



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ALEXANDRE PEREIOS GROMICHO

***IMPACTO AMBIENTAL NA ONCOGÉNESE DAS
NEOPLASIAS DO PULMÃO***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
MESTRE ANTÓNIO JORGE CORREIA DE GOUVEIA FERREIRA**

JANEIRO/2014

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**IMPACTO AMBIENTAL NA ONCOGÉNESE
DAS NEOPLASIAS DO PULMÃO**

- Alexandre Pereiros Gromicho
- Mestrado Integrado em Medicina – 6ºano
- Faculdade de Medicina de Coimbra
- Morada: Rua João de Brito nº4 7300-297 Portalegre
- Email: alexandrepgromicho@gmail.com

JANEIRO/2014

Índice

1. Resumo	4
2. Abstract	6
3. Lista de abreviaturas	7
4. Introdução	9
5. Poluição do ar interior	11
5.1. Combustão de carvão e biomassa	12
5.2. Vapores de óleos de cozinha	14
5.3. Fumo Tabaco Ambiental	15
5.4. Radão	17
6. Poluição do ar exterior	19
6.1. Matéria Particulada	20
6.2. NOx, SOx e outros poluentes químicos	22
6.3. Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs)	24
6.4. Emissões de veículos a Diesel	26
6.5. Metais Pesados e outros poluentes ambientais	27
7. Agentes Ocupacionais	31
7.1. Asbesto	33
7.2. Radão	35

7.3. Silica	35
7.4. Berílio	37
7.5. Crómio Hexavalente	38
7.6. Bis(clorometil)éter	40
7.7. Fumo de tabaco ambiental (FTA).....	41
8. Conclusão.....	42
9. Agradecimentos	43
10. Bibliografia	44

1. Resumo

O cancro do pulmão representa uma das principais causas de morte oncológica em todo o Mundo, sendo o tabaco o factor de risco mais importante. No entanto uma percentagem significativa das neoplasias do pulmão surge em indivíduos sem história tabágica prévia, o que sugere a importância de outros factores envolvidos, nomeadamente factores ambientais. Este artigo de revisão pretendeu realizar uma análise da relação desses mesmos factores na oncogénese do cancro do pulmão. Foram abordadas essencialmente três vertentes: poluição do ar interior, poluição do ar exterior e exposição ocupacional. A poluição do ar interior tem um impacto importante para a exposição humana já que a população passa grande parte do seu tempo em casa, sendo que a maioria dos poluentes interiores derivam da actividade antropogénica. A combustão de carvão e biomassa, as substâncias voláteis libertadas pelo aquecimento dos óleos de cozinha, o fumo de tabaco ambiental e o radão representam fontes importantes de poluição interior em algumas regiões do mundo. A poluição do ar ambiental representa uma importante causa de morbilidade e mortalidade, visto que grande parte da população mundial vive em áreas com índices precários de qualidade do ar. A utilização de combustíveis fósseis constitui a principal fonte de poluição exterior. Entre os poluentes exteriores destaque para a matéria particulada, óxidos de azoto e enxofre, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs), emissões de veículos a diesel e metais pesados. Apesar da introdução de medidas para reduzir a exposição ocupacional a alguns compostos, a incidência de cancro do pulmão ocupacional é ainda elevada. Inúmeros agentes ocupacionais foram identificados como causas estabelecidas ou prováveis, sendo o asbesto considerado o factor mais importante. Neste trabalho, além do asbesto, foram abordados o radão, a sílica, o berílio, o crómio hexavalente, o bis(clorometil)éter e o fumo de tabaco ambiental.

Palavras-chave: cancro do pulmão ambiental; poluição do ar interior; poluição do ar exterior; fumo de tabaco ambiental; cancro do pulmão ocupacional.

2. Abstract

Lung cancer is a leading cause of cancer death worldwide, with tobacco the most important risk factor. However, a significant proportion of lung cancers arise in individuals without previous smoking history, suggesting the importance of other factors involved, including environmental factors. This paper aims to carry out an analysis of the relationship of those factors in the oncogenesis of lung cancer. Essentially three aspects were addressed: indoor air pollution, outdoor air pollution and occupational exposure. The indoor air pollution has a major impact on human exposure as people spend most of their time indoors, with the majority of indoor pollutants derived from anthropogenic activity. The combustion of coal and biomass, volatile chemicals emitted from cooking oils, the environmental tobacco smoke and radon represent important sources of indoor pollution in some regions of the world. Outdoor air pollution is an important cause of morbidity and mortality, since most of the world's population lives in areas with poor air quality standards. The combustion of fossil fuels is the main source of outdoor pollution. Among the outdoor pollutants highlighted for particulate, nitrogen oxides and sulfur, polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) diesel exhaust and heavy metal exposure. Despite the introduction of measures to reduce occupational exposure to some compounds, the incidence of occupational lung cancer is still high. Many occupational agents have been identified as established or probable causes, being asbestos the most important factor. In this work, in addition to asbestos, were discussed the occupational exposure to radon, silica, beryllium, hexavalent chromium, bis(chloromethyl)ether and environmental tobacco smoke.

Keywords: Environmental lung cancer, indoor air pollution, outdoor air pollution, environmental tobacco smoke, occupational lung cancer.

3. Lista de abreviaturas

ACS – American Cancer Society

BaP – Benza(a)pireno

BCME – Bis(clorometil)éter

CAREX – (CARcinogen EXposure)

CO – Monóxido de carbono

CO₂ – Dióxido de carbono

COVs – Compostos orgânicos voláteis

CPINF – Cancro do pulmão em indivíduos nunca fumadores

ECO – European Cancer Observatory

FTA – Fumo do tabaco ambiental

HAPs – Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos

IARC – International Agency for Research on Cancer

IcdP – Criseno (CHR), indeno(1,2,3-c,d)pireno

MPD – Matéria particulada proveniente do diesel

NNK – Cetona nitrosamina derivada da nicotina

NNN – N-nitrosornicotina

NO₂ – Dióxido de azoto

NO_x – Óxidos de azoto

O₃ – Ozono

OMS – Organização Mundial de Saúde

OSHA – Occupation and Safety Health Administration

PIC – Produtos incompletos da combustão

PM – Matéria particulada

SCI – Shangai Cancer Institute

SCOEL – The Scientific Committee on Occupational Exposure Limits

4.Introdução

O cancro do pulmão é a principal causa de morte oncológica em todo o Mundo, responsável por cerca de 1,37 milhões de mortes em 2008 (WHO, 2008). O tabaco está identificado como principal factor de risco no desenvolvimento de cancro do pulmão.¹⁻³ No entanto, em 10-15 % dos casos, os doentes afirmam nunca ter fumado durante a sua vida^{1,2}, sendo expectável que esta proporção possa aumentar no futuro^{2,3}. Existem inúmeros factores de risco identificados no desenvolvimento de cancro do pulmão em indivíduos que nunca fumaram, tais como a exposição ao fumo passivo, ao radão, a poluição do ar interior (que inclui os poluentes gerados na combustão de carvão e biomassa em ambiente doméstico), a poluição do ar ambiental, agentes ocupacionais (asbestos, sílica) e metais pesados (crómio, berílio).^{1,4} No entanto, é difícil analisar os efeitos na saúde associados a nível individual, já que existem interacções complexas entre os vários factores de risco.⁵ Considerando o espaço temporal entre a exposição e o desenvolvimento da neoplasia, aceder à informação sobre a exposição ambiental com o poluente é outro factor que dificulta o estudo deste problema na população geral.^{1,6}

O cancro do pulmão em indivíduos nunca fumadores (CPINF) tem sido descrito mais detalhadamente nos últimos anos, e a sua frequência está a aumentar segundo alguns autores.² Define-se como um individuo nunca fumador aquele que fumou menos de 100 cigarros durante a vida. Este aumento pode ser real ou resultado da diminuição da proporção de fumadores em alguns estratos da população e/ou envelhecimento dentro desses mesmo estratos. Os autores de um trabalho recente encontraram uma diminuição da incidência nos homens, contrastando com um aumento nas mulheres quando comparado com a geração precedente. Se considerarmos o CPINF uma entidade independente, esta é a 7º causa de morte oncológica no Mundo, e está nas principais

causas de morte dos Estados Unidos da América.² Já na Europa, o European Cancer Observatory (ECO) refere que é a 17^o causa de mortalidade oncológica, sendo a 9^o no sexo feminino. Assim, podemos afirmar que existe um grande efeito geográfico, particularmente nas mulheres, já que este cancro é mais frequentemente diagnosticado na Ásia, depois nos Estados Unidos, e finalmente na Europa. No entanto, os factores étnicos e genéticos, bem como ambientais necessitam de ser mais aprofundados para estudar este gradiente.² Relativamente ao tipo histológico, a análise de 17 estudos publicados mostrou que o adenocarcinoma é 3,4 vezes mais frequente que o carcinoma de células escamosas em doentes com CPINF.²

Desta forma, tendo em conta a emergência do cancro do pulmão em indivíduos sem história tabágica, torna-se extremamente importante estudar esta entidade. Este trabalho pretende realizar uma revisão bibliográfica sobre os principais factores de risco ambientais e analisar o seu papel na oncogénese das neoplasias do pulmão.

5. Poluição do ar interior

O ar interior contribui significativamente para a exposição humana aos poluentes, já que a população passa grande parte do seu tempo em ambiente *indoor*. Existem inúmeros fatores que influenciam a qualidade do ar interior, tais como a capacidade de penetração do ar exterior, fontes específicas de poluição interior, interações entre sistema de construção dos edifícios e os ocupantes dos mesmos. Os poluentes interiores podem ter um impacto biológico importante mesmo com pequenas concentrações durante longos períodos de exposição.⁷ A exposição ao ar interior ocorre essencialmente em casa e nas escolas, mas também em centros de dia, centros de recreação social e microambientes, como carros, autocarros, comboios, metro e aviões. De realçar que a maioria dos poluentes interiores derivam da actividade humana.⁷ Os principais poluentes do ar interior e as suas fontes estão representados na figura 1.

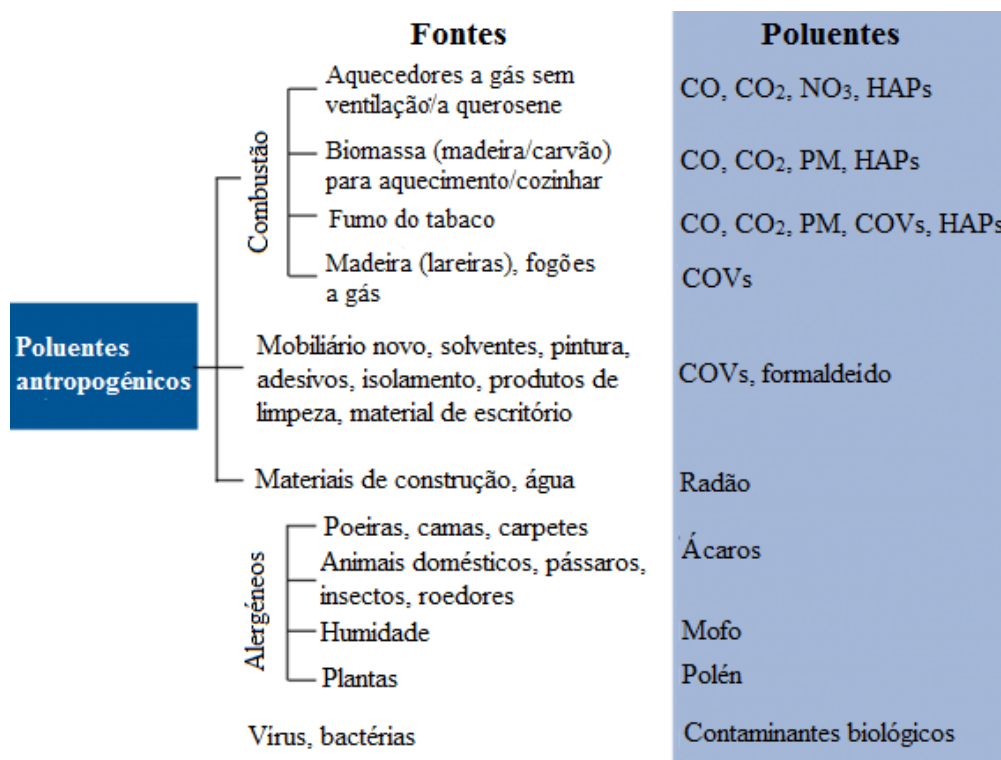


Figura 1 – Principais poluentes interiores e sua origem (Adaptado de Lung White Book 2013)

5.1. Combustão de carvão e biomassa

Cerca de 50% da população mundial (aproximadamente 3 mil milhões de pessoas) tem pouco ou nenhum acesso à electricidade ou energias renováveis, pelo que usam combustíveis como o carvão e biomassa (também designados combustíveis sólidos) para cozinhar, no aquecimento e na iluminação.^{8,9} Estes combustíveis são frequentemente queimados dentro das habitações em lareiras ou fogões pouco ventilados. Os combustíveis sólidos são difíceis de queimar em equipamentos de combustão simples, como os existentes no ambiente doméstico, sem que haja emissões substanciais de poluentes, principalmente pela dificuldade de pré-mistura do combustível com o ar durante a combustão. Consequentemente, uma parte substancial do combustível é convertida em produtos incompletos da combustão (PIC). Os produtos formados são uma mistura complexa de agentes químicos gasosos e particulados, englobando o monóxido de carbono (CO), dióxido de azoto (NO₂) e matéria particulada (PM). Os PIC incluem os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs) e outros agentes carcinogénicos, como o benzeno e o formaldeído, e prováveis carcinogénicos como o 1,3-butadieno. Em adição, muitos tipos de carvão contêm contaminantes intrínsecos formados a partir dos seus depósitos minerais, como sulfuretos, arsénio, sílica, flúor, chumbo ou mercúrio. Durante a combustão, estes contaminantes são libertados no ar na sua forma original ou oxidada.¹⁰ Nas áreas rurais da América Latina, 30-75% as habitações usam combustíveis de biomassa para cozinhar, o que se traduz numa elevada produção de matéria particulada e monóxido de carbono (CO).⁷ Também nas áreas rurais da China, os combustíveis sólidos são a principal fonte de energia. Em 2003, aproximadamente 80% da energia consumida nestas áreas era na forma de biomassa, e 10% na forma de carvão.^{7,10}

A International Agency for Research on Cancer (IARC) classificou as emissões da combustão do carvão como um carcinogéneo humano do Grupo 1.¹⁰ Actualmente, existe uma forte evidência que as mulheres expostas às emissões da combustão de carvão e biomassa têm um risco elevado de desenvolver cancro do pulmão (esta evidência é moderada nos homens). Um estudo em Xuanwei, China (onde existe um grave problema de poluição interior devido à combustão de carvão) mostrou uma boa correlação entre a poluição do ar interior e elevadas taxas de mortalidade por cancro do pulmão.¹¹ Outro estudo em Shenyang e Harbin concluiu que o risco de desenvolver cancro do pulmão era 30-50% maior entre mulheres que passavam a maior parte do tempo em casas aquecidas por carvão e que usavam o carvão como a fonte primária de energia para cozinhar.¹¹ Também meta-análises realizadas por Smith et al. (2004) e Zhao et al. (2006) demonstraram uma forte evidência epidemiológica de que a exposição a fumos domésticos de carvão aumenta significativamente o risco de cancro do pulmão.¹⁰ Outro estudo concluiu que os efeitos da poluição do ar interior devido a combustão do carvão estão mais relacionados com carcinoma epidermóide e carcinoma de pequenas células.¹¹

Na Europa e na América do Norte, o uso de electricidade e gás natural na alimentação é muito mais frequente, as cozinhas são geralmente maiores e melhor ventiladas, e a utilização de combustíveis sólidos na cozinha são raras. Por estes motivos, a qualidade do ar interior é muito melhor que nas áreas rurais da China, e não representa um grande factor de risco para a saúde.⁴

Em conclusão, existe evidência convincente, baseada em múltiplos estudos de várias partes da China, que mostram que a combustão interior de carvão e biomassa estão relacionados com o aumento do risco de cancro do pulmão.

5.2. Vapores de óleos de cozinha

As substâncias voláteis libertadas pelo aquecimento dos óleos de cozinha a altas temperaturas foram identificadas como factores de risco de cancro do pulmão, essencialmente em mulheres.^{2,4,11} Estudos têm sido realizados principalmente em países como a China, onde os hábitos tradicionais de cozinha englobam a utilização de óleos altamente aquecidos em cozinhas com pouca ou nenhuma ventilação. Os fumos libertados contêm substâncias cancerígenas como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs) e aldeídos.² Os efeitos na saúde parecem depender essencialmente do tipo de óleo utilizado, da frequência de utilização e dos sintomas como a irritação ocular, referidos enquanto a pessoa está a cozinhar.¹²

Vários estudos epidemiológicos têm sido realizados, essencialmente na China, para avaliar o efeito carcinogénico dos vapores dos óleos de cozinha. Muitos dos resultados têm sido inconclusivos e a interpretação tem sido difícil já que as medidas de exposição usadas variam consideravelmente. No entanto, muitos estudos reportaram aumentos significativos do risco de cancro do pulmão, pelo que merecem consideração. Um estudo de revisão recente concluiu que os dados epidemiológicos sobre os vapores de óleo de cozinha utilizados são claramente sugestivos de um efeito carcinogénico.¹³ Um grande estudo realizado numa área urbana em Shangai concluiu que o risco de cancro do pulmão aumentava com o uso de óleos de colza.¹¹ Neste mesmo estudo foi estabelecida uma correlação entre diferentes níveis de irritação ocular quando estavam a cozinhar (usado como variável subjectiva para representar a gravidade da exposição aos vapores de cozinha) e o risco de cancro do pulmão. Outro estudo concluiu que o risco global é maior com o uso de óleos de colza comparativamente a óleos de soja (risco relativo de 1,4). A genotoxicidade destes últimos óleos de cozinha foi demonstrada em vários estudos laboratoriais, um dos quais realizado no Shangai Cancer Institute (SCI).¹¹

É plausível que a poluição do ar interior relacionada com os vapores de óleo de cozinha tenha um papel importante no desenvolvimento de cancro do pulmão. No entanto, a relevância dos riscos estimados na China para as condições actuais da Europa e América do Norte é questionável. Os alimentos fritos são menos comuns na maior parte da Europa, comparativamente à China, e como foi dito anteriormente, as cozinhas são geralmente maiores, melhor ventiladas e separadas dos quartos.¹³

5.3. Fumo do Tabaco Ambiental

O fumo do tabaco ambiental (FTA) é o nome dado à mistura do fumo principal (fumo exalado pelo fumador do cigarro), do fumo lateral (emitido pelo cigarro), dos contaminantes libertados para a atmosfera e dos contaminantes difundidos através do papel do cigarro para a boca.⁷ É também designado de fumo passivo ou fumo involuntário.¹⁴ É assim uma complexa mistura de gases e de cerca de 4000 partículas químicas, produzidas durante a combustão dos produtos do tabaco.⁷ Destas, mais de 250 têm um efeito tóxico ou carcinogénico, razão pela qual a IARC classificou o FTA como um composto carcinogénico.^{4,12} A composição do fumo principal e do fumo lateral é qualitativamente semelhante mas quantitativamente diferente.¹⁴ A concentração dos principais constituintes do FTA pode ser observada na tabela 1. As propriedades físico-químicas do FTA caracterizam-se pela sua rápida diluição e dispersão no ambiente interior.¹⁴

Composto	Concentração
Nicotina	10-100 ug/m ³
Monóxido de carbono	5-20 ppm
Benzeno	15-30 ug/m ³
Formaldeído	100-140 ug/m ³
Acetaldeído	200-300 ug/m ³
1,3-Butadieno	20-40 ug/m ³
Benzo(a)pireno	0,37-1,7 ng/m ³
NNK	0,2-29,3 ng/m ³
NNN	0,7-23 ng/m ³

Tabela 1 – Concentração dos constituintes do FTA (Adapatado de IARC Monograph volume 100 E (2012): A Review of Human Carcinogens: Personal Habits and Indoor Combustions). NNK: cetona nitrosamina derivada da nicotina; NNN: N-nitrosornicotina

O FTA está virtualmente presente em qualquer lugar onde exista algum fumador: em casa, no local de trabalho, nos bares, restaurantes, edifícios públicos, hospitais, transportes públicos e instituições educacionais.¹⁴ Nos ambientes interiores frequentados por fumadores, o fumo de tabaco é a principal fonte de matéria particulada, representando cerca de 50-90% da concentração total interior de matéria particulada. Spengler et al. estimaram que em média uma casa com um fumador tem uma concentração de matéria particulada cerca de 20 µm/m³ superior a casas sem fumadores.⁶ Mais de 50 estudos epidemiológicos realizados desde 1981 observaram a associação entre o FTA e o cancro do pulmão, concluindo que a exposição em indivíduos não fumadores ao FTA tem uma relação causal com cancro do pulmão.¹⁴ Em 1997 uma meta-análise acerca de fumo passivo em casais demonstrou uma correlação linear entre risco oncológico e quantidade de cigarros fumados pelo parceiro e duração da exposição.² Diversos estudos epidemiológicos publicados a partir de 2004 que

contribuíram com novas evidências confirmaram a associação causal entre o FTA e cancro do pulmão. Também uma meta análise de 55 estudos determinou um risco relativo de 1,27 para mulheres não fumadores expostas ao FTA.¹⁴

Apesar do FTA ter grande importância na poluição do ar interior, acaba por ter pouco impacto na concentração de poluentes no ar exterior.⁶

5.4. Radão

O radão é um conhecido agente carcinogénico respiratório. É um gás inerte produzido nas séries de decaimento do urânio. Após inúmeros estudos, concluiu-se que as emissões de partículas alfa do radão inalado causavam cancro do pulmão. Estas partículas alfa caracterizam-se por terem elevada massa e energia, causando mutações de bases do DNA e ruptura dos filamentos dos cromossomas.¹⁵ O Radão pode ser formado nos materiais de construção e ser parcialmente libertado nas habitações que foram construídas com os mesmos materiais. No entanto, a maioria do radão residencial tem origem no ar rico em radão que se encontra no solo junto às habitações. A concentração interior depende da natureza do solo, da natureza dos materiais de construção, da estação do ano, condições climáticas e relações de pressão.¹⁶

A presença natural de radão nos ambientes domésticos é um problema de saúde pública. Diversos estudos mostraram que o radão representa um risco independente do nível de exposição e do tabagismo. A seguir ao tabaco, é considerado o segundo maior factor de risco de cancro do pulmão na população sem exposição ocupacional.^{3,7} Nos Estados Unidos, estima-se que 2100-2900 casos de cancro do pulmão em não fumadores são atribuíveis ao radão.^{7,15} Por sua vez, no Reino Unido cerca de 1100 mortes anuais por cancro do pulmão estão relacionadas com o radão.⁷ A relação entre a

exposição ao radão residencial e cancro do pulmão foi demonstrada por inúmeros estudos epidemiológicos realizados na Europa, Estados Unidos e China.¹⁶ Foi demonstrado que o radão residencial aumenta significativamente o risco relativo de cancro do pulmão em 8-16% por cada 100 Bq/m³ de aumento da concentração.⁷ A nível Europeu, encontraram-se os seguintes resultados:

- a) mesmo após ajustar os hábitos tabágicos, existe uma associação clara entre as concentrações de radão nos espaços interiores e a ocorrência de cancro do pulmão;
- b) foi observada uma relação dose-resposta mesmo para baixas doses (<200 Bq/m³), e não foi determinado nenhum valor limite;
- c) nos espaços interiores, estima-se que o radão é responsável por 9% de todas as mortes por cancro do pulmão e 2% de todas as mortes por cancro em toda a Europa.^{2,16}

6. Poluição do ar exterior

A poluição do ar é uma importante causa de morbilidade e mortalidade, e no fundo toda a população está exposta de um modo involuntário. Grande parte da população europeia continua a viver em áreas com índices precários de qualidade do ar.⁷ Para alguns poluentes e para algumas regiões, esta situação está a deteriorar-se cada vez mais. Actualmente, estima-se que 1-3.6 % dos cancros do pulmão na europa estão relacionados com poluição atmosférica.²

Nos últimos 30 anos, os níveis ambientais de alguns poluentes como a matéria particulada, óxidos de enxofre e monóxido de carbono têm vindo a diminuir nos Estados Unidos e na Europa Ocidental, muito devido ao controlo das emissões dos veículos, indústria e sector energético.¹⁷ No entanto, ainda existem inúmeros problemas com a qualidade do ar nos países desenvolvidos. Já nos países em desenvolvimento, os problemas com a qualidade do ar são graves, especialmente nas grandes cidade como Pequim, Shangai, Mumbai, Karachi, Cairo, São Paulo e Cidade do México.^{17,18}

A composição química do ar poluído é bastante complexa e consiste numa mistura de milhares de poluentes. Esta mistura pode incluir gases, como óxidos de azoto (NO_2 e NO_x), dióxido de enxofre, compostos orgânicos voláteis, ozono (O_3), monóxido de carbono (CO) e dióxido de carbono, e partículas sólidas e líquidas suspensas no ar (matéria particulada). A composição varia com a localização geográfica e com as fontes das emissões.^{7,18}

A maioria dos poluentes tem origem nos processos de combustão de combustíveis fósseis usados nos automóveis, camiões, aviões, embarcações e outros equipamentos mecânicos, assim como em indústrias, instalações eléctricas ou sistemas

de aquecimento doméstico. No entanto, é difícil analisar os efeitos na saúde associados a nível individual, já que existem interacções complexas.^{7,18}

Tradicionalmente, os estudos efectuados sobre os efeitos na saúde da poluição do ar exterior usam como indicadores de poluição a matéria particulada (PM₁₀ ou PM_{2.5}) ou o NO₂.⁷

6.1. Matéria Particulada

A matéria particulada urbana consiste numa mistura variável de inúmeras classes e subclasses de contaminantes.^{17,18} Actualmente, a matéria particulada é dividida em dois grupos principais de acordo com o diâmetro aerodinâmico: partículas inferiores a 10 µm (PM₁₀) e partículas inferiores a 2.5 µm (PM_{2.5}). Admite-se que as PM_{2.5} são melhores indicadores da actividade antropogénica.¹⁸

A toxicidade das partículas depende essencialmente do seu tamanho, sendo que as PM₁₀ e PM_{2.5} são especialmente perigosas já que conseguem penetrar facilmente nos pulmões e alvéolos pulmonares. As partículas ultrafinas têm um período de vida muito curto, mas acumulam-se rapidamente para formar partículas maiores, que podem ser transportadas milhares de quilómetros e permanecer na atmosfera desde dias a semanas. Em contraste, as PM₁₀ depositam-se mais facilmente e não são prontamente transportadas por longas distâncias, excepto em condições especiais como a poeira asiática.^{17,18} A poeira asiática consiste no transporte, em longas distâncias, dos poluentes atmosféricos durante as tempestades de poeira na Ásia Oriental, que têm origem nos desertos da China e da Mongólia durante a Primavera. Recentemente, admitiu-se um possível aumento dos efeitos adversos destes eventos, já que as tempestades de poeira atravessam zonas industrializadas, como o nordeste da China,

que aumenta a probabilidade da presença de matéria particulada na poeira asiática.¹⁹ A toxicidade das partículas depende também da sua composição química. As partículas que merecem mais atenção são as que contêm metais pesados como o mercúrio e chumbo, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP's) e tóxicos orgânicos persistentes como as dioxinas.¹⁷

Recentemente, as nanopartículas têm merecido especial interesse. São partículas ultrafinas (< 100 nm) que podem estar associadas a graves problemas de saúde. Têm a capacidade de se depositar nos alvéolos pulmonares e atravessar as paredes alveolares, atingindo os vasos sanguíneos e linfáticos, produzindo assim efeitos sistémicos.^{18,20} Têm um grande potencial tóxico, devido ao maior número e área de superfície por unidade de massa, comparativamente às PM_{2,5}.¹⁸

A matéria particulada pode ter inúmeras fontes. Os transportes rodoviários e a combustão da biomassa constituem as mais importantes.¹⁷ No entanto, também podem ter origem em poeira das estradas e do solo, emissões de processos industriais, actividades de construção e demolição, pesticidas, bioaerossóis e cinzas vulcânicas.^{17,20} O indicador mais importante para avaliar a poluição por matéria particulada é a concentração de partículas suspensas, e a OMS definiu o valor limiar de 90 µm/m³.¹⁸ Este nível é frequentemente excedido em muitas cidades Asiáticas.

A exposição a longo prazo às concentrações ambientais actuais de PM parece provocar uma diminuição da esperança média de vida, essencialmente devido a doenças cardiopulmonares e cancro do pulmão.¹⁸ Diversos estudos epidemiológicos mostraram que existe uma relação entre os níveis de PM e o aumento do risco de cancro do pulmão.^{17,18,20} Em 2002, Pope et al. concluíram que todas as causas de morte e doenças cardiopulmonares, e também o cancro do pulmão, tinham uma correlação estatisticamente significativa com os níveis de PM_{2,5}. Entre cinco estudos realizados na

Europa e nos Estados Unidos, quatro afirmam que a exposição a altos níveis de $PM_{10}/PM_{2.5}$ e NO_2 estão associados a um aumento significativo do risco de cancro do pulmão. Entretanto, o quinto estudo não encontrou um aumento significativo.¹⁷ Aceita-se que o risco de desenvolver cancro do pulmão aumenta 8% por cada $10 \mu\text{m}^3$ de $PM_{2.5}$ presente no ar inalado.^{18,20}

6.2. NO_x , SO_x e outros poluentes químicos

Os óxidos de azoto (NO_x) são produzidos essencialmente pela combustão de combustíveis fósseis utilizados na indústria e nos veículos,¹⁸ e pela oxidação de fertilizantes azotados. Também podem ser produzidos na atmosfera pelas reacções que combinam espécies reactivas de oxigénio que contêm moléculas de azoto.¹⁷ O NO_2 é produzido essencialmente pela combustão de carvão, emissões de veículos e emissões de refinarias de petróleo ou gás (Godish, 2003) e é considerado um bom marcador da poluição relacionada com o tráfego rodoviário.²¹

Diversos estudos epidemiológicos registaram associações positivas entre óxidos de azoto e cancro do pulmão.^{5,18,21} Um estudo dinamarquês mostrou uma associação entre a concentração de NO_x e o risco de cancro do pulmão. A análise da curva dose-resposta sugere um aumento de 37% na taxa de cancro do pulmão por cada $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO_x . Já a taxa de incidência de cancro do pulmão foi de 1,03 por cada $10\mu\text{g}/\text{m}^3$. Para eliminar possíveis variáveis de confundimento, foram ajustados os hábitos tabágicos do estrato estudado.²¹ Outro estudo realizado entre 1974 e 1978 na Noruega demonstrou que existe uma associação entre a exposição a NO_x e o aumento de risco de cancro do pulmão. A taxa de incidência foi de 1,08 por cada $10\mu\text{g}/\text{m}^3$.⁵ Esta associação foi estudada tendo em conta o ajuste de factores como a idade, exposição ao fumo de

tabaco e indicadores das condições socio-económicas. Também um estudo Japonês realizado recentemente em Shizuoka demonstrou que a exposição ao NO_2 estava positivamente relacionada com o cancro do pulmão. Estes resultados são consistentes com outros estudos prévios que evidenciam uma forte relação entre a poluição do ar e a mortalidade por cancro do pulmão em indivíduos não fumadores, comparativamente a indivíduos fumadores ou ex-fumadores.⁵ Este facto reflecte uma possível susceptibilidade dos indivíduos não fumadores à poluição do ar. Uma explicação possível sugere que os grandes fumadores já têm um risco bastante elevado, e a exposição ao ar poluído em pouco ou nada vai contribuir para esse mesmo risco.^{5,6,22} No entanto, o efeito da poluição do ar no risco de cancro do pulmão entre os participantes deste estudo, definidos como não-fumadores, foi difícil de avaliar, já que foram observados poucos casos de cancro neste grupo.⁵

Os óxidos de enxofre (SO_x) são gases produzidos pela combustão de combustíveis fósseis que contenham enxofre (ex: alguns tipos de carvão, gás natural e combustíveis líquidos).¹⁸ Outros compostos contendo enxofre são produzidos no fabrico de papel e de seda, fogões de lenha, outras indústrias e também emissões vulcânicas (Godish, 2003).¹⁷ Alguns estudos mostraram associação entre poluição por enxofre e cancro do pulmão, no entanto os resultados não são consistentes.^{5,21,23,24} Estudos realizados por Nafstad et al. (2003) não verificaram uma associação consistente entre os níveis de SO_2 e o risco cancro do pulmão.⁵ A falta de associação entre SO_2 e cancro do pulmão pode ser explicada pelas baixas concentrações de SO_2 ou por níveis de SO_2 não indicativos de exposição associados com cancro do pulmão.^{5,24} Também dois estudos realizados em países escandinavos mostraram relação dos óxidos de azoto provenientes do tráfego rodoviário com risco de cancro do pulmão, mas não do SO_2 originário do sector industrial.²¹ Similarmente, um estudo realizado em Estocolmo sugere que os

óxidos de azoto e a matéria particulada têm um impacto muito maior do que a exposição ao SO₂ no aumento do risco de cancro do pulmão.²³ Este é um tópico que merece mais estudos no futuro.

Estudos noruegueses realizados por Nafstad et al., concluíram que a exposição urbana a SO₂ e NO_x nas concentrações estimadas não pode ser considerada só por si uma causa de cancro. Estes agentes devem ser considerados como indicadores da poluição do ar urbano. Não existe necessariamente uma inconsistência de resultados com os outros estudos. Na verdade, os níveis de NO_x podem ser considerados como indicadores de exposição a partículas, carcinogéneos ou carcinogéneos ligados a partículas.⁵

6.3. Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs)

Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs) são um grupo de compostos aromáticos formados durante a combustão incompleta de material orgânico.²⁵ Foram reconhecidos como compostos carcinogéneos no final da década de 2000, pelo que o interesse no seu estudo aumentou consideravelmente nos últimos anos (Okona-Mensah et al. 2005).^{18,25} Inúmeros HAPs como o benza(a)pireno (BaP), criseno (CHR), indeno(1,2,3-c,d)pireno (IcdP) e o benzo(b)fluoranteno produziram efeitos carcinogéneos, mutagénicos e genotóxicos em animais (Deutsch-Wenzel et al., 1983).²⁵ As principais fontes de emissão de HAPs incluem veículos, aquecimento doméstico, combustão de combustíveis fósseis, processos industriais, combustão de biomassa, incineradores municipais e hospitalares.²⁶

No entanto, estudar o impacto de HAPs específicos presentes no ar poluído no desenvolvimento de cancro do pulmão é muito difícil. Isto acontece porque a exposição

ambiental a HAPs tende a ser em baixas doses e existem também inúmeras variáveis de confundimento (como os HAPs produzidos pelo FTA e dieta, variações sazonais dos níveis no ar ambiental). Assim, o uso de biomarcadores revelou-se bastante importante já que permite reduzir erros de classificação da exposição, fornecer informações sobre alterações biológicas precoces e, finalmente, aumentar o poder dos trabalhos epidemiológicos no estudo do risco de cancro do pulmão.²⁷ Tradicionalmente o BaP costuma ser usado como composto de referência no estudo da exposição ambiental aos HAPs. No entanto, o seu uso começou a ser questionado em virtude de novos achados acerca de HAPs mais potentes, como o dibenzo(a,l)pireno (Pufelete et al., 2004).²⁷

Nos últimos anos, as concentrações ambientais de HAPs têm aumentado em muitos países industrializados. Por exemplo na China, as emissões de HAPs contribuíram em 20% no total de emissões de HAPs a nível global (Zhang et al., 2008).²⁵ Um estudo realizado em Bangkok concluiu que 71,4% do total de HAPs encontrados tinham potencial carcinogénico para os seres humanos. O mesmo estudo afirma que o total de HAPs está fortemente relacionado com a quantidade de PM₁₀, mas existe uma fraca associação com o volume de tráfego rodoviário da área estudada.²⁶ Outro estudo realizado na China, em Taiwan concluiu que localidade estava intensamente contaminada com HAPs comparativamente a outras regiões no Mundo. Algumas razões que podem explicar esta diferença são: elevada intensidade na emissão de poluentes, diferente localização geográfica e condições climáticas adversas. O facto de a concentração de PAHs ser mais elevada durante o Inverno comparativamente às outras estações do ano foi também observado noutros estudos (Zhou et al., 2005). Pode ser consequência do aquecimento doméstico, resultando numa maior combustão de carvão e biomassa assim como difusão atmosférica desfavorável e condições de degradação durante o Inverno (Liu et al, 2008). Este estudo também concluiu que o

risco de cancro do pulmão é maior nas zonas urbanas comparativamente às zonas rurais.²⁵

No entanto, os estudos epidemiológicos sobre o risco de cancro do pulmão e a exposição a HAPs no ar ambiental são ainda limitados.²⁸

6.4. Emissões de veículos a diesel

Os motores de diesel são conhecidos pela sua durabilidade e confiança, sendo bastante utilizados pelas redes de transporte em todo o Mundo (Clean Air Task Force, 2005).²⁹ Os poluentes que existem nas emissões dos veículos a diesel podem ser compostos gasosos ou particulares. A fracção gasosa é primariamente composta por gases de combustão (dióxido e monóxido de carbono, óxidos de azoto e enxofre), hidrocarbonetos voláteis e HAPs. Aproximadamente 92% da massa das emissões de diesel são partículas <1µ de diâmetro e pela inalação conseguem atingir facilmente as regiões alveolares.²⁸ O efeito mutagénico é primariamente devido à acção directa de compostos, como os poliaromáticos nitrogenados. Este grupo de compostos é responsável por 40% do total da atividade mutagénica bacteriana presente no ar ambiental. Um destes compostos é o 3-nitrobenzantraceno, que parece ser específico para as emissões dos veículos diesel (Arlt et al, 2001). O nível relativo dos HAPs e do efeito mutagénico depende de inúmeros factores como o tipo de motor, condições de condução e em menor grau, do tipo de combustível. (Johansen, 1997).¹⁸

Múltiplos estudos mostraram que a proximidade com as emissões dos veículos diesel provoca uma diversidade de problemas respiratórios e cardiovasculares (Dockery e al.,1993; Houston et al., 2004; Pope III et al., 2002; Steeland et al.,1998). Alguns autores defendem que a proximidade às grandes vias rodoviárias pode ser um indicador

dos níveis de matéria particulada proveniente do diesel (MPD), assim como do risco de asma e cancro do pulmão.²⁹ Um estudo realizado em Massachusetts concluiu que a incidência de cancro do pulmão não era significativamente maior junto das grandes vias de trânsito. No entanto, os dados de cerca de 1/3 da cidade estavam indisponíveis, o que prejudicou o estudo. Também o inadequado seguimento dos doentes poderá ter importância, já que tem de se ter em conta o tempo de indução do carcinoma.²⁹ Estudos nos Estados Unidos e na Europa concluíram que existe evidência razoável que a exposição a emissões de diesel contribui para o desenvolvimento de cancro do pulmão, principalmente na presença de factores de risco como o fumo passivo ou exposição ocupacional.²⁸ Inúmeros estudos epidemiológicos têm sido publicados e mesmo os estudos mais recentes continuam a mostrar apenas um pequeno aumento do risco de cancro do pulmão em populações expostas às emissões dos veículos a diesel, juntamente com uma evidência inconsistente da relação dose-resposta.³⁰

No entanto, e segundo a última monografia da IARC publicada em 2012, as emissões de diesel foram classificadas como um carcinogénico do grupo 1 (IARC, 2012).

6.5. Metais Pesados e outros poluentes ambientais

- Crómio – é um contaminante ambiental e industrial. Surge no meio ambiente principalmente em 2 estados: crómio trivalente (Cr III) e crómio hexavalente (Cr VI). Cr VI é a forma mais tóxica, e é geralmente produzido por processos industriais, incluindo o sector mineiro, processamento químico, metalização, fábricas de cimento e fabrico de couro e têxteis.^{1,31} A população geral residente junto de fontes antropogénicas de crómio pode estar exposta pela inalação do ar

ambiente ou pela ingestão de água contaminada.³¹ Os estudos recentes evidenciam risco em excesso de carcinoma do pulmão, entre exposição ocupacional ao crómio, nomeadamente entre trabalhadores na produção de cromatos, pigmentos cromados e cromagem. No entanto, os níveis de exposição ao crómio na população geral podem também ser carcinogéneos.¹

- Formaldeído ambiental – é um poluente do ar interior, usado em materiais de construção e em produtos domésticos. Também é frequentemente usado como fungicida, germicida e desinfectante industrial, e como conservante em laboratórios médicos. Alguns estudos são consistentes com o facto de a exposição a formaldeído ambiental aumentar o risco de incidência de cancro do pulmão. No entanto, estudos adicionais deverão ser efectuados para confirmar esta associação.^{1,31}
- Níquel – é um agente carcinogéneo reconhecido pela IARC desde 1990. Está relacionado essencialmente com cancro pulmonar e nasal.¹ A principal via de exposição na população geral é através dos alimentos, e em menor grau pela ingestão de água contaminada.³¹ Também pode ocorrer pela inalação do ar ambiental e absorção percutânea. Estudos epidemiológicos recentes observaram que a exposição ocupacional ao níquel está associada a um aumento da incidência de cancro do pulmão.^{1,31} No entanto, a maioria dos estudos foi realizado no âmbito na exposição ocupacional, e pouca informação existe acerca do efeito na população geral.
- Cádmiu - é também um carcinogéneo pulmonar, no entanto, os estudos epidemiológicos têm sido inconsistentes.¹ A população geral pode ser exposta ao cádmio principalmente através da ingestão de alimentos contaminados.³¹ Verifica-se que o aumento do risco apenas se observa com níveis elevados de

exposição a estes agentes, pelo que na população em geral são insuficientes para produzir efeitos observáveis.¹

- O arsénio - é um metalóide que existe na crosta da Terra, sendo um reconhecido agente carcinogéneo. O aumento da incidência de carcinoma do pulmão associado a elevadas concentrações de arsénio está estabelecido, embora nem todos os estudos o verifiquem.^{1,32} A exposição ocorre essencialmente através da ingestão de água contaminada, mas também pela inalação de ar ou ingestão de alimentos contaminados.^{31,32} O arsénio inorgânico na água potável causa principalmente cancro da pele, mas também pode causar cancro do pulmão e da bexiga.^{1,32} Os estudos que mostram um elevado risco de cancro foram conduzidos em áreas contendo elevadas concentrações de arsénio, como no Golfo de Bengala, América do Sul e Taiwan. Na Europa, níveis intermédios de arsénio foram encontrados em pequenas áreas de Hungria e Roménia, e também na Espanha, Grécia e Alemanha. Foram feitos poucos estudos na proporção de população na Europa exposta a arsénio na água potável. Num estudo finlandês, 5% da população estudada consumiu água com concentrações de arsénio superiores a 5µm/L, incluindo 1 % com concentrações superiores aos valores estabelecidos pela WHO, de 10 µg/L. É assim improvável que o arsénio na água potável represente uma causa importante de cancro na Europa.¹²
- 1,3-butadieno - foi classificado como um carcinogéneo do grupo 1 pela IARC. No entanto, a evidência epidemiológica tem origem em estudos de leucemia e Linfomas não-Hodgkin. Os estudos recentes mostram que a exposição a 1,3-butadieno não apresenta um risco apreciável para o desenvolvimento de cancro do pulmão.¹

- O ozono (O₃) é uma molécula constituída por 3 átomos de oxigénio. Tem um papel fundamental na estratosfera no bloqueio das radiações ultravioleta provenientes do sol, mas na troposfera tem um efeito tóxico para os humanos. O ozono pode ser produzido por inúmeros processos como a iluminação (Godish, 2003), dispositivos electrónicos como fotocopiadoras (Brook et al., 2004) e por reacções atmosféricas envolvendo químicos orgânicos voláteis, óxidos de azoto e luz solar. Como a matéria particulada, o ozono pode viajar milhares de quilómetros.¹⁷ Diversos estudos identificaram associações entre vários poluentes do ar ambiental e taxas de mortalidade, mas os resultados para o ozono não foram consistentes. Um estudo recente da American Cancer Society (ACS) observou um aumento da mortalidade por doenças cardiopulmonares associadas à exposição de ozono durante o Verão, mas esta relação não se verificou com o cancro do pulmão. Também o estudo “Harvard Six Cities” não encontrou associação significativa entre a exposição ao ozono e mortalidade por cancro do pulmão.³³

7. Agentes Ocupacionais

As doenças pulmonares ocupacionais incluem um elevado número de alterações respiratórias, que resultam da inalação de partículas, gases ou fumos. Previamente à introdução de normas de segurança nos locais de trabalho, as doenças ocupacionais eram causa *major* de morbilidade e mortalidade. Após a introdução de medidas adequadas, foi possível reduzir a exposição a alguns compostos, nomeadamente poeiras inorgânicas como a sílica ou o asbesto. No entanto, devido ao longo tempo de latência, a incidência de cancro do pulmão ocupacional, causada essencialmente por estes agentes em particular, é ainda muito elevada. De um modo geral, os agentes ocupacionais são responsáveis por cerca de 15% (no homem) e 5% (na mulher) de todos os cancros respiratórios.⁷ Em todos os estudos, a exposição ocupacional aos asbestos é considerada o factor mais importante. Já que o cancro do pulmão ocupacional é à partida prevenível, é fundamental que os médicos tenham em consideração a história ocupacional dos doentes com o objectivo de identificar potenciais causas e construir uma base na prevenção de doenças futuras. Assim, é importante ter em conta o tempo e a dose de exposição, bem como a presença de co-factores. O tabaco, por exemplo, potencia o risco de cancro do pulmão ocupacional. O cancro ocupacional respiratório tem um período de latência médio de cerca de 10 anos após a exposição às substâncias carcinogéneas.⁷

Diversos estudos epidemiológicos têm investigado o papel da exposição ocupacional na oncogénese do cancro do pulmão, e foram identificados vários agentes ocupacionais como causas estabelecidas ou prováveis. A tabela 2 sumariza os principais agentes ocupacionais relacionados com o desenvolvimento de cancro do pulmão. Os principais processos estabelecidos como carcinogéneos são: produção e gaseificação de

carvão, fundição de aço e ferro, fabrico de tintas e pintura. A exposição ocupacional às emissões de diesel e fumo tabaco ambiental são também causas de cancro do pulmão, embora a magnitude do risco seja mais pequena relativamente aos agentes carcinogéneos estabelecidos.⁷

Evidência Estabelecida	Evidência Limitada
Alumínio – produção	2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina
Arsénio e compostos inorgânicos de arsénio	Biomassa – emissões derivadas da combustão doméstica
Asbesto (todas as formas)	Cobalto metálico com carboneto de tungstenio
Berílio e compostos de berílio	Creosoto
Bis(clorometil)éter	Eléctrodos de carbono – produção
Cádmio e compostos de cádmio	Emissões de veículos diesel
Carvão - emissões derivadas da combustão doméstica; gaseificação; hulha	Frituras – emissões a altas temperaturas
Compostos de crómio hexavalente	Fumos de soldagem
Compostos de níquel	Insecticidas (não arsénicos)
Coque – produção	Nuvens ácidas, ácidos inorgânicos fortes
Fuligem	Processões de impressão
Fumo tabaco	Tolueno alfa clorinado e cloreto de benzoíla (exposição combinada)
Fumo tabaco ambiental	Vidro – produção
Fundição de ferro e aço	
Gás mostarda	
Hematite – mineração	
Indústria de produção de borracha	
MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona e prednisona)	
Pintura	
Plutónio	
Radão-222 e seus produtos de decaimento	
Radiação X, radiação gama	
Sílica	

Tabela 2 – Causas ocupacionais de cancro do pulmão (Adaptado de Lung White Book 2013)

Apesar da elevada estimativa de prevalência de cancro do pulmão ocupacional, a verdade é que poucos casos são reportados. Existem inúmeras razões que podem explicar este acontecimento: o cancro do pulmão ocupacional surge quase sempre em indivíduos fumadores; a apresentação clínica bem como as opções terapêuticas são geralmente semelhantes ao cancro do pulmão não-ocupacional e há necessidade de provar que a doença foi provocada pela exposição ocupacional.⁷

7.1. Asbesto

Os asbestos são fibras minerais encontradas em rochas e que foram extremamente usadas pela indústria. A exposição a fibras de asbesto, como a crisólita, amosita, antofilita e fibras mistas contendo crocidolita, resultaram numa elevada incidência de cancro do pulmão.^{32,34} Estas fibras tendem a possuir boas propriedades mecânicas, excelentes propriedades térmicas, boa capacidade de adsorção e resistência a degradação química, térmica e biológica. Globalmente, estima-se que 125 milhões de pessoas são ainda expostas ao asbesto nas suas profissões. A exposição ocorre essencialmente por inalação e em menor grau por ingestão. Ocorre na indústria mineira, fabrico ou uso de produtos que contêm asbesto, na construção civil e indústria automóvel.³¹

Mundialmente, os asbestos são responsáveis por cerca de 100,000-140,000 mortes por cancro do pulmão por ano e contribuem para aproximadamente 5-7% de todas os casos de cancro do pulmão.³⁴ Como exemplo, um estudo realizado na Holanda estimou que 12% dos casos de cancro do pulmão nos homens eram devidos à exposição ocupacional a asbestos.⁷ Em geral, as fibras de asbesto causam o dobro das mortes por cancro do pulmão comparativamente às mortes por mesotelioma. O risco relativo de

desenvolver cancro do pulmão entre indivíduos expostos é cerca de 3 vezes superior face aos indivíduos não expostos, após o controlo de variáveis entre as quais o tabaco.³² Como o arsénio, os asbestos podem ter uma acção independente ou sinérgica com o fumo de tabaco, na indução de cancro do pulmão.^{32,34} O efeito dos asbestos no pulmão depende da dose e estão relacionados com o tipo de fibra inalada e a sua composição. A utilização do asbesto foi proibida na maioria dos países desenvolvidos, mas é extremamente utilizada como matéria-prima nos países em desenvolvimento, já que é relativamente barato e tem um amplo espectro de utilização.³⁵ A elevada latência entre a exposição e o desenvolvimento de doença constitui um importante problema de saúde pública.³² A controvérsia persiste se o excesso de risco de cancro do pulmão é limitado aos trabalhadores expostos ao asbesto que desenvolveram asbestose. É genericamente aceite que a presença de asbestose aumenta significativamente o risco de cancro do pulmão. No entanto, um estudo efectuado concluiu que apenas 6,5% de 234 doentes com cancro do pulmão e exposição a asbestos tinham placas pleurais sem alterações histológicas de asbestose (asbestose histológica). Também um estudo de revisão reportou uma correlação directa entre a taxa de asbestose e cancro do pulmão, o que sugere que a asbestose é um melhor indicador de avaliação do risco de cancro do pulmão do que a quantificação da exposição ao asbesto. No entanto, outros estudos contrariam esta conclusão, já que trabalhadores expostos ao asbesto podem ter mutações no gene K-RAS no codão 12, no cancro do pulmão, sem alterações radiográficas de asbestose. Assim, não está definido se a asbestose é simplesmente um marcador de exposição a elevadas doses de asbesto ou se é um requisito necessário para um indivíduo desenvolver cancro do pulmão pela exposição ao asbesto.³⁵

7.2. Radão

Como já foi dito anteriormente, o radão é um gás radioactivo formado pelos produtos de decaimento do urânio encontrados nos solos e nas rochas. Estima-se que o radão é responsável por mais de 50% da dose efectiva anual de exposição radioactiva natural, afectando não só os mineiros como também a população em geral, já que é também um poluente do ar interior. A relação entre o radão e o cancro do pulmão foi estabelecida com base numa série de estudos epidemiológicos nos Estados Unidos, num grupo de mineiros de urânio sem hábitos tabágicos. Neste mesmo grupo, observou-se um aumento da incidência de cancro do pulmão.^{32,36} Também estudos realizados na Alemanha, França e República Checa reafirmaram estes resultados de aumento do risco de cancro do pulmão em mineiros expostos ao radão.³⁶ Estudos mais aprofundados afirmam que cerca de 70% das mortes por cancro do pulmão entre mineiros de urânio estão relacionadas com a exposição ao radão. O mesmo estudo concluiu que o risco de cancro do pulmão entre mineiros não fumadores é cerca de três vezes superior que em outras profissões.³²

7.3. Silica

A sílica ou dióxido de silício (SiO_2) é formada a partir de silício e oxigénio em condições de elevadas temperatura e pressão. É o mineral mais abundante na Terra e existe em duas formas: cristalina ou amorfa. A sílica amorfa não tem uma estrutura cristalina organizada e não tem propriedades tóxicas pulmonares significativas. A sílica cristalina tem uma estrutura tetraédrica, em que existe um átomo central de silício com os átomos de oxigénio na periferia. As 3 principais formas da sílica cristalina são: quartzo, tridimite e cristobalita, sendo o quartzo o mais comum. O quartzo é bastante

abundante na maioria dos tipos de rochas, nomeadamente granitos, arenitos, areias e solos. A cristobalite e a tridimite são encontradas em rochas vulcânicas.³⁷ Devido ao enorme espectro de utilização dos materiais que contêm quartzo, os trabalhadores podem ser expostos à sílica respirável numa grande variedade de indústrias e profissões.^{37,38} As principais áreas industriais de exposição são: cerâmica, terras diatomáceas, indústria mineira, pedreiras, extracção de areia e cascalho.³¹ Algumas variáveis da toxicidade da sílica cristalina são: a) tipo de sílica cristalina – não é evidente uma diferença significativa entre a toxicidade das formas polimórficas quartzo, cristobalite e tridimite; b) presença de outros minerais – a presença de alumino-silicatos em conjunto com quartzo reduz os efeitos tóxicos deste, embora não de forma permanente; c) tamanho, número de partículas e superfície específica – a área total das partículas é um factor determinante dos efeitos, partículas mais finas provocarão maior dano que partículas mais grossas; d) superfícies recém-fraturadas ou “envelhecidas” – a formação de radicais reactivos é maior nas novas superfícies, aumentando a citotoxicidade, e a sua actividade vai-se reduzindo com o tempo num processo de “envelhecimento” que é lento ao ar mas bastante rápido (em minutos) quando em meio aquoso.³⁹ Entre 1990-93, a CAREX (CARcinogen EXposure) estimou que cerca de 600.000 trabalhadores foram expostos à sílica cristalina na Grã-Bretanha, e mais de 3 milhões em toda a Europa.³⁸

Em 1997 a IARC classificou a sílica cristalina como um carcinogéneo do Grupo 1. No entanto, os estudos realizados pela IARC concluíram que o efeito carcinogéneo não foi observado em todas as condições ocupacionais que foram estudadas, e que isto poderia estar dependente de características inerentes à sílica cristalina ou factores externos que afectem a sua actividade biológica.³⁸ Muitos estudos foram realizados desde que a IARC reconheceu a sílica cristalina como um carcinogéneo, mas as

evidências de associação entre a exposição à sílica cristalina e cancro do pulmão não são totalmente consistentes. O estudo mais convincente sobre o efeito carcinogénico da sílica cristalina foi publicado por Steenland et al., que estabeleceu uma relação cumulativa entre a exposição à sílica cristalina em diferentes indústrias e mortalidade por cancro do pulmão.³⁷ Também Attfield e Costello obtiveram resultados semelhantes na ausência de exposição a outros agentes ocupacionais.³⁸ No entanto, diversos estudos contrariam esta associação. Graham et al. atribuíram o aumento de risco de cancro do pulmão à existência de variáveis confusionais, nomeadamente do tabaco, ao invés da exposição à sílica cristalina. Em 2003, a Health & Safety Executive publicou um estudo que mostra que a elevada mortalidade por cancro do pulmão em trabalhadores expostos à sílica cristalina é restrita àqueles com silicose, e que quanto mais grave o grau de silicose, maior o risco de cancro do pulmão. Concluíram também que se a exposição for insuficiente para causar silicose, então é extremamente improvável que aumente o risco de cancro do pulmão.³⁸ Também em 2003 o Comité Científico sobre Limites de Exposição Ocupacional (SCOEL) propôs um limite de 0,05 mg/m³ para a exposição dos trabalhadores à sílica cristalina respirável.³⁹

No entanto, segundo a última monografia publicada pela IARC em 2012, a análise de estudos combinados e meta-análises permitiu afirmar que existe uma forte relação entre a exposição à sílica cristalina e o risco de cancro do pulmão.³¹

7.4. Berílio

O berílio é um metal, sendo a mais leve de todas as substâncias sólidas quimicamente estáveis. As propriedades físico-químicas de baixa densidade, resistência à corrosão, elevado ponto de fusão e resistência à tracção permitem que seja utilizado

no fabrico de uma vasta gama de produtos, incluindo armas nucleares, próteses dentárias, tacos de golfe e naves espaciais. O berílio pode ser encontrado na crosta terrestre na forma de silicatos, bertrandita e berilo, um alumino-silicato. A inalação de poeiras de berílio e o contacto directo com produtos que contêm berílio são as principais fontes de exposição ocupacional.⁴⁰

Em 1993 a IARC classificou o berílio como um carcinogéneo do grupo 1. Actualmente, o efeito carcinogéneo do berílio nos humanos é suportado por dois estudos realizados por Sanderson et al., 2001 e Schubauer-Berigan et al., 2008. O primeiro estudo foi conduzido numa unidade de processamento de berílio, e concluiu que existiam associações positivas entre exposição ao berílio e cancro do pulmão. Esta associação não pareceu ser afectada pelo tabaco. O segundo estudo consistiu numa re-análise do primeiro, ajustando o ano de nascimento e o valor de exposição mínimo da análise exposição-resposta. Na monografia realizada pela IARC em 2012, através da análise de um grande número de evidências, observou-se uma elevada taxa de mortalidade por cancro do pulmão num estudo em indivíduos com beriliose e com trabalhadores em sete unidades de processamento de berílio.³¹ A associação de exposição ao berílio e elevação do risco de cancro do pulmão é assim suportada por uma elevado número de estudos epidemiológicos.

7.5. Crómio Hexavalente

O crómio hexavalente é o segundo estado de oxidação mais estável do crómio. Raramente ocorre naturalmente, sendo que a maioria dos compostos de crómio VI têm origem em processos industriais. Estes processos incluem: produção, utilização e soldagem de metais ou ligas contendo crómio (ex: aço inoxidável); galvanoplastia;

produção e utilização de compostos que contenham crómio, como pigmentos, tintas, catalisadores, ácido crómico, agentes de curtumes e pesticidas (OSHA – Occupation and Safety Health Administration). As últimas normas da OSHA em 2009 estabeleceram o limite de exposição permitido em $5\mu\text{g}/\text{m}^3$ por cada turno de trabalho, que não deve ultrapassar as 8h (OSHA, 2009).

O crómio hexavalente foi considerado um composto carcinogénico do grupo 1 pela IARC no início dos anos 90. Esta agência publicou uma monografia em 2012, onde analisou diversos estudos realizados até esse ano, e concluiu que quase todos apresentavam riscos relativos superiores a 1. Os riscos mais elevados surgiram entre trabalhadores na produção de cromatos. Os estudos nos trabalhadores na produção de pigmentos de crómio também apresentam risco elevados, embora nem todos os riscos relativos sejam estatisticamente significativos. Foi também verificado um elevado risco entre trabalhadores na área da galvanização. Nas indústrias onde os trabalhadores estão sujeitos a baixas concentrações de crómio, os riscos relativos são pouco convincentes. Em todos os estudos analisados o risco relativo estimado é independente do tabaco.³¹ A exposição ao crómio hexavalente está agora claramente estabelecida como um factor de risco independente para o cancro do pulmão (Gibb et al, 2000).⁴¹ Uma meta-análise recente estimou uma taxa de mortalidade de 1,41 (RR) por cancro do pulmão em trabalhadores com possível exposição ao crómio hexavalente. De um modo geral, os resultados actuais continuam a mostrar que a exposição ao crómio hexavalente aumenta o risco de cancro do pulmão.³¹

7.6. Bis(clorometil)éter

O bis(clorometil)éter (BCME) é um composto de éter cloroalquilo, que existe à temperatura ambiente como um líquido incolor com um odor sufocante. É ligeiramente solúvel em água, mas é miscível com o etanol, éter etílico e outros orgânicos solventes. O BCME é instável em ar húmido e hidrolisa rapidamente em água.⁴² O BCME é essencialmente usado como intermediário químico e agente alcalino. É usado como reagente laboratorial no fabrico de plásticos, resinas trocadoras de iões e polímeros, e como indicador de monitorização para o clorometil éter.^{42,43} A exposição a estes químicos é rigidamente controlada a nível mundial. Actualmente, pequenas quantidades de BCME são produzidas para serem usadas apenas em sistemas fechados para a síntese de outros agentes químicos.⁴³ A principal via de exposição ocupacional ao BCME é através da inalação de vapores. No entanto, o potencial de exposição é actualmente reduzido porque estes compostos não são produzidos ou vendidos em grandes quantidades, e a maioria das operações industriais têm lugar em laboratórios fechados. A forma mais provável de exposição é durante a produção ou uso de agentes químicos, em que o BCME pode estar presente como contaminante ou formado inadvertidamente.

^{42,43}

O BCME é reconhecido como um carcinogéneo do Grupo 1 pela IARC, com base em evidência de estudos realizados nos humanos. Diversos estudos epidemiológicos de várias localizações geográficas demonstraram que a exposição ocupacional ao BCME causa cancro do pulmão, predominantemente de pequenas células. O risco parece aumentar com o aumento da duração e da dose cumulativa de exposição. Entre os trabalhadores expostos a altas concentrações de BCME, o risco de cancro do pulmão aumentou cerca de 10 vezes, e o tempo entre a exposição e o diagnóstico do carcinoma foi mais reduzido.⁴²

7.7. Fumo de tabaco ambiental (FTA)

Como já foi referido anteriormente, o fumo ambiental do tabaco é reconhecido pela IARC como um composto carcinogénico do grupo 1. A magnitude da exposição ao FTA no local de trabalho é semelhante à que foi reportada no ambiente doméstico. Em termos mundiais, a exposição ao FTA no local de trabalho é maior na Serra Leoa (74%), e mais reduzida nas Ilhas Virgens Britânicas (3%). Esta exposição parece ser maior no sexo masculino em todos os países, comparativamente ao sexo feminino. Pode ser explicada pelo facto de as mulheres trabalharem habitualmente em locais onde é proibido fumar, como nos sectores da saúde ou educação, ou trabalharem predominantemente com outras mulheres.¹⁴

Diversos estudos epidemiológicos foram realizados para avaliar a relação entre a exposição ocupacional ao FTA e o risco de cancro do pulmão. Numa meta-análise de 22 estudos que analisaram o efeito do FTA no local de trabalho, o risco relativo (RR) entre trabalhadores expostos não-fumadores foi 1,24, e entre os trabalhadores classificados como altamente expostos, o risco foi de 2,01, comparativamente a trabalhadores não expostos.¹⁴ Também uma meta-análise realizada com base em estudos epidemiológicos recentes acerca de relação entre cancro do pulmão e exposição ao fumo passivo, determinou riscos relativos (RR) de 1,22 em mulheres e 1,36 nos homens para exposição conjugal, e RR de 1,15 nas mulheres e 1,28 nos homens para a exposição no local de trabalho.¹² Outros estudos realizados obtiveram resultados semelhantes. Ao analisar todas as evidências disponíveis, podemos claramente estabelecer uma associação causal entre a exposição ocupacional ao FTA e o risco de cancro do pulmão, em homens e mulheres.¹⁴

8. Conclusões

Pode-se concluir desta revisão que o CPINF constitui uma importante causa de morte oncológica em todo o Mundo, e a sua frequência está a aumentar, segundo alguns autores.

Poluentes interiores como os resultantes da combustão de carvão e biomassa e a libertação de vapores de óleos de cozinha, são importantes factores de risco, essencialmente nas áreas rurais de alguns países como a China, entre outros. Também está comprovado que a exposição ao FTA e ao radão nos espaços interiores aumenta o risco de desenvolver cancro do pulmão.

A composição do ar exterior poluído resulta de uma mistura complexa de milhares de poluentes, dos quais a PM e os NO_x são incontestavelmente os mais importantes. Ambos os compostos estão associados a um aumento significativo do risco de desenvolver cancro do pulmão. Os HAPs também estão presentes no ar poluído e as suas concentrações têm aumentado em muitos países industrializados. Apesar de ser considerado um carcinogéneo humano, os estudos epidemiológicos sobre o risco de cancro do pulmão são ainda limitados. Por fim, emissões de veículos diesel foram classificadas recentemente como um carcinogéneo do grupo 1, embora os estudos epidemiológicos publicados mostrem apenas um pequeno aumento do risco de cancro do pulmão, juntamente com uma evidência inconsistente da relação dose-resposta.

Inúmeros agentes ocupacionais estão implicados no aumento do risco de neoplasias pulmonares, sendo a exposição ocupacional ao asbesto considerada o factor mais importante. O risco em indivíduos expostos ao asbesto é cerca de três vezes superior. No entanto, a controvérsia persiste se o excesso de risco de cancro do pulmão é limitado as trabalhadores expostos ao asbesto que desenvolveram asbestose.

Relativamente à exposição ocupacional à sílica cristalina, pode-se afirmar que existe uma forte relação com o risco de cancro do pulmão. Também outros agentes ocupacionais como o radão, o crómio hexavalente, o BCME e o FTA estão associados ao aumento do risco de desenvolver cancro do pulmão.

9. Agradecimentos

Um agradecimento especial ao Dr. António Jorge Correia de Gouveia Ferreira, Assistente Graduado de Pneumologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra pela atenção, interesse, dedicação e disponibilidade. Foi indubitavelmente um elemento fundamental na elaboração deste artigo.

Agradeço também aos meus pais, Catarina, Inês e amigos pelo carinho e apoio, igualmente importantes para o sucesso deste projecto.

10. Bibliografia

1. Luo J, Hendryx M, Ducatman A. Association between six environmental chemicals and lung cancer incidence in the United States. *J Environ Public Health*.2011;463701.
2. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet P-J. Lung cancer in never smokers--a review. *Eur J Cancer*. 2012 Jun ;48(9):1299–311.
3. Youlten DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol*. 2008 Aug ;3(8):819–31.
4. Zhao Y, Wang S, Aunan K, Seip HM, Hao J. Air pollution and lung cancer risks in China--a meta-analysis. *Sci Total Environ*. 2006 Aug 1 ;366(2-3):500–13.
5. Nafstad P, Håheim LL, Oftedal B, Gram F, Holme I, Hjermmann I, et al. Lung cancer and air pollution: a 27 year follow up of 16 209 Norwegian men. *Thorax*. 2003Dec;58(12):1071-6.
6. Cohen a J, Pope C a. Lung cancer and air pollution. *Environ Health Perspect*. 1995 Nov;103 Suppl 219–24.
7. Gibson GJ, Loddenkemper R, Sibille Y, Lundbäck B. European Lung White Book: Respiratory Health and Disease in Europe. European Respiratory Society 2013. Available from: <http://www.erswhitebook.org/>
8. Po JYT, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2011 Mar;66(3):232–9.
9. Torres-Duque C, Maldonado D, Pérez-Padilla R, Ezzati M, Viegli G. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Jul 15 [cited 2013 Oct 9];5(5):577–90.
10. Zhang JJ, Smith KR. Household air pollution from coal and biomass fuels in China: measurements, health impacts, and interventions. *Environ Health Perspect*. 2007 Jun;115(6):848–55.

11. Gao YT. Risk factors for lung cancer among nonsmokers with emphasis on lifestyle factors. *Lung Cancer*. 1996 Mar;14 Suppl 1:S39–45.
12. Boffetta P. Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence. *Mutat Res*. 2006 Sep 28 ;608(2):157–62.
13. Boffetta P, Nyberg F. Contribution of environmental factors to cancer risk. 2003;68:71–94
14. A Review of Human Carcinogens: Personal Habits and Indoor Combustions. IARC Monograph volume 100 E (2012)
15. Thun MJ, Rudin CM. Lung Cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. *NIH Public Access*. 2011;15(18):5626–45.
16. Schmid K, Kuwert T, Drexler H. Radon in indoor spaces: an underestimated risk factor for lung cancer in environmental medicine. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Mar;107(11):181–6.
17. Curtis L, Rea W, Smith-Willis P, Fenyves E, Pan Y. Adverse health effects of outdoor air pollutants. *Environ Int*. 2006 Aug;32(6):815–30.
18. Autrup H. Ambient Air Pollution and Adverse Health Effects. *Procedia - Soc Behav Sci*. 2010 Jan ;2(5):7333–8.
19. Kyung SY, Yoon JY, Kim YJ, Lee SP, Park J-W, Jeong SH. Asian Dust Particles Induce TGF- β (1) via Reactive Oxygen Species in Bronchial Epithelial Cells. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2012 Aug;73(2):84–92.
20. Iwai K, Mizuno S, Miyasaka Y, Mori T. Correlation between suspended particles in the environmental air and causes of disease among inhabitants: cross-sectional studies using the vital statistics and air pollution data in Japan. *Environ Res*. 2005 Sep;99(1):106–17.
21. Raaschou-Nielsen O, Bak H, Sørensen M, Jensen SS, Ketzel M, Hvidberg M, et al. Air pollution from traffic and risk for lung cancer in three Danish cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 May;19(5):1284–91.
22. Yorifuji T, Kashima S, Tsuda T, Ishikawa-Takata K, Ohta T, Tsuruta K, et al. Long-term exposure to traffic-related air pollution and the risk of death from hemorrhagic stroke and lung cancer in Shizuoka, Japan. *Sci Total Environ*. Elsevier B.V.; 2013 Jan 15;443:397–402.

23. Nicolich MJ, Gamble JF. Urban air pollution and lung cancer in Stockholm. *Epidemiology*. 2001 Sep;12(5):590–2.
24. Nafstad P, Håheim LL, Wisløff T, Gram F, Oftedal B, Holme I, et al. Urban Air Pollution and Mortality in a Cohort of Norwegian Men. *Environ Health Perspect*. 2004 Jan 20;112(5):610–5.
25. Xia Z, Duan X, Tao S, Qiu W, Liu D, Wang Y, et al. Pollution level, inhalation exposure and lung cancer risk of ambient atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in Taiyuan, China. *Environ Pollut*. Elsevier Ltd; 2013 Feb;173:150–6.
26. Norramit P, Cheevaporn V, Itoh N, Tanaka K. Characterization and Carcinogenic Risk Assessment of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Respirable Fraction of Airborne Particles in the Bangkok Metropolitan Area. *J HealSci*.2005;51(4):437–46.
27. Okona-Mensah KB, Battershill J, Boobis a, Fielder R. An approach to investigating the importance of high potency polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in the induction of lung cancer by air pollution. *Food Chem Toxicol*. 2005 Jul;43(7):1103–16.
28. Vineis P, Forastiere F, Hoek G, Lipsett M. Outdoor air pollution and lung cancer: recent epidemiologic evidence. *Int J Cancer*. 2004 Sep;111(5):647–52.
29. McEntee JC, Ogneva-Himmelberger Y. Diesel particulate matter, lung cancer, and asthma incidences along major traffic corridors in MA, USA: A GIS analysis. *Health Place*. 2008 Dec;14(4):817–28.
30. Hesterberg TW, Long CM, Bunn WB, Lapin C a, McClellan RO, Valberg P a. Health effects research and regulation of diesel exhaust: an historical overview focused on lung cancer risk. *Inhal Toxicol*. 2012 Jun;24 Suppl 1(February):1–45.
31. A Review of Human Carcinogens: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. IARC Monograph volume 100 C (2012)
32. Hubaux R, Becker-Santos DD, Enfield KSS, Lam S, Lam WL, Martinez VD. Arsenic, asbestos and radon: emerging players in lung tumorigenesis. *Environ Health*. *Environmental Health*; 2012 Jan;11(1):89.
33. Air Quality Guidelines - Global Update 2005; World Health Organization 2005

34. Lenters V, Vermeulen R, Dogger S, Stayner L, Portengen L, Burdorf A. Review A Meta-analysis of Asbestos and Lung Cancer : Is Better Quality Exposure Assessment Associated with Steeper Slopes of the Exposure – Response. *Environ Health Perspect.* 2011;119(11):1547–55.
35. Kamp DW. Asbestos-induced lung diseases: an update. *NIH Public Access.* 2013;153(4):143–52.
36. A Review of Human Carcinogens: Radiation. IARC Monograph volume 100 D (2012)
37. Peretz A, Checkoway H, Kaufman JD, Trajber I, Lerman Y. Silica, silicosis, and lung cancer. *Isr Med Assoc J.* 2006 Feb;8(2):114–8.
38. Brown T. Silica exposure, smoking, silicosis and lung cancer--complex interactions. *Occup Med (Lond).* 2009 Mar ;59(2):89–95.
39. Silva F. IV Jornadas técnicas de segurança e higiene do trabalho da escola profissional de Aveiro: Sílica Cristalina Respirável – O caso da indústria cerâmica. 2012;
40. Gordon T. Beryllium: genotoxicity and carcinogenicity. *Mutat Res Mol Mech Mutagen.* 2003 Dec 10;533(1-2):99–105.
41. Urbano AM, Rodrigues CFD, Alpoim MC. Hexavalent chromium exposure , genomic instability and lung cancer Review Article. 2008;12(Vi):219–38.
42. Nos CAS. Bis (chloromethyl) Ether and Technical- Grade Chloromethyl Methyl Ether. 2009;(Akron).
43. A Review of Human Carcinogens: Chemical Agents and Related Occupations. IARC Monograph volume 100 F (2012)