haagedoorn, E.M.L.; [et al.] **Essential Oncology for Health Professionals**. Van Gorcum, Assen, The Netherlands, 1994. ISBN 90-232-2905-3.
- 93 - Parkin, D.M.; Whelan, S.L.; Ferlay, J.; Teppo, L.; Thomas, D.B. **Cancer Incidence in Five Continents**. v. VIII. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2002. (IARC Scientific Publications, 155).
- 94 - Hakansson N, Floderus B, Gustavsson P, Feychting M, Hallin N. **Occupational sunlight exposure and cancer incidence among Swedish construction workers**. *Epidemiology*, 2001, 12(5): 552-7.
- 95 - Ferley, J.; [et al.]. **Globocan 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide**. Version 1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer base n5. Lyon (France); IARC Press; 2001.
- 96 - Herrero, R. **Human Papillomavirus and Cancer of the Upper Aerodigestive Tract**. *J Natl Cancer Inst Monographs*. 2003; n 31.
- 97 - Blot, W.J.; [et al.]. **Cancer Epidemiology and Prevention** (Schottenfeld, D. ; Fraumeni Jr., J.F.), pp. 666-680, New York: Editora Oxford, 1996.
- 98 - Boffetta P. Hashibe M. **Alcohol and Cancer**. *The Lancet*. 2006; 7: 149-156.
- 99 - Moreno – López L.A.; [et al.]. **Risk of Oral Câncer Associated with Tobacco Smoking, Alcohol consumption and Oral Hygiene: A Case Control Study in Madrid, Spain**. *Oral Oncol*. 2000; 36: 170-4.
- 100 - Bossetti, C.; [et al.]. **Cancer of the Larynx in Non-Smoking Alcohol Drinkers and in Non-Drinking Tobacco Smokers**. *Br J Cancer*. 2002; 27; 87 (5): 516 – 8.
- 101 - Maier, H.; [et al.]. **Dental Status and Oral Hygiene in Patients with head and Neck Cancer**. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993 108 (6): 655 – 61.
- 102 - Velly, AM.; [et al.]. **Relationship Between Dental Factors and Risk of IUp Aerodigestive Tract Cancer**. *Oral Oncol*. 1998; 34(4): 284 - 91.
- 103 - Kreimar, AR.; [et al.]. **Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous CellCarcinomas Worldwide : A Sistematic Review**. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Feb ; 14(2): 467 – 475.
- 104 - Andreotti, M.; [et al.]. **Ocupação e Câncer de Cavidade Oral e de Orofaringe**. *Cad. Saúde Pública*, 2006; 22 (3): 543 – 552.

- 105 - Brown, LM.; [et al.]. **Exposures in the Painting Trades and Paint Manufacturing Industry and Risk Among Men and Women in Sweden.** J Occup Environ Med 2002; 44: 258 – 64.
- 106 - Shiboski, CH; Shiboski, SC; Silverman, S. [et al.]. **Trends in Oral Cancer Rates in the United States, 1973 – 1996.** Community Dent Oral Epidemiol, 28(4): 249 – 256, 2000.
- 107 - Johnson , N. **Tobacco Use and Oral Câncer. A Global Perspective.** J Dent Educ 2001; 65 (4) : 328 – 339.
- 108 - Talamin, R.; [et al.]. **Combined Effect of Tobacco and Alcohol on Laryngeal Caner Risk: A Case-Control Study.** Cancer Causes Control 2002; 13 (10): 957 – 964.
- 109 - Elci, OC; Akpinar-Elci M; Blair A Dosemeci, M. **Risk of Laryngeal Cancer by Occupational chemical Exposure in Turkey.** J Occup Environ Med. 2003 45 (10): 110 – 6.
- 110 - Zeka, A.; [et al.]. **Risk of Upper aerodigestive tract Cancers in a Case-Cohort Study of Autoworkers Expoed to Metalworking Fluids.** Occup Environ Med. 2004; 61 (65). 426 – 31.
- 111 - Dietz, A.; [et al.]. **Exposure to Cement Dust, Related Occupational Groups and Layngeal Cancer Risk: Results of a Population Based Case-Control Study.** Int J Cancer. 2004; 108 (6): 907 – 11.
- 112 - International Agency for Research on Cancer. **Epstein-Barr Virus and Kaposi's Sarcoma Herpesvirus/Human Herpesirus.** Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC; 1997.
- 113 - Durazzo MD, Araújo CE, Brandão Neto JS, Potenza AS, Costa P, Takeda F, [et al.] **Clinical and epidemiological features of oral cancer in a medical school teaching hospital from 1994 to 2002: increasing incidence in women, predominance of advanced lo-cal disease, and low incidence of neck metastases.** Clinics 2005; 60:293-300.
- 114 - Leite ICG, Koifman S. **Survival analysis in a sample of oral cancer patients at a reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil.** Oral Oncol 1998; 34:347-52.
- 115 - Jemal A [et al.] **Cancer Statistics 2007.** CA Cancer J Clin 2007. 57: 43-66.

- 116 - Parente B [*et al.*] **Estudo Epidemiológico do Cancro do pulmão no Norte de Portugal. Resultados de 5 anos (2000/2004)**. Rev Port Pneumol 2006; XII (2, supl 1): S41.
- 117 - Zandwijk VN. **Aetiology and Prevention of Lung Cancer** . Eur Resp Mon 2001; 17: 13-33.
- 118 - Wakelle HA [*et al.*]. **Lung Cancer Incidence in Never Smokers**. JCO 2007; 25: 472-478.
- 119 - Govindan R [*et al.*]. **Changing Epidemiology of Small-Cell Lung Cancer in the United States Over the Last 30 Years: Analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and End Results Database**. J Clin Oncol 2006; 24:4539- 44.
- 120 - Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. In collaboration with L.H. Sobin and Pathologists of 14 Countries. **Histological Typing of Lung and Pleural tumours. World Health Organization**. International Histological Classification of Tumours. Third Edition, Berlin, Springer-Verlag, 1999.
- 121 - Rivera MP, Stover DE. **Gender and lung cancer**. Clin Chest Med 2004; 25:391-400.
- 122 - Skuladottir H, Olsen JH. **Epidemiology of lung cancer**. In Spiro SG (ed). Lung Cancer. Eur Respir Mon 2001; 17:1-12.
- 123 - Hecht SS. **Tobacco smoke carcinogens and lung cancer**. J Natl Cancer Inst 1999; 91(14):1194-210.
- 124 - Quoix E, Mennecier B. **Le cancer bronchique chez la femme**. Rev Mal Respir 2005; 22:8S55-62.
- 125 - Taioli E, Wynder EL. Re: **Endocrine factors and adenocarcinoma of lung in women**. J Natl Cancer Inst 1994; 86:869-70.
- 126 - Ganti AK, Sahnoun AE, Panwalker AW, et al. **Hormone replacement therapy is associated with decrease survival in women with lung cancer**. J Clin Oncol 2006; 24:59-63.
- 127 – Gibson, G John [*et al.*]. **Respiratory Medicine**. Third Edition. Vol. two, 1056 -63.
- 128 - Yang KY, Chen YM, Huang MH, Perng RP. **Revisit of primary malignant**

**neoplasms of the trachea: clinical characteristics and survival analysis.** Jpn J Clin Oncol, 1977; 27:305 -9.

129 - Albers E, Lawrie T, Harrell JH, Yi ES. **Tracheobronchial adenoid cystic carcinoma: a clinicopathologic study – 14 cases.** Chest, 2004; 125 (3):1160 -5.

130 - Ribeiro, José. **Metodologia de Investigação em Psicologia e Saúde.** 2ª edição. Porto: Legis Editora, 2008.

131 - Hulley, Stephen B. [*et al.*]. **Puesta en marcha: Anatomía e Fisiología de la Investigación.** In: Hulley, Stephen B.; Cummings, Steven R. – Diseño de la investigación clínica. Barcelona: Ediciones Doyma, 1993.

132 - Costa, J. Almeida; Melo, A. Sampaio. **Dicionário da língua portuguesa.** 8ª ed. Porto: Porto Editora, 1998.

133 – Pestana, M. H.; Gageiro, J.N. **Análise de Dados para Ciências Sociais – A Complementaridade do SPSS.** Ed. Sílabo, 4ª ed, Lisboa 2005. ISBN: 972-618-391-X.

134 – Alves, A. F.; Silva, M. C. **Cancro do pulmão no Serviço de Pneumologia do Hospital de Santarém.** HDSInForum, 2008, 22.

135 – Llewellyn, CD. [*et al.*]. **An Analysis of Risk Factors for Oral Cancer in Young People: a case-control study.** Oral Oncol, 2004 40: 304-13.

136 – Leite ICG.; Koiffman S. **Survival Analysis in a Sample of Oral Cancer Patients at a Reference Hospital in Rio de Janeiro, Brazil.** Oral Oncol, 1998, 34: 347-52.

137 - Shafer WG, Hine MK, Levy BM. **Tratado de patologia bucal.** 4a Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1987.

138 – Hamada, G. S.; Bös, A. G.; Kasuga; H, Hirayama, T. **Comparative epidemiology of oral cancer in Brazil and India.** Tokai J Exp Clin Med, 1991, 16: 63-72.

139 – Alberg, A.J.; Brock, M.V.; Samet, J.M. **Epidemiology of Lung Cancer: Looking to the Future.** J Clin Oncol, 2005, 23: 3175-86.

140 – Doll, R Peto R. **The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today.** J Natl Cancer Inst, 1981, 66(6): 1191-308.

141 - Bergamasco VD, Marta GN, Kowalski LP, Carvalho AL. **Perfil epidemiológico do câncer de cabeça e pescoço no Estado de São Paulo.** Rev Bras Cir Cabeça Pescoço, 2008, 37(1): 15-19.

- 142 – Coble JB.; [et al.]. **Sugarcane Farming, Occupational Solvent Exposures, and the Risk of Oral Cancer in Puerto Rico.** J Occup Environ Med, 2003, 45 (8): 869-74.
- 143 - Siemiatycki J. **Risk factors in the occupational environment and relevant epidemiologic study methods.** In: Talbot, Craun GF. (eds) Introduction to Environmental Epidemiology. Boca Raton: CRC Lewis; 1995. Cap.7 pp. 99-122.
- 144 – Hakansson N, [et al.]. **Occupational Sunlight Exposure and Cancer Incidence Among Swedish Construction Workers.** Epidemiology, 2001, 12 (5): 552-7 .
- 145 – Siemiatycki J. **Risk Factors for Cancer in the Workplace.** Boca Raton: CRC; 1991.
- 146 –Becher H. [et al.]. **Occupation, Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Laryngeal Cancer risk.** Int J Cancer, 2005; 116 (3): 51-7 .
- 147 – Maier H, Tisch M. **Epidemiology of Laryngeal Cancer: Results of the Heidelberg Case-Control Study.** Acta Otolaryngol, (Suppl), 1997; 527: 160-4.
- 148 – Faggiani F, Zanetti R, Costa G. **Cancer Risk and Social Inequalities in Italy.** J Epidemiol Community Health, 1994 ,48(5): 447-52.
- 149 – Bosetti C.[et al.].**Changing Socioeconomic Correlates for Cancers of the Upper Digestive Tract.** Ann Oncol, 2001; 12(3): 327-30.
- 150 – Greenberg RS.[et al.]. **The Relation of Socioeconomic Status to Oral and Pharyngeal Cancer.** Epidemiology, 1991; 2(3): 194-200.



## **ANEXOS**

## **Anexo I – Autorização para a realização do trabalho**

## **APÊNDICES**

Lista de Figuras

Lista de Quadros

Lista de Gráficos

## LISTA DE FIGURAS

	Pag
Figura 1 – Desenho Esquemático do Ciclo Celular	17
Figura 2 – Actividade do p53 normal e do p53 mutado	19
Figura 3 – Interações Celulares no reconhecimento de antígenos Tumorais	21
Figura 4 – Cascata metastática	23
Figura 5 – Representação esquemática do processo de carcinogénese	25
Figura 6 – Etapas da carcinogénese	27
Figura 7 – Prevenção de cancros: Estimativa em %	32
Figura 8 – Mortes estimadas por cancro	52

## LISTA DE QUADROS

	Pag
Quadro 1 – Carcinogéneos em seres humanos – Grupo 1	40
Quadro 2 – Carcinogéneos em seres humanos – Grupo 2	40
Quadro 3 – Ramo de actividade profissional e localização tumoral – Grupo 1	41
Quadro 4 – Ramo de actividade profissional e localização tumoral – Grupo 2	41
Quadro 5 – Doentes segundo os dados sócio-demográficos	63
Quadro 6 – Doentes segundo a localização topográfica do tumor	64
Quadro 7 – Associação entre a localização topográfica do tumor e o género	57
Quadro 8 – Doentes segundo o resultado do estudo histológico	66
Quadro 8 – Doentes segundo o resultado do estudo histológico (continuação)	67
Quadro 10 – Doentes segundo o tipo de neoplasia	68
Quadro 11 – Associação entre a localização topográfica do tumor e o grupo profissional	68

## **LISTA DE GRÁFICOS**

	Pag
Gráfico 1 – Óbitos por Cancro em Portugal (todos os tumores malignos, todas as idades)	15
Gráfico 2 – Projecção da Evolução dos Índices de Envelhecimento E Dependência, Portugal 2000-2050	16
Gráfico 3 – Doentes segundo o género	61