

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública**

**Câncer de mama e exposição ocupacional e
ambiental a solventes**

Renata Matsmoto

**Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Saúde Pública para
obtenção do título de Mestre em Ciências.**

Área de concentração: Saúde Ambiental

Orientadora: Profa. Dra. Lys Esther Rocha

**São Paulo
2011**

Câncer de mama e exposição ocupacional e ambiental a solventes

Renata Matsmoto

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Saúde Ambiental

Orientadora: Profa. Dra. Lys Esther Rocha

**São Paulo
2011**

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

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Katsutoshi e Mirian,
aos meus irmãos, Marcelo e Marcio,
e ao meu querido Eli, por todo amor,
estímulo, apoio e compreensão
durante esta caminhada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade de crescimento pessoal e profissional.

À Prof^a Dr^a Lys Esther Rocha pela orientação, estímulo, paciência e confiança.

À Prof^a Dr^a Dirce Maria Lobo Marchioni pela colaboração no desenvolvimento e aplicação do questionário alimentar – QFA.

Ao Prof. Ivo Carelli e sua equipe, pelo apoio e colaboração, facilitando a realização da pesquisa com as pacientes da Mastologia da FMABC.

Ao laboratório de estudos populacionais – LEP, em especial ao Prof. Dr. Ivan França Junior e o especialista em laboratório Aires E. J. Ribeiro, pela sugestão e auxílio no uso do Epidata e pelo empréstimo dos netbooks para coleta de dados.

À amiga Viviane de Jesus Forte e ao chefe da SEGUR/ MTE, Eng. Celso Haddad, pelo apoio durante todo o período do mestrado.

Ao gerente da GRTE Santo André, Mauro José Correa e ao chefe da GRTE Santo André, Roberto Hiroshi Ishikawa, pela compreensão e colaboração durante o desenvolvimento do estudo.

Aos colegas e amigos da GRTE Santo André, pela compreensão, paciência e ajuda para a obtenção de minha licença nos momentos finais da elaboração da dissertação.

Ao Dr. Ricardo Tenenbojm pelo auxílio no Hospital Estadual Mario Covas.

Ao Dr. Sergio Toshio Yamamoto pelo auxílio durante a construção do questionário.

Aos alunos de medicina Rafael Cordeiro e André Campos pela colaboração durante a aplicação dos questionários.

Às pacientes do Hospital Estadual Mario Covas, que aceitaram participar do estudo.

RESUMO

Matsmoto R. Câncer de mama e exposição ocupacional e ambiental a solventes [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2011.

Introdução: O câncer de mama é o segundo câncer mais incidente no mundo e o mais freqüente entre as mulheres, entretanto, sua etiologia continua desconhecida. O câncer de mama está associado a múltiplos fatores de risco, dentre eles, os fatores ocupacionais e ambientais. **Objetivo:** Fazer revisão bibliográfica sobre câncer de mama e exposição ocupacional e ambiental a solventes. **Método:** Artigos em inglês, português e espanhol foram selecionados no Pubmed e no *Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information* – LILACS entre dezembro de 1981 a março de 2011. Os termos utilizados foram: *breast cancer, breast neoplasm, solvent, occupational exposure and environment exposure*. Foram excluídos os artigos sobre fatores genéticos, marcadores biológicos, polimorfismos, campos eletromagnéticos e nutrição. Baseado na revisão bibliográfica foi construído questionário sobre o tema e realizado teste com 29 casos e 29 controles, em um hospital da cidade de Santo André – SP. **Resultados:** Não foram identificados artigos no Lilacs. No Pubmed foram encontrados 39 artigos. Após as exclusões 33 estudos foram selecionados: 11 casos-controle, 12 revisões, 09 coorte e 01 transversal. Em 21 artigos os autores identificaram alguma evidência de associação para os compostos alquilfenólicos, solventes orgânicos, PAHs, benzeno, estireno e percloroetileno, possivelmente explicado por uma ação genotóxica direta ou através de seus metabólitos, especialmente quando as exposições ocorrem nos períodos proliferativos das células mamárias, nos carcinomas com receptores de estrógeno e progesterona negativos. Quanto ao questionário, 74% dos casos e 80% dos controles relataram uso de produtos químicos no trabalho sendo que 45% dos casos e 55% dos controles se expuseram a solventes. 62,1% das participantes colaboram muito bem com a pesquisa, apesar de que, quanto ao detalhamento das respostas, 17,2% das entrevistas apresentaram algumas partes duvidosas. A história ocupacional obtida através do questionário foi classificada como confiável em 67,2% das entrevistas. **Conclusão:** Há limitadas evidências de associação entre os solventes e o câncer de mama. São necessárias mais pesquisas, com atenção para as diferenças histopatológicas, imuno-histoquímicas e genéticas das neoplasias de mama. O questionário desenvolvido precisa ser aprimorado para melhorar a confiabilidade das respostas.

Descritores: neoplasias da mama; exposição ocupacional; exposição ambiental; solventes.

ABSTRACT

Matsmoto R. Breast cancer and occupational and environmental exposure to solvents [*dissertation*]. Sao Paulo (BR): University of Sao Paulo, School of Public Health, 2011.

Introduction: Breast cancer is the most incident cancer among women in the world. However its etiology is still unknown. Multiple risk factors have been described. Occupational and environmental factors may play a role in the carcinogenesis. **Objective:** To make a literature review of the occupational and environmental risk factors for breast cancer. **Methods:** Breast cancer studies written in English, Portuguese and Spanish were identified through Pubmed and Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information – LILACS from December 1981 to March 2011. The keywords used for the search in titles were: breast cancer, breast neoplasm, solvent, occupational exposure and environment exposure. Articles about genetic factors, biological markers, polymorphisms, electromagnetic fields and nutrition were excluded. **Results:** No articles were identified in Lilacs and 39 in Pubmed. After exclusions 33 studies were selected: 11 case-controls, 12 reviews, 09 cohorts and 01 cross-sectional. In 21 articles the authors identified some evidence of association for alkylphenolic compounds, organic solvents, PAH, benzene, styrene and perchloroethylene, possibly explained by a direct genotoxic action of the solvents or indirectly through their metabolites, especially when expositions happen during the proliferative period of the mammary cells, with estrogen and progesterone negative breast cancer receptors. 74% cases and 80% controls were exposed to chemicals in the workplace. 45% cases and 55% controls were exposed to solvents. 62% participants collaborated very well with the research, although details regarding the responses of 17% were uncertain. Occupational history obtained from the questionnaire was rated as trustworthy in 67% of interviews. **Conclusions:** There is limited evidence of an association between solvents and breast cancer. More studies must be conducted to better understand the association between breast cancer and solvents, paying attention to hormone receptors, histopathological characteristics and BRCA1/ BRCA2 genes. The questionnaire needs to be enhanced to improve the reliability or responses.

Descriptors: breast neoplasm; occupational exposure; environmental exposure; solvents.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 CÂNCER DE MAMA	15
1.2 EPIDEMIOLOGIA	32
1.3 FATORES DE RISCO	34
1.4 FATORES DE RISCO OCUPACIONAIS E AMBIENTAIS	43
1.5 SOLVENTES: DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO	52
1.6 FISIOPATOLOGIA	53
1.7 JUSTIFICATIVA	57
2. OBJETIVOS DO ESTUDO	60
2.1. GERAL	60
2.2. ESPECÍFICOS	60
3. MÉTODOS	61
3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO	61
3.2. ASPECTOS ÉTICOS	61
3.3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	62
3.4. CONSTRUÇÃO E TESTE DO QUESTIONÁRIO	67
4. RESULTADOS	78
4.1. ARTIGOS SOBRE CÂNCER DE MAMA E EXPOSIÇÕES OCUPACIONAIS E/ OU AMBIENTAIS A SOLVENTES	78
4.1.1. Estudos de Caso-Controle	79
4.1.2. Estudos de Coorte	95
4.1.3. Estudo Transversal	98
4.1.4. Estudos de Revisão	109
4.2. CONSTRUÇÃO E APLICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO	123

4.3. DADOS DO QUESTIONÁRIO	124
5. DISCUSSÃO	134
6. CONCLUSÕES	142
7. REFERÊNCIAS	144
ANEXOS E APÊNDICES	161
PRIMEIRA PÁGINA DO CURRÍCULO LATTES DA PESQUISADORA E ORIENTADORA	191

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Distribuição dos casos e controles segundo idade em anos, Hospital Mario Covas - Santo André, 18 março a 29 de maio de 2011	124
Tabela 2 - Distribuição dos dados sociodemográficos dos casos e controles segundo etnia, escolaridade e renda familiar. Hospital Mario Covas – Santo André, de 18 de março a 29 de maio de 2011	126
Tabela 3 - Distribuição dos dados hormonais e reprodutivos dos casos e controles segundo idade da menarca, número de gravidezes, idade do primeiro parto a termo, amamentação, uso e tempo de uso de anticoncepcionais, idade da menopausa. Hospital Mario Covas – Santo André, de 18 de março a 29 de maio de 2011	127
Tabela 4 - Distribuição dos dados sobre hábitos e história familiar, segundo prática de esportes atual e quando jovem, tabagismo, consumo de álcool, história e número de parentes com câncer de mama. Hospital Mario Covas – Santo André, de 18 de março a 29 de maio de 2011	128
Tabela 5 - Distribuição dos dados de assistência à saúde, mamografias e moradia de casos e controles. Hospital Mario Covas – Santo André, de 18 de março a 29 de maio de 2011	129
Tabela 6 - Distribuição dos dados ocupacionais segundo quantidade de empregos maiores que 6 meses, ramos de atividade, trabalho integral, trabalho noturno de casos e controles. Hospital Mario Covas – Santo André, de 18 de março a 29 de maio de 2011	130
Tabela 7 - Distribuição dos dados ocupacionais segundo uso de produtos químicos, exposição a solventes, a produtos de limpeza, a agrotóxicos e à radiação ionizante de casos e controles. Hospital Mario Covas – Santo André, de 18 de março a 29 de maio de 2011	131
Tabela 8 - Distribuição do número de participantes da pesquisa segundo grau de colaboração na opinião dos entrevistadores. Hospital Mario Covas – Santo André, de 18 de março a 29 de maio de 2011	132
Tabela 9 - Distribuição do número de participantes da pesquisa segundo a acurácia ou o detalhamento das respostas na opinião dos entrevistadores. Hospital Mario Covas – Santo André, de 18 de março a 29 de maio de 2011	132
Tabela 10 - Distribuição do número de participantes da pesquisa segundo a qualidade das respostas na opinião dos entrevistadores. Hospital Mario Covas – Santo André, de 18 de março a 29 de maio de 2011	132
Tabela 11 - Distribuição do número de participantes da pesquisa segundo a história de moradia na opinião dos entrevistadores. Hospital Mario Covas – Santo André, de 18 de março a 29 de maio de 2011	133
Tabela 12 - Distribuição do número de participantes da pesquisa segundo a história ocupacional na opinião dos entrevistadores. Hospital Mario Covas – Santo André, de 18 de março a 29 de maio de 2011	133

Lista de Figuras

Figura 1 - Estadiamento “T” do câncer de mama, segundo o sistema TNM, 7ª edição.	22
Figura 2 - Estadiamento “N” do câncer de mama, segundo o sistema TNM, 7ª edição	24
Figura 3 - Fluxo de informações do rastreamento do SISMAMA	73

Lista de Quadros

Quadro 1 - Grupos prognósticos, segundo o sistema TNM, 7ª edição.	28
Quadro 2 - Mutações de alta, média e baixa penetração associadas aos cânceres de mama. EUA	31
Quadro 3 - Fatores de risco para o câncer de mama segundo o risco de desenvolver a doença	34
Quadro 4 - Motivos de exclusão dos artigos selecionados no Medline usando os termos “(<i>Breast cancer OR breast neoplasm</i>) AND (solvent OR solvents) AND (environment OR environmental) AND exposure	65
Quadro 5 - Motivos de exclusão dos artigos selecionados no Medline usando os termos “(Breast cancer OR breast neoplasm) AND (solvent OR solvents) AND occupational exposure”	66
Quadro 6 - População alvo e periodicidade dos exames	73
Quadro 8 – Estudos de Caso-Controle sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano e país..	83
Quadro 9 - Estudos de Coorte sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano e país	99
Quadro 10 - Estudo Transversal sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano e país	108
Quadro 11 - Estudos de Revisão sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano e país	113
Quadro 12 – Substâncias químicas segundo artigos revisados	112

Lista de Anexos

Anexo 1 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo	162
Anexo 2 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina do ABC	164
Anexo 3 – Autorização do Hospital Mario Covas	166

Lista de Apêndices

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Formal Livre e Esclarecido	168
Apêndice 2 – Questionário Geral	170
Apêndice 3 – Questionário Ocupacional	183
Apêndice 4 – Tabela 7: Artigos selecionados no Medline/ Pubmed para a revisão bibliográfica, após as exclusões	187

INTRODUÇÃO

1.1. CÂNCER DE MAMA

1.1.1. Definição

Câncer de mama (CA de mama ou neoplasia maligna da mama) é a denominação dada aos cânceres originados no tecido mamário. Resultam do desequilíbrio do sistema de regulação do crescimento e morte das células mamárias, devido a um acúmulo de mutações¹, instabilidades cromossômicas e alterações epigenéticas² (SORLIE, 2004). A perda de controle do processo de divisão celular, por meio do qual os tecidos normalmente crescem e/ou se renovam, leva à multiplicação celular desordenada (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2001). Uma única célula transformada, produto de mutações somáticas adquiridas ou de linhagem germinativa, torna-se capaz de expressar seu potencial maligno (LIPPMAN, 2006), resultando em uma proliferação celular irrestrita, que pode levar à invasão dos tecidos vizinhos e à propagação para outras regiões do corpo, produzindo metástase (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2001).

Segundo o NATIONAL CANCER INSTITUTE (2011a), câncer de mama é o câncer que se desenvolve no tecido mamário, geralmente a partir

¹ Mutação é qualquer alteração na seqüência primária de nucleotídeos do DNA, independente de suas conseqüências funcionais. Elas podem ocorrer durante a embriogênese ou em tecidos somáticos. Mutações somáticas que facilitam a proliferação celular estão associadas a neoplasias (JAMESON et al, 2006). Podem originar-se de erros aleatórios de replicação, exposição a carcinógenos ou defeitos nos processos de reparo do DNA (MORIN et al, 2006).

² Eventos epigenéticos são alterações hereditárias que não envolvem mudanças na seqüência dos genes, como alterações na metilação do DNA (JAMESON et al, 2006).

das células que revestem os ductos (levam o leite para o mamilo) e os lóbulos (glândulas que produzem o leite).

1.1.2. Classificação dos Tumores de Mama

Os tumores da mama podem ser classificados quanto ao: a) tipo histopatológico; b) grau tumoral; c) estadiamento; d) análise imunohistoquímica; e) presença de genes específicos ou quanto aos perfis de expressão gênica – micro arranjos de DNA.

1.1.2.1. Segundo Tipo Histológico

A maioria dos tumores de mama origina-se das células de revestimento dos ductos mamários, principalmente da unidade terminal ducto-lobular. Quanto ao tipo histológico, os tumores epiteliais são os mais comuns, em especial o carcinoma ductal invasivo – CDI.

Segundo a Organização Mundial de Saúde – OMS (TAVASSOLI e DEVILEE, 2003), os tumores da mama classificam-se quanto ao tipo histológico em (inclui tanto os tumores benignos quanto os malignos, chamados cânceres ou neoplasias):

- I. Lesões precursoras:
 - Neoplasia lobular:
 - Carcinoma lobular *in situ*
 - Lesões proliferativas intraductais
 - Hiperplasia ductal usual
 - Hiperplasia epitelial
 - Hiperplasia ductal atípica
 - Carcinoma ductal *in situ*
 - Carcinoma microinvasivo
 - Neoplasias intraductais papilíferas

- II. Lesões epiteliais benignas
 - Adenoses
 - Lesão esclerosante complexa
 - Adenomas

- III. Carcinomas invasivos
 - Carcinoma ductal invasivo
 - Carcinoma lobular invasivo
 - Carcinoma tubular
 - Carcinoma cribriforme invasivo
 - Carcinoma medular
 - Carcinoma mucinoso
 - Tumores neuroendócrinos
 - Carcinoma papilar invasivo
 - Carcinoma micropapilar invasivo
 - Carcinoma apócrino
 - Carcinomas com metaplasias
 - Carcinoma rico em lipídios
 - Carcinoma secretor
 - Carcinoma oncocítico

- Carcinoma adenóide cístico
- Carcinoma de células acinares
- Carcinoma rico em glicogênio
- Carcinoma de células sebáceas
- Carcinoma inflamatório
- Carcinoma bilateral da mama

IV. Lesões mioepiteliais

- Mioepiteliose
- Adenose adenomioepitelial
- Adenomioepitelioma
- Mioepitelioma maligno

V. Tumores fibroepiteliais

- Fibroadenoma
- Tumor filodes
- Sarcoma periductal estromal
- Hamartoma

VI. Tumores mesenquimais

- Hemangioma
- Angiomas
- Hemangiopericitomas
- Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa
- Miofibroblastoma
- Fibromatose
- Tumor miofibroblástico inflamatório
- Lipoma
- Tumor de células granulares
- Neurofibroma
- Schwannoma

- Angiosarcoma
 - Liposarcoma
 - Rbdomiosarcoma
 - Osteosarcoma
 - Leiomioma
 - Leiomiosarcoma
- VII. Tumores do mamilo
- Adenoma
 - Adenoma seringomatoso
 - Doença de Paget
- VIII. Linfomas
- IX. Tumores metastáticos
- X. Tumores da mama masculinos
- Ginecomastia
 - Carcinoma *in situ*
 - Carcinoma invasivo

1.1.2.2. Segundo Grau Tumoral

O Índice Prognóstico de Nottingham – NPI combina três fatores prognósticos, conforme a fórmula abaixo. Quanto maior o valor do NPI, pior o prognóstico (HAYBITTLE et al, 1982; LEE e ELLIS, 2008).

$\text{NPI} = \text{estágio dos linfonodos (1 a 3)} + \text{grau histológico (1 a 3)} + \text{tamanho do tumor (cm)} \times 0,2$

- a) *Estágio dos linfonodos* – quanto maior o número de linfonodos envolvidos, pior o prognóstico:
- estágio A – nenhum linfonodo envolvido
 - estágio B – até 3 linfonodos axilares inferiores
 - estágio C – mais que 4 linfonodos axilares inferiores ou linfonodo axilar apical
- b) *Tamanho do tumor*: verificação do componente invasivo na avaliação histológica. Quanto maior o tumor, pior o prognóstico.
- c) *Grau histológico* (ELSTON e ELLIS, 1991) (classificação de Scarff-Bloom-Richardson modificada pelo grupo de Nottingham) analisa: o grau de formação tubular (habilidade do tumor em originar formações tubulares, glandulares ou papilares – varia de 1 a 3 pontos); o pleomorfismo nuclear (descreve a forma do núcleo – varia de 1 a 3 pontos) e; o índice mitótico (número de mitoses encontradas na amostra do tumor – varia de 1 a 3 pontos). A soma dos pontos dos três componentes determina os graus:
- Grau I – 3 a 5 pontos – bem diferenciado;
 - Grau II – 6 a 7 pontos – moderadamente diferenciado e;
 - Grau III – 8 a 9 pontos – pouco diferenciado

1.1.2.3. Segundo o Estadiamento (Sistema TNM)

O sistema TNM (tumor/ linfonodo/ metástase) é utilizado para o estadiamento da maioria dos cânceres. Foi desenvolvido pelo *American Joint Committee on Cancer – AJCC* e passa constantemente por atualizações. Atualmente está na 7ª edição, publicada em 2009 e em vigor desde 01 de janeiro de 2010 (EDGE e COMPTON, 2010).

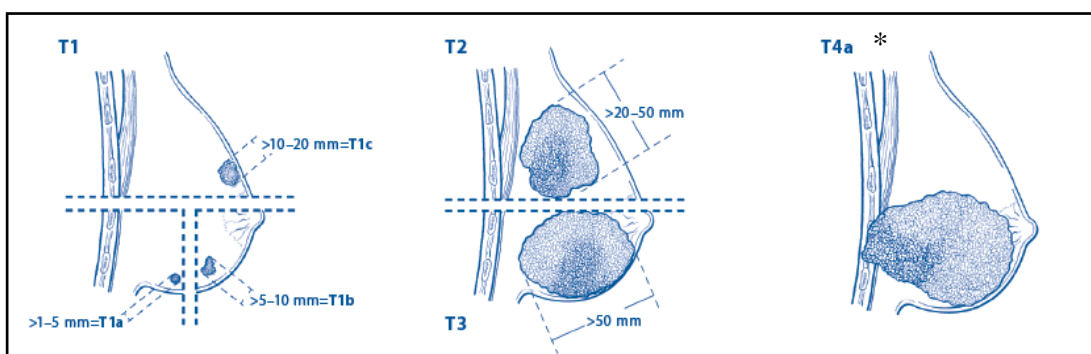
O “T” refere-se ao tamanho e extensão do tumor. O “N” faz referência ao número de linfonodos acometidos pelo câncer e sua localização. O “M” trata da presença de metástases distantes ou a disseminação do câncer para outras partes do corpo (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2011b).

O tumor primário (T) classifica-se em (Figura 1):

- Tx – tumor primário não pode ser acessado
- T0 – não há evidência do tumor primário
- Tis – carcinoma *in situ*
 - Tis (DCIS) – carcinoma ductal *in situ*
 - Tis (LCIS) – carcinoma lobular *in situ*
 - Tis (Paget) – Doença de Paget do mamilo não associada com carcinoma invasivo e/ ou carcinoma *in situ* (DCIS e/ ou LCIS) no parênquima mamário
- T1 – tumor ≤ 20 mm na maior dimensão
 - T1mi – tumor ≤ 1 mm na maior dimensão
 - T1a – tumor > 1 mm mas ≤ 5 mm na maior dimensão
 - T1b – tumor > 5 mm mas ≤ 10 mm na maior dimensão
 - T1c – tumor > 10 mm mas ≤ 20 mm na maior dimensão
- T2 – tumor > 20 mm mas ≤ 50 mm na maior dimensão
- T3 – tumor > 50 mm na maior dimensão

- T4 – tumor de qualquer tamanho com extensão direta para a parede torácica e/ ou para a pele (ulceração ou nódulos na pele)
 - T4a – extensão para a parede torácica, excluindo somente aderência ou invasão do músculo peitoral
 - T4b – ulceração e/ ou nódulos satélites ipsilaterais³ e/ ou edema da pele, que não se enquadre no critério de carcinoma inflamatório
 - T4c – Ambos T4a e T4b
 - T4d – carcinoma inflamatório

Figura 1: Estadiamento “T” do câncer de mama, segundo o sistema TNM, 7ª edição.



Fonte: American Joint Committee on Cancer, 2009.

Nota:

* Extensão direta para a parede torácica não incluindo o músculo peitoral.

Os linfonodos regionais (N) classificam-se clinicamente⁴ em (Figura 2):

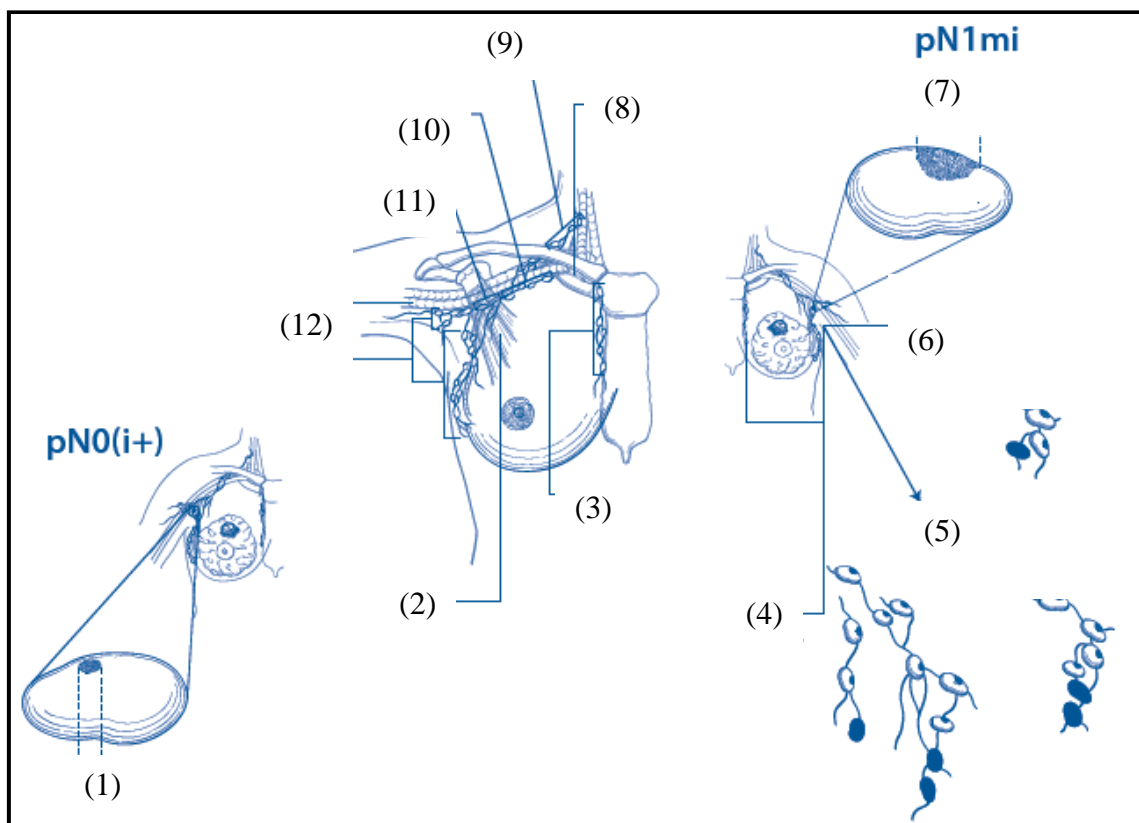
³ Ipsilateral: quando do mesmo lado do tumor

⁴ Linfonodos clinicamente detectáveis são aqueles detectados por meio de exames por imagem (exceto linfocintilografia) ou por meio de exame clínico tendo características altamente suspeitas de malignidade ou uma macrometástase patológica baseada em uma punção aspirativa por agulha fina - PAAF com exame citológico (American Joint Committee on Cancer, 2009).

- Nx – linfonodos regionais não podem ser acessados (ex: foram removidos previamente)
- N0 – ausência de metástase para linfonodo regional
- N1 – metástase para linfonodo ipsilateral móvel nível I⁵ ou axilar nível II
- N2 – metástase para linfonodos ipsilaterais fixos nível I, axilares nível II ou linfonodos mamários internos ipsilaterais na ausência de metástases para linfonodos axilares evidentes
 - N2a – metástases para linfonodos ipsilaterais nível I ou axilares nível II, fixos entre si ou fixos a outras estruturas
 - N2b – metástases para linfonodos ipsilaterais mamários internos e ausência de acometimento de linfonodos nível I e II axilares
- N3 – metástase para linfonodos ipsilaterais infraclaviculares (nível III axilar), com ou sem comprometimento de linfonodos níveis I e II; ou presença de linfonodos mamários internos com acometimento de linfonodos nível I e II axilares; ou metástase para linfonodo supraclavicular ipsilateral com ou sem linfonodos axilares ou mamários internos.
 - N3a – metástase para linfonodos ipsilaterais infraclaviculares (nível III axilar)
 - N3b – linfonodos mamários internos com acometimento de linfonodos nível I e II axilares
 - N3c – metástase para linfonodo supraclavicular ipsilateral

⁵ As células cancerosas podem se disseminar para linfonodos localizados na área axilar, na área supraclavicular e dentro do tórax (mamários internos). Os linfonodos axilares dividem-se em nível I (localizados externamente à margem externa do músculo peitoral menor); nível II (linfonodos sob o músculo peitoral menor) e; nível III (linfonodos localizados acima da margem interna do músculo peitoral menor) (American Joint Committee on Cancer, 2009).

Figura 2: Estadiamento “N” do câncer de mama, segundo o sistema TNM, 7ª edição.



Fonte: Modificado de American Joint Committee on Cancer, 2009.

Notas:

- (1) $\leq 0,2$ mm ou grupos menores que 200 células
- (2) Músculo peitoral menor
- (3) Mamária interna
- (4) pN3a: ≥ 10 linfonodos (pelo menos um depósito tumoral $> 2,0$ mm)
- (5) pN2a: 4 a 9 linfonodos (pelo menos um depósito tumoral $> 2,0$ mm)
- (6) pN1a: 1 a 3 linfonodos (pelo menos um depósito tumoral $> 2,0$ mm)
- (7) pN1mi: $> 0,2 - 2,00$ mm ou mais que 200 células
- (8) Ligamento de Halsted
- (9) Supraclavicular

(10) Axilar alta, apical, nível III

(11) Axilar média, nível II

(12) Veia axilar; axilar baixa, nível I

Os linfonodos regionais (N) também se classificam patologicamente⁶ em:

- pNX – linfonodos regionais não podem ser acessados (ex: previamente removidos ou não ressecados para estudo patológico)
- pN0 – ausência de metástases para linfonodos regionais em exame histológico
 - pN0(i-) – ausência de metástases para linfonodos regionais em exame histológico e ausência de aglomerados isolados de células tumorais (“*isolated tumor cell clusters*” – ITC⁷)
 - pN0(i+) – linfonodos regionais com aglomerados de células malignas não maior que 0,2 mm
 - pN0(mol-) – ausência de metástases para linfonodos regionais em exame histológico e resultado negativo do estudo molecular (RT-PCR)⁸
 - pN0(mol+) – resultado positivo do estudo molecular (RT-PCR), mas ausência de metástases para linfonodos regionais detectáveis histologicamente ou por imuno-histoquímica
- pN1 – micro-metástases ou; metástases em 1 a 3 linfonodos axilares ou; metástases para linfonodos mamários internos detectado por biópsia de linfonodo sentinela, mas não detectável clinicamente

⁶ A classificação patológica é utilizada para ressecções de linfonodos axilares com ou sem biópsias do linfonodo sentinela. Faz-se em conjunto a determinação patológica “T” do tumor (American Joint Committee on Cancer, 2009).

⁷ ITC são pequenos aglomerados de células não maior que 0,2 mm ou células tumorais isoladas, ou aglomerados de menos que 200 células em um único corte histológico (American Joint Committee on Cancer, 2009).

⁸ RT-PCR: reação em cadeia da polimerase/ transcriptase reversa

- pN1mi – micro-metástases (maior que 0,2 mm e/ ou maior que 200 células, mas nenhuma maior que 2,0 mm)
- pN1a – metástases em 1 a 3 linfonodos axilares e ao menos uma metástase maior que 2,0 mm
- pN1b – metástase em linfonodos mamários internos com micrometástases ou macrometástases detectados por biopsia de linfonodo sentinela, mas não detectável clinicamente
- pN1c – metástases em 1 a 3 linfonodos axilares e em linfonodo mamário interno com micrometástases ou macrometástases detectados por biopsia de linfonodo sentinela, mas não detectável clinicamente
- pN2 – metástases em 4 a 9 linfonodos axilares ou em linfonodos mamários internos clinicamente detectáveis na ausência de metástases para linfonodos axilares
 - pN2a – metástases em 4 a 9 linfonodos axilares (pelo menos um aglomerado maior que 2,0 mm)
 - pN2b – metástases em linfonodos mamários internos clinicamente detectáveis na ausência de metástases para linfonodos axilares
- pN3 – metástases em 10 ou mais linfonodos axilares ou; em linfonodos infraclaviculares (nível III axilar) ou; em linfonodos mamários internos ipsilaterais na presença de um ou mais linfonodos positivos nível I e II axilar ou; em mais de três linfonodos mamários internos com micro ou macrometástases detectados por biopsia de linfonodo sentinela, mas não clinicamente detectável ou; linfonodos supraclaviculares ipsilaterais
 - pN3a – metástases em 10 ou mais linfonodos axilares (pelo menos um aglomerado maior que 2,0 mm) ou; em linfonodos infraclaviculares (nível III axilar)

- pN3b – metástases clinicamente detectáveis em linfonodos mamários internos ipsilaterais na presença de um ou mais linfonodos positivos axilares ou; em mais de três linfonodos mamários internos com micro ou macrometástases detectados por biopsia de linfonodo sentinela, mas não clinicamente detectável
- pN3c – metástase em linfonodos supraclaviculares ipsilaterais

As metástases distantes (M) classificam-se em:

- M0 – ausência de evidência clínica ou radiológica de metástase distante
 - cM0(i+) – ausência de evidência clínica ou radiológica de metástase distante, mas presença molecular ou microscópica de células tumorais na circulação sanguínea, medula óssea, ou outro linfonodo não regional menor que 0,2 mm em paciente sem sintomas ou sinais de metástases
- M1 – metástase distante detectável clínica e radiologicamente e/ ou histologicamente maior que 0,2 mm

Combinações do “T”, do “N” e do “M” permitem a classificação dos cânceres de mama em quatro grupos de estadiamento ou de prognóstico: 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC e IV (Quadro I). Quanto maior o estágio, pior o prognóstico.

Quadro 1: Grupos prognósticos, segundo o sistema TNM, 7ª edição.

0	Tis	N0	M0
IA	T1*	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
IIA	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIC	T4	N2	M0
	* T	N3	M0
IV	* T	** N	M1

Fonte: Modificado de American Joint Committee on Cancer, 2009.

Notas:

* qualquer T

** qualquer N

1.1.2.4. Segundo Análise Imuno-Histoquímica (Marcadores/
Receptores)

Através de análise imuno-histoquímica os carcinomas de mama podem ser classificados quanto (TANG et al, 2009):

- a) Receptores de estrógeno: positivos (RE+) ou negativos (RE-);
- b) Receptores de progesterona: positivos (RP+) ou negativos (RP-);
- c) Receptores *human epidermal growth factor receptor 2* – *HER2*: positivos (HER2+) ou negativos (HER-);
- d) Receptores do fator de crescimento epidérmico: positivos (EGFR+) ou negativos (EGFR-);
- e) Presença de Citoqueratinas – CK (marcadoras de superfície):
 - Carcinoma tipo basal – positivo para CK 5/6, CK14 e CK17
 - Carcinoma tipo luminal – positivo para CK8 e para CK18

O carcinoma “*triple TN*” é o carcinoma tipo basal, RE-negativo, RP-negativo e HER2-negativo (TANG et al, 2009).

O Ki-67 é um marcador imuno-histoquímico de proliferação celular (SORLIE, 2004).

1.1.2.5. Segundo Presença de Genes Específicos ou Perfis de Expressão Gênica

Há duas classes de genes ligados ao câncer: os oncogenes e os genes supressores tumorais. Mutações nestes genes causam um desbalanço no controle da divisão celular (nascimento das células) e da

morte celular (apoptose⁹), resultando no crescimento tumoral (FENTON e LONGO, 2006).

As alterações genéticas associadas com o câncer de mama podem ser classificadas quanto ao grau de penetração em: a) mutações de alta penetração – raros na população em geral, mas associados a alto risco; b) mutações com moderada penetração – elevação moderada do risco; c) polimorfismos com baixa penetração – alterações comuns na população e associadas a pequeno crescimento do risco. As mutações associadas ao câncer de mama estão listadas no Quadro 2. Dentre elas, destacam-se as mutações hereditárias dos genes supressores tumorais BRCA1 e BRCA2 (KING et al., 2003; MORIN et al., 2006; TURBULL e RAHMAN, 2008; TANG et al., 2009; MAVADDAT et al., 2010a; WEIDERPASS et al., 2011).

As mutações dos genes TP53, PTEN, STK11 e CDH1 associam-se à ocorrência de síndromes com risco elevado de desenvolvimento de câncer de mama. Porém, não há evidências de que respondam por substancial proporção de casos de câncer de mama familiar ou esporádico na ausência das síndromes (TURBULL e RAHMAN, 2008; WEIDERPASS et al., 2011).

Modificações epigenéticas influenciam no processo de tumorigênese. Estas são alterações no genoma que podem ser herdadas pelas células descendentes, mas que não envolvem alteração na seqüência do DNA. O silenciamento epigenético de genes supressores tumorais é comum nas células malignas (SORLIE, 2004; FENTON e LONGO, 2006; MORIN et al., 2006; PARRELLA, 2010). Um aspecto importante dos eventos epigenéticos é que eles são potencialmente reversíveis, o que pode ser

⁹ Apoptose é um programa genético das células que induz a morte programada das mesmas quando perdem a capacidade de regular seu crescimento (FENTON e LONGO, 2006).

interessante para o desenvolvimento de novas drogas antineoplásicas (JOVANOVIC et al., 2010; PARRELLA, 2010).

Quadro 2: Mutações de alta, média e baixa penetração associadas aos cânceres de mama. EUA.

Mutações de alta penetração		
<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>PTEN</i>
<i>TP53</i>	<i>STK11</i>	<i>CDH1</i>
Mutações de moderada penetração		
<i>ATM</i>	<i>CHEK2</i>	<i>PALB2</i>
	<i>BRIP1</i>	
Mutações de baixa penetração		
<i>FGFR2</i>	<i>TOX3</i>	<i>CASP8 (D302H)</i>
<i>MAP3K1</i>	<i>FAM84B/c-MYC</i>	<i>NOTCH2/FCGR1B</i>
<i>LSP1</i>	<i>NEK10/ SLC4A7</i>	<i>MRPS30/FGFR10</i>
<i>COX11</i>	<i>RAD51L1</i>	<i>ESR1</i>
<i>TNP1/IGFBP5/IGFBP2/T</i>	<i>NS1</i>	

Fonte: Modificado de Mavaddat et al., 2010a.

As alterações nos genes supressores tumorais, oncogenes e na regulação epigenética são acompanhadas de alterações na expressão gênica. Técnicas de análise, como a de micro arranjos (*microarrays*) de DNA, permitiram o estudo da expressão dos genes em células neoplásicas e a definição de *perfis de expressão gênica* (classificação molecular). Os cânceres de mama classificam-se quanto aos perfis de expressão gênica em cinco tipos (PEROU et al., 2000; SORLIE, 2004; MORIN et al., 2006; TANG et al., 2009):

- a) Basal;
- b) Luminal A;
- c) Luminal B;
- d) Super expressão do gene HER2/ *neu* (também conhecido por Erb-B2);
- e) Similar ao tecido mamário normal

1.2. EPIDEMIOLOGIA

A incidência de câncer é extremamente elevada no mundo. Em 2004 os cânceres foram a terceira causa de morte, atrás somente das doenças cardiovasculares (primeira causa) e das doenças infectocontagiosas (segunda causa) (WHO, 2008). Segundo a *International Agency for Research on Cancer – IARC*, em 2008 ocorreram aproximadamente 12,7 milhões de casos novos e 7,6 milhões de mortes por câncer no mundo, sendo 56% dos casos e 64% das mortes em países em desenvolvimento. (FERLAY et al., 2010; JEMAL et al., 2011). Estima-se que em 2020, haverá 15 milhões de casos novos de câncer anuais (INCA, 2009). Em 2008, o câncer de mama foi a neoplasia mais diagnosticada e a principal causa de morte por câncer entre as mulheres, respondendo por 23% (1,38 milhões) do total de casos de câncer e por 14% (458.400) das mortes por câncer. Nos países em desenvolvimento, diferente da década passada, quando o câncer de colo de útero era a primeira causa de morte por câncer entre as mulheres, em 2008 o câncer de mama passou a ser a causa líder (JEMAL et al., 2011). Enquanto a sobrevida relativa após cinco anos, ponderada com a idade, é maior que 80% nos países desenvolvidos como EUA, Suécia, Japão, Finlândia e Austrália, no Brasil é inferior a 60% e na Argélia a 40% (COLEMAN et al., 2008). Nos Estados Unidos a sobrevida relativa após

cinco anos para mulheres com câncer de mama elevou-se de 60% referente ao período de 1950 a 1954, para 91,4% entre 2001 a 2007 (HOWLADER et al., 2011).

Na segunda metade da década de 80 e na década de 90 a incidência do câncer de mama em muitos países ocidentais aumentou significativamente, resultado do uso da terapia de reposição hormonal – TRH e da crescente intensidade dos “*screenings*”. No início do milênio, a incidência diminuiu em alguns desses países, incluindo Estados Unidos da América, Inglaterra, França e Austrália, graças à queda na utilização das reposições hormonais pós-menopausa. Da mesma forma, nos últimos 25 anos a taxa de mortalidade por câncer de mama também vem decaindo nos EUA e em vários países europeus (JEMAL et al., 2011). Apesar dessa tendência de queda, em 2004 o gasto com o tratamento do câncer de mama nos Estados Unidos foi de 8,1 bilhões de dólares, segundo o *National Cancer Institute* (BRODY et al., 2007a, 2007b; WEYANDT et al., 2008).

Entretanto, no Brasil, as taxas de incidência e mortalidade por câncer de mama continuam muito elevadas, provavelmente porque há um retardo no diagnóstico e na instituição de terapêutica adequada (INCA, 2004). São esperados para o ano de 2011, 489.270 novos casos de câncer, sendo 49.240 cânceres de mama (49 casos/ 100.000 mulheres). A cada ano, cerca de 22% dos casos novos de câncer em mulheres são de mama (INCA, 2009). Entre 1980 e 2000 a mortalidade bruta no Brasil para o câncer de mama passou de 6,14 para 9,64 por 100.000 mulheres, com um aumento relativo de 57% (PINHO e COUTINHO, 2007). Em 2007, a taxa de mortalidade específica por neoplasia de mama feminina foi de 11,5 óbitos por 100.000 mulheres (DATASUS, 2009).

1.3. FATORES DE RISCO

A etiologia do câncer de mama continua desconhecida. Entretanto, sabe-se que o câncer de mama está associado a múltiplos fatores de risco. O câncer de mama é o resultado da interação de fatores genéticos com estilo de vida, hábitos reprodutivos e o meio ambiente (BARROS et al., 2001).

Quadro 3: Fatores de risco para o câncer de mama segundo o risco de desenvolver a doença.

<i>Risco muito elevado</i>
Mãe ou irmã com câncer de mama na pré-menopausa
Antecedente de hiperplasia epitelial atípica ou neoplasia lobular in situ
Suscetibilidade genética comprovada (mutação BRCA1-2)
<i>Risco medianamente elevado</i>
Mãe ou irmã com câncer de mama na pós-menopausa
nuliparidade
Antecedente de hiperplasia epitelial sem atipia ou macrocistos apócrinos
<i>Risco pouco elevado</i>
Menarca precoce (≤ 12 anos)
Menopausa tardia (≥ 55 anos)
Primeira gestação de termo depois de 34 anos
Obesidade
Dieta gordurosa
Sedentarismo
Terapia de reposição hormonal por mais de 5 anos
Ingestão alcoólica excessiva

Fonte: BARROS et al., 2001.

A Sociedade Brasileira de Mastologia, em suas diretrizes sobre câncer de mama (BARROS et al, 2001), apresenta três principais categorias de fatores, segundo o risco de desenvolver a patologia: a) risco muito elevado; b) risco medianamente elevado; c) risco pouco elevado (Quadro 3). Os fatores listados no quadro acima podem também ser divididos segundo a sua natureza em: 1) fatores hormonais e relacionados à história ginecológica e reprodutiva; 2) fatores relacionados à história familiar; 3) presença de mutações genéticas; 4) antecedentes de alterações mamárias e outras neoplasias e; 5) fatores sócio-culturais, relacionados à dieta e ao estilo de vida.

1.3.1. Fatores Hormonais e Relacionados à História Ginecológica e Reprodutiva

Sabe-se que fatores hormonais e reprodutivos estão associados aos cânceres de mama desde 1700, quando Ramazzini reportou a alta incidência entre freiras (BRODY e RUDEL, 2003). Elevam o risco: sexo feminino, idade avançada (> 50 anos), longa história menstrual, com menarca precoce (antes dos 12 anos) e menopausa tardia (após os 55 anos); nuliparidade; primiparidade com mais de 30 anos e; uso de contraceptivos orais ou de terapia de reposição hormonal – TRH. Mais de 78% dos casos de câncer de mama acontecem em mulheres pós-menopausa. São protetivos: alta paridade, realização de aleitamento materno e ooforectomia bilateral. Os fatores hormonais e relacionados à vida reprodutiva somados à história de doença mamária benigna respondem por aproximadamente 25% do risco de desenvolver neoplasia de mama

(DeBRUIN e JOSEPHY, 2002; BRODY e RUDEL, 2003; SNEDEKER, 2006; WEYANDT et al., 2008; GRAY et al., 2010; JEMAL et al., 2011).

Há algumas evidências de que exposições hormonais *in útero* afetam o risco de câncer de mama dos bebês. Filhas expostas a baixos níveis de hormônios, durante gestações que evoluíram com toxemia e eclâmpsia, têm um risco reduzido, enquanto gestações com altos níveis hormonais levam a um risco maior (BRODY e RUDEL, 2003).

Os hormônios sintéticos também afetam o risco de câncer de mama. Mulheres que fazem uso recente de terapias de reposição hormonal – TRH, somente à base de estrógeno ou de combinados estrógeno-progesterona, durante pelo menos cinco anos, têm risco elevado de desenvolver câncer de mama. A utilização de TRH, somente de estrógeno, durante menos que cinco anos eleva o risco em 30%; acima de cinco anos o risco é de 10% e após 15 anos o risco aumenta para 40%. O uso de anticoncepcionais também está associado a elevação do risco de câncer de mama em 26% para uso recente constante (BRODY e RUDEL, 2003).

1.3.2. Fatores Relacionados à História Familiar

Mulheres com pelo menos duas parentas de primeiro grau – mãe, irmã, filha têm risco maior de desenvolver câncer de mama (COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER, 2001; SNEDEKER, 2006; MAVADDAT et al., 2010b)

1.3.3. Presença de Mutações Genéticas e Análise Imuno-Histoquímica (Receptores e Marcadores)

Os fatores genéticos respondem por 25% do risco da mulher desenvolver neoplasia de mama (WEYANDT et al., 2008).

A prevalência das mutações clinicamente significativas dos genes BRCA1 e BRCA2 na população geral é menor que 1% (DREYFUSS, 2010). Portadores de mutações no BRCA1 e BRCA2 possuem 80% de chance de desenvolverem carcinoma de mama durante a vida. (KING et al., 2003; MORIN et al., 2006; TANG et al., 2009). ANTONIOU et al. (2003) em meta-análise de famílias portadoras de BRCA1 e BRCA2 identificadas em estudos populacionais estimou em 65% (CI 95% 51%- 75%) o risco de portadores de mutações no BRCA1 desenvolverem câncer de mama aos 70 anos, enquanto que mutações no BRCA2 associam-se a um risco de 45% (CI95% 33% - 54%).

Os tumores com mutações do BRCA1 costumam ser carcinomas ductais invasivos pouco diferenciados, de alto grau histológico, índice mitótico alto, alto pleomorfismo e pouca formação tubular e triplo negativos – TN (RE negativo, RP negativo, HER2 negativos). Também estão associados aos carcinomas medulares. 90% dos tumores BRCA1 são receptores estrógeno negativos. Quanto à expressão gênica, costumam ser do tipo basais e expressam as citoqueratinas marcadoras de superfície (SORLIE, 2004; TURNBULL e RAHMAN, 2008; MAVADDAT et al., 2010a).

As mutações no gene BRCA2 estão associadas a carcinomas com receptores estrógeno positivos (ANTONIOU et al., 2003).

Mutações no gene supressor tumoral TP53 predizem um prognóstico ruim e má resposta à terapia sistêmica (SORLIE, 2004).

Há grandes diferenças genéticas entre as populações. É possível que estas diferenças contribuam para as disparidades de incidência de câncer entre as populações (MAVADDAT et al., 2010a). A mortalidade por CA mama é maior entre as mulheres que moram no Ocidente quando comparadas com as nascidas na África ou na Ásia. O variante D302H do gene CASP8 foi associado ao câncer de mama em mulheres de ascendência européia, mas é muito raro em populações asiáticas (MAVADDAT et al., 2010a).

Apesar do exposto, as mutações dos genes supressores tumorais BRCA1, BRCA2 justificam menos de 10% dos casos de câncer de mama (BARROS et al., 2001; BRODY e RUDEL, 2003; LIPPMAN, 2006). Somente uma minoria dos cânceres de mama se explica por variações genéticas descobertas até o momento (considerando tanto as mutações dos genes de alta quanto às de moderada e baixa penetração) (MAVADDAT et al., 2010a; WEIDERPASS et al., 2011). As mulheres jovens são mais afetadas por fatores genéticos hereditários, respondendo por 36% dos casos em mulheres entre 20 e 29 anos, mas somente por 1% das mulheres afetadas acima de 80 anos (DAVIS et al., 1993).

Interação genética/ ambiente é a influência do genótipo (sensibilidade para polimorfismos relacionados aos cânceres) na sensibilidade individual aos fatores de risco ambientais como dieta, uso de

TRH, radiações ionizantes, ou vice-versa, os efeitos dos fatores ambientais como modificadores da suscetibilidade genética (DREYFUSS, 2010). TRAVIS et al. (2010), em estudo envolvendo 7.610 mulheres com câncer de mama, sugere que fatores genéticos e ambientais (reprodutivos e estilo de vida) agem independentemente no risco de câncer, uma vez que os 12 polimorfismos de baixa penetração estudados não pareceram interagir significativamente com fatores de risco conhecidos. Porém, mais estudos sobre a interação genética/ ambiente devem ser realizados, para ajudar a melhor entender o risco de desenvolvimento do câncer de mama (MAVADDAT et al., 2010a). É preciso que se façam grandes estudos populacionais, multicêntricos, com verificação detalhada dos fatores ambientais e alterações genéticas (DREYFUSS, 2010; MAVADDAT et al., 2010a).

Quanto ao tipo de receptores, os tumores ER+/ PR+ são mais comuns que os tumores ER-/ PR-, ER+/ PR- e ER-/ PR+ (COLDITZ et al., 2004). A prevalência dos tumores estrógeno (RE+) ou progesterona (RP+) positivos aumenta com a idade de diagnóstico. 60 a 70% das mulheres com menos de 35 anos possuem tumores estrógeno positivos e 80% das mulheres acima de 60 anos. Fatores como nuliparidade, primiparidade tardia, obesidade em mulheres pós-menopausa e menarca precoce estão mais associados aos tumores RE ou RP positivos do que com os RE negativos (MAVADDAT et al., 2010). Os carcinomas, dos tipos luminal A e luminal B, costumam ser receptor de estrógeno positivo. Entretanto, os tumores luminal B têm pior prognóstico e o seu comportamento assemelha-se aos dos tumores basais, receptores de estrógeno negativos e com super expressão do gene HER2 (SORLIE, 2004). Os carcinomas de mama RE-negativos costumam se expressar genicamente como carcinomas basais ou como ErbB2+ (PEROU et al. , 2000). IMC elevado após a menopausa está associado a tumores ER+/PR+ (COLDITZ et al., 2004).

1.3.4. Antecedentes de Alterações Mamárias e Outras Neoplasias

Segundo Antoniou et al. (2003), mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 estão associadas ao desenvolvimento de câncer de mama, assim como de ovário. Portadores de mutações no BRCA1 têm 2% de risco de adquirir câncer de ovário, com mais de 60 anos de idade (SORLIE, 2004).

Mamografia com padrão denso, em mulheres pós menopausa, é um forte marcador de suscetibilidade para câncer de mama. Ocorre devido à presença de tecido fibroepitelial (diferente do tecido gorduroso, que na mamografia apresenta padrão não denso, translúcido). A explicação biológica para esta associação ainda é desconhecida. O índice de massa corpórea – IMC é o principal determinante do total de gordura da mama. Entretanto, a densidade da mama e o IMC são fatores de risco independentes. A densidade da mama afeta a sensibilidade do filme da mamografia. Uma mama densa implica em um maior risco de desenvolvimento do câncer, mas em menor chance de ser detectado na mamografia convencional (AITKEN et al., 2010).

Mulheres que já tiveram câncer de uma mama têm maior risco de desenvolver a doença na outra mama, assim como quem já teve câncer de colo uterino, endométrio ou ovário. Antecedentes de anormalidades em biópsias prévias, como hiperplasia atípica ou carcinoma *in situ* também elevam o risco de câncer de mama (BRODY e RUDEL, 2003; SNEDEKER, 2006; BRODY et al., 2007a).

1.3.5. Fatores Sócio-Culturais, Relacionados à Dieta e ao Estilo de Vida

A incidência do câncer de mama varia entre os grupos socioeconômicos e étnicos. É elevada nos países europeus, na Austrália e EUA, intermediária na América do Sul, no Caribe e norte da África e baixa na África Subsaariana e na Ásia (JEMAL et al., 2011). Em geral, é mais elevada entre brancos do que entre não-brancos, assim como nos grupos com maior renda e escolaridade. Esta diferença pode ser devida às diferenças na distribuição dos fatores de risco entre os grupos e à disponibilidade de serviços de detecção precoce (BRODY e RUDEL, 2003; CUNNINGHAM et al., 2010; JEMAL et al., 2011). Recentemente, MENVIELLE et al. (2011) não encontrou associação da escolaridade com o risco de câncer de mama. A principal causa encontrada para as diferenças socioeconômicas de incidência foi a idade da primeira gravidez completa e, secundariamente, a paridade, uma vez que mulheres com maior nível socioeconômico tendem a ter filhos em idade mais avançada e em menor quantidade.

BRODY et al. (2007b) e MICHELS et al. (2007) em estudos de revisão não encontraram evidência consistente da associação significativa da dieta com o câncer de mama, com exceção do consumo de álcool. Entretanto, elementos como medidas corpóreas (*body size*), obesidade ou ganho de peso em mulheres pós-menopausa e ausência de atividade física elevam o risco de câncer de mama. Segundo GOODWIN et al. (2003), a obesidade pode estar associada a uma piora no prognóstico nas mulheres com câncer de mama enquanto que uma dieta que minimize extremos na ingestão de nutrientes e um estilo de vida que resulte em um índice de massa corpórea – IMC normal podem levar à melhora do prognóstico.

Baseado em diversos estudos epidemiológicos, a IARC reconheceu as bebidas alcoólicas como carcinogênicas para humanos (Grupo 1), associando-as ao câncer de mama, com evidência suficiente (KAWASE et al., 2009; IARC, 2011). O consumo recente moderado de álcool, independente do tipo de bebida, eleva o risco de câncer de mama. O risco relativo de câncer de mama eleva-se 10% por 10g de consumo de álcool por dia (SECRETAN et al., 2009). Uma hipótese é que a mutagênese ocorra via acetaldeído, metabólito do etanol. Ele interfere na síntese e reparo do DNA e conseqüente desenvolvimento tumoral. Também induz inflamação e metaplasia na glândula mamária. O consumo de álcool também está associado à elevação do nível de estrógeno endógeno. O baixo consumo de folato associado ao alto consumo de álcool pode levar à hipometilação do DNA, rompimento da integridade do DNA e seu reparo. Isto pode otimizar a carcinogênese alterando a expressão de genes supressores tumorais e proto-oncogenes (HAMAJIMA et al., 2002; BRODY et al., 2007b; MICHELS et al., 2007; TJONNELAND et al., 2007; ZHANG et al., 2007, KAWASE et al., 2009; SECRETAN et al., 2009).

Segundo SECRETAN et al. (2009) a monografia volume 110, parte E, da IARC classificará o hábito de fumar (tabagismo) como possuindo evidência limitada para câncer de mama feminino. Ainda não há evidências conclusivas quanto ao tabagismo passivo e as neoplasias de mama (LEE e HAMLING, 2006; SECRETAN et al., 2009).

Alimentos grelhados e fritos em altas temperaturas, bem passados, possuem aminas heterocíclicas, potentes carcinógenos mamários em modelos animais. O seu papel para as neoplasias de mama não está bem definido (WEYANDT et al., 2008).

Considerando os fatores sócio-culturais, dieta e estilo de vida, o risco de câncer de mama pode ser reduzido evitando-se o ganho de peso na idade adulta, limitando-se a ingestão de bebidas alcoólicas e realizando-se atividades físicas (MICHELS et al., 2007; JEMAL et al., 2011). Tem-se sugerido que o consumo elevado de molho de soja – *shoyu* desde a adolescência possui um efeito protetor para câncer de mama (BRODY e RUDEL, 2003).

1.4. FATORES DE RISCO OCUPACIONAIS E AMBIENTAIS

Os cânceres de mama são consequência da complexa interação entre genética e fatores ambientais (PFEIFER e HAINAUT, 2011). Apesar de reconhecida a associação dos fatores apresentados anteriormente com o câncer de mama, em aproximadamente 50 a 75% dos casos de CA de mama os fatores de risco não são identificados (SNEDEKER, 2006; WEIDERPASS et al., 2011). Estudo epidemiológico conduzido na Suécia, Finlândia e Dinamarca, em 2000, concluiu que 73% dos cânceres de mama se relacionam a fatores ambientais (LICHTENSTEIN et al., 2000). Uma vez que a proporção dos cânceres hereditários é pequena, a maioria dos cânceres resulta de mutações adquiridas, possivelmente mediadas por xenoestrogênios ou outros carcinógenos ambientais (DAVIS et al., 1993). Os agentes ambientais podem ativar a oncogênese, atuando em determinados genes propiciando o desencadeamento e o crescimento dos tumores. Estima-se que 60 a 90% dos cânceres sejam devidos à exposição a fatores ambientais e quatro a 25% devido a fatores ocupacionais (WEYANDT et al., 2008; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2001).

Países desenvolvidos tendem a ter altas taxas de câncer de mama. Migrantes de países que historicamente possuem baixas taxas dessa doença tendem a desenvolver câncer de mama em taxas similares dos residentes do novo país em uma ou duas gerações, o que pode ser justificado pela atuação de fatores ambientais e fatores relacionados ao estilo de vida (SNEDEKER, 2006; WEYANDT et al., 2008).

Situação de risco ou fator de risco é uma condição ou conjunto de circunstâncias que tem o potencial de causar um efeito adverso, que pode ser: morte, lesões, doenças ou danos à saúde, à propriedade ou ao meio ambiente. Os fatores de risco ocupacionais dividem-se em: físicos, químicos, biológicos, biomecânicos, psicossociais e relacionados à organização do trabalho (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2001). Já um agente carcinogênico, segundo a *International Agency for Research on Cancer – IARC*, é qualquer entidade capaz de elevar a incidência de neoplasias malignas, reduzir a latência ou agravar a severidade. São incluídos: substâncias químicas específicas, grupos de substâncias químicas, misturas complexas, exposições ocupacionais e ambientais, práticas culturais ou comportamentais, organismos biológicos e agentes físicos (IARC, 2006).

A radiação ionizante, entre os fatores de risco físicos, já é reconhecida como fator de risco para câncer de mama. Mulheres japonesas que se expuseram à bomba atômica com a idade de quatro anos têm risco de desenvolver câncer de mama quatro vezes maior. Crianças submetidas a tratamento médico com exposição à radiação também apresentam elevação do risco (BRODY e RUDEL, 2003; SHAHAM et al., 2006; CONSTANTINI et al., 2009).

Entre os fatores de risco relacionados à organização do trabalho, recentemente a *International Agency for Research on Cancer – IARC*

reconheceu o trabalho em turnos, que envolva alteração do ritmo circadiano, como provavelmente carcinogênico para humanos e fator de risco ocupacional para câncer de mama. Sabe-se que polimorfismos genéticos em enzimas detoxificantes alteram a sensibilidade individual para substâncias químicas tóxicas. Semelhantemente, é possível que haja diferenças significativas na suscetibilidade individual aos produtos químicos dependendo do turno de trabalho. Esta hipótese baseia-se nas variações da capacidade de reparação do DNA assim como da proliferação celular e da capacidade detoxificante das enzimas, dependendo das alterações do ritmo circadiano (STEVENS et al., 2011).

No presente estudo, o foco está voltado para o câncer de mama e a exposição ocupacional e ambiental a produtos químicos, em especial aos solventes. Exposição é o contato com uma substância, de modo que ela possa ser absorvida de forma significativa, ou seja, possa produzir efeitos deletérios no organismo. Exposição ambiental a produtos químicos é a exposição a substâncias químicas presentes no ar, no solo, nos produtos de limpeza e relacionados à dieta. Já a exposição ocupacional relaciona-se àquela que acontece no ambiente de trabalho e ou atividade laborativa.

Produtos químicos têm sido associados aos cânceres em geral. Exposições ocupacionais a vários deles já são reconhecidas como geradoras de neoplasias relacionadas ao trabalho. São exemplos (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2001; 2005):

- Alcatrão, breu, betume, hulha mineral – neoplasia maligna dos brônquios ou pulmão, neoplasia maligna da pele, neoplasia maligna da bexiga
- Arsênio – angiossarcoma de fígado e neoplasia maligna dos brônquios ou pulmão; neoplasias malignas da pele

- Amianto (ou asbesto): neoplasia maligna do estômago, neoplasia maligna da laringe, neoplasia maligna dos brônquios e do pulmão
- Benzeno – leucemias
- Berílio, cádmio, cromo, sílica livre: neoplasia maligna dos brônquios ou pulmão
- Cloreto de Vinila – angiossarcoma do fígado, neoplasia maligna do pâncreas, neoplasia maligna dos brônquios ou pulmão
- Alguns hidrocarbonetos alifáticos ou aromáticos – podem produzir angiossarcoma do fígado, neoplasia maligna do pâncreas, neoplasia maligna dos brônquios e do pulmão
- Níquel – neoplasia maligna da cavidade nasal e seios paranasais, neoplasia maligna dos brônquios ou pulmão

Órgãos Internacionais como a *International Agency for Research on Cancer* – IARC e a *American Cancer Society* identificam produtos e/ ou substâncias cancerígenas. Atualmente existem aproximadamente 63 milhões de substâncias químicas registradas na *American Chemical Society* - CAS sendo 54 milhões de substâncias comercialmente disponíveis e 282.000 sujeitas à regulamentação específica¹⁰ (CAS, 2011). Cerca de 3.000 novos produtos químicos são colocados no mercado pela indústria química a cada ano (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2001), porém até o momento, a IARC avaliou somente 941 agentes quanto à carcinogenicidade, dividindo-os em quatro grupos (IARC, 2011):

- **Grupo 1** – carcinogênico para humanos (“*carcinogenic to humans*”) – 107 agentes – categoria utilizada quando há *evidência suficiente*¹¹ de carcinogenicidade em humanos;

¹⁰ Substâncias químicas regulamentadas que possuem alto volume de produção e estão relacionadas em listas internacionais.

¹¹ *Evidência suficiente de carcinogenicidade em humanos* – foi estabelecida relação causal entre a exposição ao agente e o desenvolvimento do câncer em humanos (IARC, 2006).

- **Grupo 2.A.** – provável carcinogênico para humanos (“*probably carcinogenic to humans*”) – 59 agentes – categoria utilizada quando há *evidência limitada*¹² de carcinogenicidade em humanos e *evidência suficiente*¹³ em estudos experimentais com animais;
- **Grupo 2B** – possível carcinogênico para humanos (“*possibly carcinogenic to humans*”) – 266 agentes – categoria utilizada quando há *evidência limitada* de carcinogenicidade em humanos e *evidência menos que suficiente* em animais ou quando há *evidência inadequada*¹⁴ de carcinogenicidade em humanos, mas *evidência suficiente* de carcinogenicidade em animais;
- **Grupo 3** – não classificável como carcinogênico para humanos (“*not classifiable as to its carcinogenicity to humans*”) – 508 agentes – categoria utilizada quando a evidência de carcinogenicidade é *inadequada em humanos* e *inadequada*¹⁵ ou *limitada*¹⁶ em animais;
- **Grupo 4** – provavelmente não carcinogênico para humanos (“*probably not carcinogenic to humans*”) – 01 agente – categoria utilizada quando os estudos indicam ausência de carcinogenicidade em humanos e em animais.

¹² *Evidência limitada de carcinogenicidade em humanos* – associação positiva entre a exposição ao agente e o câncer, porém o acaso e os fatores de confusão não podem ser excluídos completamente (IARC, 2006).

¹³ *Evidência suficiente de carcinogenicidade em animais* – relação causal bem estabelecida entre o agente e a elevação do risco de neoplasia maligna em duas ou mais espécies animais ou dois ou mais estudos independentes na mesma espécie em épocas diferentes sob protocolos diferentes (IARC, 2006).

¹⁴ *Evidência inadequada de carcinogenicidade em humanos* – os estudos existentes são de qualidade, consistência ou poder estatístico insuficientes para permitir uma conclusão a respeito da presença ou ausência de associação entre exposição e o câncer ou ausência de estudos em humanos disponíveis (IARC, 2006).

¹⁵ *Evidência inadequada de carcinogenicidade em animais* – os estudos não podem indicar presença ou ausência de efeito carcinogênico devido a grandes limitações qualitativas ou quantitativas ou ausência de estudos de câncer em animais disponíveis (IARC, 2006).

¹⁶ *Evidência limitada de carcinogenicidade em animais* – os estudos sugerem carcinogenicidade, mas são limitados para uma avaliação definitiva porque: a) evidência baseada em somente um único estudo; b) problemas no desenho, condução ou interpretação dos estudos; c) o agente eleva a incidência somente de tumores benignos ou de lesões com potencial neoplásico incerto; d) estudos indicam somente efeito na fase de promoção do tumor em poucos tecidos ou órgãos (IARC, 2006).

Todos os carcinogênicos humanos que foram estudados em animais produziram resultados positivos em uma ou mais espécies. Para muitas substâncias (ex: aflatoxinas, cloreto de vinila, etc) a carcinogenicidade animal foi estabelecida ou altamente suspeita antes que estudos epidemiológicos confirmassem a carcinogenicidade em humanos. É biologicamente plausível que agentes com evidência suficiente de carcinogenicidade em animais também sejam cancerígenos para humanos (IARC, 2006).

Já existem 216 substâncias identificadas como potenciais carcinógenos mamários em animais (RUDEL et al., 2007). Apesar do possível questionamento a respeito da relevância humana dos estudos experimentais em animais, estes representam uma alternativa para a identificação de potenciais carcinógenos, pois os estudos epidemiológicos não são de fácil realização, pela necessidade de um grande número de mulheres, longa duração, custo alto e difícil obtenção de dados adequados sobre as exposições.

Dos agentes que causam tumores mamários em animais, somente são reconhecidos como tendo fortes evidências para câncer de mama: a radiação ionizante e os hormônios da terapia de reposição – TRH. Há evidências limitadas quanto aos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos - PAH, solventes (dentre eles o benzeno) e possivelmente ao óxido de etileno. (PETRALIA et al., 1998; PETRALIA et al., 1999; POLLAN et al., 1999; POLLAN et al., 2001; STEENLAND et al., 2003; STEENLAND et al., 2004; RUDEL et al., 2007; CLAPP et al., 2008; COSTANTINI et al., 2009; GRAY et al., 2010).

Os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos – PAH são contaminantes ambientais, produtos de combustão, que ocorrem em misturas complexas.

Além da via ocupacional, importantes fontes de PAH na população geram são: dieta, fumo, poluição do ar, combustão de combustíveis do petróleo. Os metabólitos dos PAH se ligam ao DNA e formam adutos mutagênicos (WEYANDT et al., 2008). BRODY et al. (2007a) em revisão bibliográfica sobre o câncer de mama em humanos demonstrou que evidências epidemiológicas limitadas associam as neoplasias de mama com os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos – PAH. LABRÈCHE et al. (2010) em estudo do tipo caso-controle encontrou evidência de que os PAH podem aumentar o risco do desenvolvimento de câncer de mama em mulheres pós-menopausa e evidências de que os solventes orgânicos podem ser fator de risco para neoplasias de mama com determinados tipos de receptores hormonais. Salienta ainda que o risco é maior quando as exposições ocorrem em mulheres jovens, consistente com a hipótese de que o tecido mamário é mais sensível nas fases em que as suas células ainda estão proliferando.

Diferente das mulheres, os homens não sofrem a influência dos fatores hormonais e reprodutivos femininos. Assim, é interessante o resultado do estudo de HANSEN (2000) que estimou que trabalhadores de postos de combustível do sexo masculino têm 2,5 mais risco de desenvolver câncer de mama. A gasolina automotiva possui em sua composição, dentre outros, benzeno, 1,3-butadieno, 1,2-dibrometano, 1,2-dicloreto e sua combustão gera os PAH.

Segundo BRODY et al. (2007a) há evidências epidemiológicas limitadas associando as neoplasias de mama com os policloretos de bifenilas – PCBs (compostos organoclorados), em conjunto com certos polimorfismos genéticos (envolvidos na ativação carcinogênica) e com o metabolismo hormonal estrogênico.

Mulheres com polimorfismos no gene CYP1A1 têm maior risco para neoplasia de mama quando expostas aos PCBs, em especial durante a pós-menopausa (CLAPP et al., 2008). Os PCBs eram utilizados como fluidos dielétricos em transformadores, capacitores e outros equipamentos elétricos. Os PCBs foram banidos nos EUA em 1977 e no Brasil em 1981. Apesar disso, o descarte dos equipamentos antigos, com o vazamento do produto tóxico contido no seu interior, pode causar exposições (CLAPP et al., 2008).

Também não é conclusiva a relação das exposições a pesticidas e o câncer de mama. CLAPP et al. (2008) em sua revisão encontrou estudos sugerindo que exposições a DDT/ DDE durante a fase da concepção à adolescência (antes da puberdade ou do desenvolvimento da mama da mulher) elevam o risco de desenvolvimento de câncer de mama, embora não exposições em adultos. O inseticida organoclorado dieldrin tem sido relacionado ao câncer de mama (CASSIDY et al., 2005).

Também foram encontradas evidências esparsas sugerindo a associação do câncer de mama com as dioxinas. As dioxinas resultam da combustão de produtos organoclorados, como os plásticos PVC, e também são geradas durante o processo de clareamento de papel e polpa da madeira (CLAPP et al., 2008). WARNER et al. (2002) acompanhando uma coorte de 981 mulheres que eram crianças em 1976, época da explosão na planta industrial de triclorofenol perto da cidade de Seveso, na Itália, encontrou relação entre o nível sérico individual de dioxina e o desenvolvimento de câncer de mama. Este acidente gerou as maiores exposições populacionais conhecidas para dioxinas, afetando os presentes em uma área aproximada de 18 km².

Embora ainda controverso, há estudos que sugerem que o uso de cosméticos contendo parabenos, como desodorantes e antitranspirantes,

pode ser fator de risco para câncer de mama. A maioria dos parabenos é absorvida pela pele intacta e rapidamente metabolizada e excretada com mínimos efeitos tóxicos. Entretanto, alguns parabenos não são metabolizados e permanecem no organismo por longos períodos, acumulando-se no tecido adiposo, inclusive no tecido mamário. Os parabenos promovem a proliferação das células mamárias por caminhos mediados pelos receptores estrogênicos e também alteram a expressão de genes (WEYANDT et al., 2008).

SNEDEKER em 2006 sinalizou a necessidade de mais pesquisas para o monitoramento da incidência de câncer de mama em ocupações com exposições a carcinógenos suspeitos, ressaltando a importância da caracterização dos riscos por função e por tarefa e da determinação das possíveis diferenças de gênero. A análise dos fatores de risco de doenças deve ser realizada através de estudos epidemiológicos, como os estudos de caso-controle. Neles podem ser utilizados questionários como ferramentas para avaliação dos fatores causais.

Entre os carcinógenos suspeitos, os solventes orgânicos têm sido objeto de estudos recentes. PEPLONSKA et al. (2010), em um caso-controle, encontrou fraca associação entre câncer de mama e exposição ocupacional a solventes, entretanto, sugeriu um importante papel destas substâncias nas neoplasias de mama com receptores de estrógeno e progesterona negativos. Lembra que outros estudos encontraram risco mais elevado para câncer de mama em trabalhadores expostos a solventes nos seguintes ramos de atividade: lavagem a seco, cabeleireiros, metalúrgicos, indústria têxtil, indústria de couros e indústria eletrônica (RENNIX et al., 2005).

Uma vez que estudos experimentais em animais sugerem a possível associação entre os tumores mamários e exposição a solventes e, como os estudos epidemiológicos apontam o risco principalmente para certos tipos específicos de cânceres de mama (BRODY et al., 2007a; RUDEL et al., 2007; PEPLONSKA et al., 2010), há a necessidade de mais pesquisas sobre o tema, em especial na América Latina e no Brasil.

1.5. SOLVENTES: DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

1.5.1. Definição

Solventes são substâncias capazes de dissolver ou dispersar uma ou mais substâncias. A água é um solvente inorgânico polar. Os solventes orgânicos são apolares e possuem carbono na sua estrutura molecular e estão presentes principalmente em tintas, vernizes, lacas, adesivos, colas, agentes desengordurantes e são utilizados na produção de corantes, polímeros, plásticos, tecidos, produtos agrícolas e farmacêuticos (NIOSH, 2011). Os solventes orgânicos são empregados como solubilizantes, dispersantes ou diluentes em diferentes processos industriais ou produtivos originando eventuais exposições ocupacionais (LEITE, 2008).

1.5.2. Classificação

Para facilitar o estudo toxicológico os solventes podem ser divididos, dentre outras formas, nas seguintes classes químicas (LEITE, 2008):

- a) Hidrocarbonetos alifáticos: exemplos: n-hexano e benzina;
- b) Hidrocarbonetos aromáticos: exemplos: benzeno, tolueno, xilenos;
- c) Hidrocarbonetos halogenados: exemplos: dicloretileno, tricloretileno, tetracloroetileno, monoclorobenzeno, cloreto de metileno;
- d) Álcoois: exemplos: metanol, etanol, isopropanol, butanol, álcool amílico;
- e) Cetonas: exemplos: metil-isobutilcetona, ciclo hexanona, acetona;
- f) Éteres: exemplos: éter isopropílico, éter etílico;
- g) Esteres: exemplo: acetato de etila

Os policloretos de bifenilas – PCB e os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos – PAH não se classificam como solventes. Porém, ambos foram considerados na presente revisão porque a maioria dos artigos sobre solventes costuma avaliá-los em conjunto.

1.6. FISIOPATOLOGIA

1.6.1. Mecanismo de Ação dos Produtos Químicos em Geral na Mama

BRODY e RUDEL (2003), em estudo de revisão bibliográfica, descreveram como as substâncias químicas participam na formação dos carcinomas de mama. Os tumores passam por um processo de formação dividido em 03 etapas:

a) *Iniciação* – é caracterizada por uma mudança irreversível na célula, provavelmente uma alteração genética ou uma mutação, resultando em uma célula neoplásica latente. A interação do carcinógeno com o DNA danificaria o mesmo, gerando mutação, translocação cromossômica e inativação do gene regulatório;

b) *Promoção* – é o processo no qual uma célula iniciada se expande de modo clonal (proliferação celular) gerando um tumor benigno. Há evidências a partir de estudos experimentais de que a promoção modulada quimicamente requer exposição repetitiva. É provável que o estrógeno endógeno atue nesta fase;

c) *Progressão* – é o termo usado para a transformação irreversível do tumor benigno em maligno, com envolvimento de fatores genéticos, não necessariamente mutações no DNA.

A iniciação é uma fase crítica uma vez que a célula com a mutação permanece dormente até que um evento epigenético a revele. A promoção, fase seguinte à iniciação, tem duração variável e é representada por uma série de eventos reversíveis. Durante a progressão o tumor sofre modificações em suas características fenotípicas adquirindo comportamento cada vez mais agressivo. Além da expansão da massa tumoral, há invasão dos tecidos adjacentes e o estabelecimento de metástases (MACHADO-SANTELLI e SIVIERO, 2008).

Os carcinógenos são freqüentemente genotóxicos e causam dano no DNA. Tanto a iniciação quanto a progressão requerem algum grau de genotoxicidade (BRODY e RUDEL, 2003). É importante o estudo da interação genética-ambiente a fim de identificar os fatores de risco ambientais que influenciam a expressão genética na grande maioria das mutações somáticas adquiridas (DAVIS et al., 1993).

Substâncias que agem como disruptores endócrinos ou xenoestrogênios mimetizam o estrogênio e interferem na produção,

liberação, transporte, metabolismo, ligações ou eliminação dos hormônios naturais. Estas substâncias podem estar envolvidas no processo carcinogênico (BRODY e RUDEL, 2003; GRAY et al., 2010). Segundo DAVIS et al. (1993) os xenoestrogênios atuam de quatro maneiras: a) ação direta estrogênica (ex: DDT); b) alterando o metabolismo do estradiol, otimizando a produção do 16 α -OHE1; c) reduzindo a produção do 2-OHE1 (ex: cimetidina) e; d) afetando a hidroxilação estrogênica.

O estrogênio, por sua vez, atua no processo carcinogênico por dois caminhos:

1) Os produtos intermediários do metabolismo estrogênico danificam o DNA formando adutos¹⁷ e bases oxidadas (radicais livres)¹⁸, que levam a mutações em oncogenes e genes supressores tumorais que normalmente controlariam o crescimento e a proliferação celular. Mulheres com câncer de mama tendem a ter mais bases oxidadas de DNA isoladas no sangue periférico que mulheres saudáveis. Tecidos cancerosos têm alto nível de lesões oxidativas. A presença de dano oxidativo tem sido relacionada à disseminação metastática. Tem se demonstrado que o estrógeno reage sinergicamente com o óxido nítrico presente no tecido mamário humano formando potentes oxidantes que podem induzir a quebra da cadeia do DNA. Níveis de auto anticorpos para bases oxidadas estão associados ao desenvolvimento de câncer de mama (WEYANDT et al., 2008).

2) Os estrogênios alteram a expressão de genes específicos, estimulando o crescimento e a proliferação das células epiteliais dos dutos da mama. Isso acontece porque os estrogênios se ligam aos receptores de

¹⁷ Os adutos estáveis permanecem ligados ao DNA a menos que sejam retirados por processos de reparação. Os adutos estáveis não removidos induzem mutações durante a replicação do DNA. Já os adutos instáveis são altamente mutagênicos (WEYANDT et al., 2008).

¹⁸ Os radicais livres causam dano oxidativo no DNA, proteínas e lipídios. As bases de DNA danificadas (oxidadas), se não reparadas, são mutagênicas para o DNA (WEYANDT et al., 2008).

estrogênio (ER α e ER β) no núcleo. O receptor ligado ao estrogênio age como um fator de transcrição, elemento regulador no DNA, modulando a expressão gênica. Ao atuar na expressão gênica o estrogênio funciona como um potente estimulador da proliferação das células epiteliais mamárias e inibidor da apoptose, o que pode levar ao desenvolvimento do câncer de mama (WEYANDT et al., 2008).

Durante a última fase de cada um dos ciclos menstruais da mulher algumas células mamárias se dividem em resposta à elevação dos níveis de estrógeno e progesterona. Caso ocorram mutações espontâneas (= somáticas), estas passarão para as células filhas. Sabe-se que o tecido mamário das mulheres somente atinge o seu completo estágio de desenvolvimento/ diferenciação através da estimulação hormonal induzida durante a gravidez e a lactação. Com isso, existem períodos de maior suscetibilidade aos carcinógenos. É o que acontece durante as fases de rápida proliferação das células mamárias: pré-natal, peri-natal, puberdade e gravidez. Já após a primeira gravidez completa, a suscetibilidade da mama aos carcinógenos diminui, porque as antigas células indiferenciadas se desenvolvem em células completamente diferenciadas, menos suscetíveis ao dano genético e propagação do mesmo. (RUSSO et al., 2001; BIRBAUM e FENTON, 2003; BRODY e RUDEL, 2003; SNEDEKER, 2006; TROISI et al., 2007; GRAY et al., 2010).

Considerando que a mulher moderna tende a postergar a maternidade, em função dos estudos ou do trabalho, SNEDEKER (2006) alerta para o maior risco de câncer de mama das mulheres expostas a produtos químicos no ambiente de trabalho, nulíparas ou que amamentam em idade mais avançada quando comparadas com aquelas igualmente expostas, mas que têm filhos aos 20 anos.

1.6.2. Mecanismo de Ação dos Solventes na Mama

LABRÈCHE e GOLDBERG (1997) propuseram um mecanismo de ação dos solventes orgânicos na gênese do câncer de mama. Os solventes agiriam diretamente como agentes genotóxicos ou indiretamente através de seus metabólitos. Por serem lipofílicos, os solventes orgânicos seriam absorvidos e distribuídos pela corrente sanguínea para todo o corpo. Transformados no fígado e rins, seriam armazenados nos tecidos adiposos de todos os órgãos, inclusive da mama. Nela, migrariam do tecido gorduroso para o parênquima mamário, sendo em seguida transferidos para os lóbulos mamários por meio de secreção apócrina continuada. Estas secreções se manteriam por longo tempo no sistema ductal. Uma vez que o parênquima mamário tem capacidade metabólica limitada, os solventes permaneceriam por tempo ilimitado. No tecido celular da mama o metabolismo dos solventes geraria epóxidos, radicais livres ou agentes alquilantes, porque nas células faltam enzimas para desintoxicação. Este acúmulo de solventes e metabólitos iniciaria e promoveria o processo de carcinogênese.

1.7. JUSTIFICATIVA

O presente trabalho foi planejado considerando que:

- A incidência de câncer é extremamente elevada no mundo, com 12,7 milhões de casos novos e 7,6 milhões de mortes por câncer, sendo 56% dos casos e 64% das mortes em países em desenvolvimento.

- Em 2008, o câncer de mama foi a neoplasia mais diagnosticada e a principal causa de morte por câncer entre as mulheres, respondendo por 23% do total de casos de câncer e por 14% das mortes por câncer.
- No Brasil, são esperados para o ano de 2011, 489.270 novos casos de câncer, sendo 49.240 cânceres de mama (49 casos/ 100.000 mulheres) e que no país o câncer de mama possui sobrevida relativa de cinco anos, ponderada com a idade, inferior a 60%.
- Tanto a incidência quanto a mortalidade bruta no Brasil para o câncer de mama estão aumentando, diferente dos países desenvolvidos, com taxas decrescentes por câncer de mama desde o início do milênio.
- Os gastos do governo federal na assistência oncológica de alta complexidade dobraram em 05 anos e que segundo o INCA (2009) a prevenção do câncer é 07 vezes mais barata que o tratamento.
- As exposições aos fatores de risco ocupacionais e ambientais podem ser na, sua maioria, prevenidas.
- A participação das mulheres no mercado de trabalho está crescendo levando-as a exercer funções antes restritas aos homens, o que propicia exposições a novos riscos.
- Os estudos internacionais têm encontrado evidências de que os solventes são fatores de risco para câncer de mama, em especial para certos tipos de neoplasias de mama e para exposições em mulheres mais jovens.
- É pequena a quantidade de artigos abordando a exposição ocupacional e ambiental aos solventes e câncer de mama na América Latina e no Brasil.
- A aplicação de questionários abordando itens sobre exposição ocupacional é um método barato e útil na avaliação de fatores de risco e, por fim;

- O melhor reconhecimento dos fatores de risco ocupacionais para o câncer de mama pode auxiliar na elaboração de estratégias de prevenção e políticas públicas para diminuir, neutralizar ou impedir as exposições aos riscos.
- O grande ABCD é uma área industrializada do Estado de São Paulo que faz parte da região metropolitana. É composto pelas cidades de Santo André, São Bernardo do Campo, São Caetano do Sul, Diadema, Mauá, Ribeirão Pires e Rio Grande da Serra. Em 2007 a taxa de mortalidade específica por neoplasia de mama feminina no Brasil foi de 11,5 óbitos por 100.000 mulheres, enquanto que no Estado de São Paulo foi de 14,6, na cidade de São Paulo foi de 19,9 e na região metropolitana de São Paulo foi de 16,7 (DATASUS, 2009). Uma possível justificativa para esta incidência maior de câncer de mama, tanto no Estado de São Paulo, quanto na capital e na região metropolitana, é a exposição a agentes tóxicos ambientais (ZAGO et al., 2005) devido à forte industrialização e à presença de um grande pólo petroquímico no ABCD.

Este estudo foi realizado com o fim de melhor entender o estado da arte, com relação à exposição ocupacional e ambiental aos solventes e o câncer de mama e, secundariamente, construir e testar um questionário específico que possa ser usado para avaliar a exposição ocupacional e ambiental aos solventes e câncer de mama no ABC, região que possui um importante pólo petroquímico do Estado de SP.

2. OBJETIVOS DO ESTUDO

2.1. OBJETIVO GERAL

Realizar um estudo exploratório, do tipo revisão bibliográfica, nos últimos 29 anos, sobre a exposição ocupacional e ambiental a solventes e o desenvolvimento de câncer de mama.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Descrever os solventes associados ao câncer de mama por exposição ocupacional;
- b. Descrever os solventes associados ao câncer de mama por exposição ambiental;
- c. Construir a partir da revisão da literatura dos fatores de risco associados ao câncer de mama um questionário para estudos de caso-controle;
- d. Aplicar o questionário como teste em um hospital da região do ABC.

3. MATERIAL E MÉTODO

3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de uma revisão bibliográfica sobre a etiologia do câncer de mama e a exposição ocupacional e/ ou ambiental a solventes, com posterior construção e teste de um questionário sobre o assunto, para aplicação em pesquisa futura.

3.2. ASPÉCTOS ÉTICOS

O presente estudo foi submetido e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo – COEP/ FSP, no dia 19 de fevereiro de 2010, protocolo de pesquisa nº 2040, ofício COEP 19/10 (Anexo I).

O projeto também foi submetido e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina do ABC – CEP/ FMABC, no dia 10 de fevereiro de 2010, protocolo de pesquisa nº 338/2009 (Anexo I).

Para a participação no estudo, todos os voluntários assinaram um termo de consentimento formal livre e esclarecido (Anexo II) que explica os objetivos, os procedimentos para a coleta de dados e a abrangência da pesquisa.

3.3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A revisão bibliográfica foi realizada nas bases de dados do Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information – LILACS, Scielo e Medline/ Pubmed. Foram consultados os “sites” do INCA, IARC, *American Society of Clinical Oncology – ASCO*, *National Cancer Institute e Breast Cancer Fund*. Foram selecionados artigos em inglês, português e espanhol, compreendidos no período de 1981 a 2010. Foram combinados os termos “*breast cancer*” OR “*breast neoplasm*” com: “*solvents OR solvent*”; “*occupational OR (environment OR environmental)*” e “*exposure*”. A pesquisa foi complementada com artigos citados pelos autores selecionados.

Foram encontrados os seguintes resultados na base de dados **Medline/ Pubmed**: (*breast cancer OR breast neoplasm*) AND (*solvents OR solvent*) AND *exposure* – 120 artigos; (*breast cancer OR breast neoplasm*) AND (*solvents OR solvent*) AND (*occupational OR (environment OR environmental)*) AND *exposure* – 48 artigos; (*breast cancer OR breast neoplasm*) AND (*solvents OR solvent*) AND (*environment OR environmental*)

AND *exposure* – 34 artigos; *breast cancer OR breast neoplasm*) AND *(solvents OR solvent)* AND *occupational AND exposure* – 31 artigos.

Na base de dados **Scielo** não foram encontrados artigos: *(breast cancer OR breast neoplasm) AND (solvents OR solvent) AND exposure* – 0 artigos; *(breast cancer OR breast neoplasm) AND (solvents OR solvent) AND (occupational OR (environment OR environmental)) AND exposure* – 0 artigos; *(breast cancer OR breast neoplasm) AND (solvents OR solvent) AND (environment OR environmental) AND exposure* – 0 artigos; *(breast cancer OR breast neoplasm) AND (solvents OR solvent) AND occupational AND exposure* – 0 artigos.

Na base de dados **Lilacs** também não foram encontrados artigos: *(breast cancer OR breast neoplasm) AND (solvents OR solvent) AND exposure* – 0 artigos; *(breast cancer OR breast neoplasm) AND (solvents OR solvent) AND (occupational OR (environment OR environmental)) AND exposure* – 0 artigos; *(breast cancer OR breast neoplasm) AND (solvents OR solvent) AND (environment OR environmental) AND exposure* – 0 artigos; *(breast cancer OR breast neoplasm) AND (solvents OR solvent) AND occupational AND exposure* – 0 artigos.

Após a busca dos artigos, foram excluídos por meio da leitura dos resumos aqueles que se encaixavam em um dos seguintes critérios de exclusão: métodos de microscopia, cromatografia e química, estrutura molecular, agentes antineoplásicos, quimioterapia, radioterapia, metabolismo do álcool, estudos *in vitro*, farmacocinética, dieta, estudos enzimáticos, fitoterapia, biomarcadores, técnica de mapeamento linfático, métodos imunohistoquímicos, tabaco, água clorada, exposição a pesticidas, técnicas de screening, marcadores para outros cânceres, outros tumores malignos que não o de mama, modelos computadorizados para estimativa de risco, radiação ionizante e outras línguas que não o inglês, espanhol ou português.

Dos 34 artigos selecionados no Medline/ Pubmed com os termos *(breast cancer OR breast neoplasm) AND (solvents OR solvent) AND (environment OR environmental) AND exposure* foram excluídos 12 (**Quadro 4**), restando 22 artigos.

Dos 31 artigos selecionados no Medline/ Pubmed com os termos *breast cancer OR breast neoplasm) AND (solvents OR solvent) AND occupational AND exposure* foram excluídos três (**Quadro 5**), restando 27 artigos.

Comparando ambas as seleções foram constatadas repetições que, excluídas, resultaram em um total de 33 artigos, objeto da presente revisão bibliográfica.

Os artigos foram analisados quanto (categorias de análise): tipos de estudo (coorte, caso-controle, transversal, revisão); exposição ocupacional e/ ou ambiental e; substância associada.

Quadro 4 – Motivos de exclusão dos artigos selecionados no Medline usando os termos “(Breast cancer OR breast neoplasm) AND (solvent OR solvents) AND (environment OR environmental) AND exposure”

Autor/ Ano/ País	Título	Motivo de exclusão
Kawase et al., 2009, Japão.	Interaction of the effects of alcohol drinking and polymorphisms in alcohol-metabolizing enzymes on the risk of female breast cancer in Japan	Metabolismo do álcool
Lasserre et al., 2009, Holanda.	Effects of the endocrine disruptors atrazine and PCB 153 on the protein expression of MCF-7 human cells.	Estudos celulares in vitro
Lin e Lin, 2006, Taiwan	Induction of ROS formation, poly(ADP-ribose) polymerase-1 activation, and cell death by PCB126 and PCB153 in human T47D and MDA-MB-231 breast cancer cells	Estudos celulares in vitro
Rutherford et al., 2006, EUA.	The 108M polymorph of human catechol O-methyltransferase is prone to deformation at physiological temperatures.	Estudo de polimorfismo
Cassidy et al., 2005, EUA.	The link between the insecticide heptachlor epoxide, estradiol, and breast cancer	Estudos de cromatografia e citométricos
Rauscher et al., 2003, EUA	Is Family History of Breast Cancer a Marker of Susceptibility to Exposures in the Incidence of de <i>Novo Adult Acute Leukemia</i> ?	Marcador para leucemia
Takamura-Enya et al., 2003, Japão.	Analysis of estrogenic activity of foodstuffs and cigarette smoke condensates using a yeast estrogen screening method.	Estudo in vitro
Djordjevic et al., 1995, EUA	Assessment of chlorinated pesticide residues in cigarette tobacco based on supercritical fluid extraction and GC-ECD.	Estudos de cromatografia
Shu et al., 1995, EUA	An exploratory analysis of risk factors for childhood malignant germ-cell tumors: report from childrens cancer group (Canada, US)	Tumores malignos da infância de células germinativas
Byczkowski e Fisher, 1995, EUA	A computer program linking physiologically based pharmacokinetic model with cancer risk assessment for breast-fed infants	Modelo computadorizado para estimar risco baseado em farmacocinética
Nanak et al., 1995, França.	Segregation of normal and pathological human red blood cells, lymphocytes and fibroblasts by immobilized metal-ion affinity partitioning	Estudo celular

Quadro 5 – Motivos de exclusão dos artigos selecionados no Medline usando os termos “(Breast cancer OR breast neoplasm) AND (solvent OR solvents) AND occupational exposure”

Autor/ Ano/ País	Título	Motivo de exclusão
Smith PE, 1993, EUA	Breast cancer prevention and detection update	Nutrição, tabaco e screening, sem dados sobre ocupação ou ambiente
Rauscher et al., 2003, EUA	Is Family History of Breast Cancer a Marker of Susceptibility to Exposures in the Incidence of de <i>Novo Adult Acute Leukemia?</i>	Marcador para leucemia
Peplonska e Szeszenia-Dabrowska, 2001, Polonia	Occupational risk factors for breast cancer in the epidemiological studies	Língua do artigo: Polonês
Loomis e Wolf, 1996, EUA	Mortality of Workers at a Nuclear Materials Production Plant at Oak Ridge, Tennessee, 1947-1990	Radiação ionizante
Thériault G., 1992, Canadá	Electromagnetic fields and cancer risks	EMF

3.4 – CONSTRUÇÃO E TESTE DO QUESTIONÁRIO

As etapas para a construção e teste do questionário foram: **a)** Construção do questionário para avaliação dos fatores de risco para câncer de mama; **b)** Identificação dos serviços de saúde para aplicação do questionário; **c)** Aplicação do questionário e; **d)** análise do questionário.

3.4.1. Construção do Questionário

3.4.1.1. Questionário Impresso

Utilizando os dados sobre os fatores de risco para câncer de mama, obtidos na revisão bibliográfica, adaptamos questionários gerais e ocupacionais de outros projetos de pesquisa e construímos o questionário do estudo, composto pelos módulos geral, ocupacional e de frequência alimentar, conforme descrição abaixo.

O módulo geral baseou-se nos seguintes modelos:

a) Questionário utilizado no projeto canadense “*Women’s health and the environment – main questionnaire*”, disponibilizado pelo autor do artigo “*Postmenopausal breast cancer and occupational exposures*” (LABRÈCHE et al., 2010), via e-mail.

b) Questionário utilizado por PINHO (2004), no inquérito epidemiológico de sua dissertação de mestrado, obtido pela internet no endereço: <http://teses.icict.fiocruz.br/pdf/pinhovfsm.pdf>. Esta dissertação foi citada no artigo da própria autora, encontrado durante a busca de referências para os fatores de risco gerais para câncer de mama (PINHO e COUTINHO, 2007).

c) Questionário *“Risk factors for breast cancer in Thailand: A case-control study comparing rural and urban women”*, de onde extraímos as questões relacionadas à atividade física, por sugestão da Professora Dra Dirce Maria Lobo Marchioni, do departamento de nutrição da Faculdade de Saúde Pública da USP.

d) Questionário sobre hábitos de vida, do *“Estudo Internacional sobre Cavidade Oral e Laringe”*, fornecido pelo Professor titular Victor Wünsch Filho, da Faculdade de Saúde Pública da USP, de onde adaptamos as questões relacionadas ao tabagismo e ao consumo de álcool.

A elaboração da seção de fatores hormonais e reprodutivos, do módulo geral do questionário, contou com a colaboração do Professor Dr. Ivo Carelli, do serviço de Mastologia da Faculdade de Medicina do ABC – FMABC e do ginecologista Sergio Yamamoto.

O módulo ocupacional baseou-se nos seguintes modelos:

a) Questionário utilizado no projeto canadense *“Women’s health and the environment – general occupational questionnaire”*, disponibilizado pelo autor do artigo *“Postmenopausal breast cancer and occupational exposures”* (LABRÈCHE et al., 2010), via e-mail.

b) Questionário ocupacional geral, do “*Estudo Internacional sobre Cavidade Oral e Laringe*”, fornecido pelo Professor titular Victor Wunsch Filho, da Faculdade de Saúde Pública da USP: foram mantidas as substâncias e situações de trabalho relacionadas com o câncer de mama.

O módulo de frequência alimentar – QFA foi fornecido pronto pela Professora Dra Dirce Maria Lobo Marchioni, do departamento de nutrição da Faculdade de Saúde Pública da USP, que ficou responsável por todos os aspectos da pesquisa relacionados à nutrição, inclusive a coleta e análise dos dados alimentares.

Por fim, o questionário apresentou a seguinte estrutura:

3) **MÓDULO GERAL:** com perguntas sobre os fatores sociodemográficos, hormonais, reprodutivos, relacionados aos hábitos de vida (atividade física, tabagismo ativo e passivo, consumo de álcool), história familiar de câncer, história pregressa de câncer, realização de exames imuno-histoquímicos, de receptores celulares e biópsias, assistência à saúde, exposição à luz, história de moradia e dados antropométricos.

2) **MÓDULO OCUPACIONAL:** As perguntas restringiram-se às exposições ocupacionais e ambientais presentes nos trabalhos com duração maior que seis meses. Abordaram: endereço, ramo de atividade econômica, jornada, trabalho noturno, função, tarefa principal, utilização de máquinas, realização de manutenções, utilização de produtos químicos com descrição, exposição a solventes, exposição a fumaças, uso de produtos de limpeza, tintas, agrotóxicos, radiação ionizante, poeiras, presença de dispositivos de proteção coletiva, utilização de equipamentos de proteção individual.

3) MÓDULO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR – QFA: com questões sobre o hábito alimentar.

Todos os módulos contaram, ao final, com questões de avaliação da entrevista e comentários do entrevistador. A avaliação abordou a colaboração da paciente, a acurácia (detalhamento das respostas), a qualidade da entrevista e também buscou detalhar a impressão do entrevistador quanto à confiabilidade das respostas para cada seção do questionário. Esta seção de avaliação baseou-se no artigo e no questionário utilizado por DEMING et al. (2010) e foi inserida como parte dos objetivos do projeto de iniciação científica dos alunos de medicina da Faculdade de Medicina do ABC – FMABC, Rafael Cordeiro e André Campos que colaboraram na construção assim como no teste do questionário (coleta de dados).

3.4.1.2. Questionário Eletrônico

Elaboradas as questões do questionário, conversou-se com a equipe do Laboratório de Estudos Populacionais da Faculdade de Saúde Pública – LEP¹⁹, coordenado pelo Prof. Dr. Ivan França Junior, para obtenção de informações sobre o uso do software Abby Flex Capture, na leitura dos questionários impressos após as entrevistas.

¹⁹ O Laboratório de Estudos Populacionais (LEP) oferece suporte a docentes, pós-graduandos e graduandos na preparação de trabalho de campo de pesquisas epidemiológicas ou de natureza compreensiva. O LEP dispõe de equipamentos eletrônicos para empréstimo bem como oferece apoio à digitalização de formulários e questionários. O LEP é parte integrante da seção técnica de informática, ligada à diretoria da FSP-USP.

Entretanto, o Prof. Dr. Ivan França Junior e o especialista em laboratório Aires E. J. Ribeiro sugeriram que a coleta de dados fosse realizada em netbooks, com o questionário elaborado transformado para o formato do software EpiData. O LEP forneceria os netbooks necessários.

Uma vez que a Professora Dra Lys Esther Rocha, orientadora do estudo, aceitou a sugestão, o questionário foi adaptado para o Epidata. Esta adaptação envolveu a familiarização com o software através da leitura do manual assim como de demais documentos explicativos disponíveis no site do Epidata²⁰.

O questionário eletrônico apresenta as variáveis de cada questão na forma de controles/ opções ocultas. Quando os controles não estão configurados e disponíveis para a consulta pelo entrevistador, é necessária a utilização do dicionário de variáveis, como guia, para que a entrada do dado seja realizada com o código correto.

Tanto o dicionário de variáveis quanto os controles do questionário foram continuamente adaptados, durante os cinco primeiros dias de entrevistas, utilizando os relatos de problemas dos entrevistadores, até alcançar-se o formato final ideal do questionário.

3.4.2. Identificação dos Serviços de Saúde para Aplicação do Questionário

²⁰ <http://www.epidata.dk/>

Os serviços de câncer de mama da Faculdade de Medicina da Fundação ABC – FMABC e o local de realização das cirurgias da equipe de Mastologia foram identificados.

A Faculdade de Medicina do ABC – FMABC está presente na região desde 1969 e tem sede e campus na cidade de Santo André – SP. A FMABC atua em vários locais como: Centro de Saúde Escola Capuava (Santo André); Centro Hospitalar Municipal de Santo André; Complexo Hospitalar de São Caetano do Sul; Hospital de Ensino Anchieta e Hospital Municipal Universitário em São Bernardo do Campo; Hospital Municipal Irmã Dulce em Praia Grande; Hospital Municipal Dr. Radamés Nardini em Mauá; Centros de Atenção Integral à Saúde da Mulher – CAISM de Santo André e de São Caetano do Sul; Pronto Socorro Central em São Bernardo do Campo e o Hospital Estadual Mário Covas em Santo André, que é o centro de referência em atendimento e tratamento hospitalar oncológico da região (FMABC, 2011).

Segundo o sistema de informação do câncer de mama – SISMAMA, implantando pelo Ministério da Saúde em 2009 (INCA, 2010), o atendimento inicial da mulher deve ocorrer na unidade básica de saúde – UBS, com a realização de uma rotina anual de exames, clínicos e complementares, para a detecção precoce do câncer de mama em mulheres, segundo o descrito no quadro abaixo.

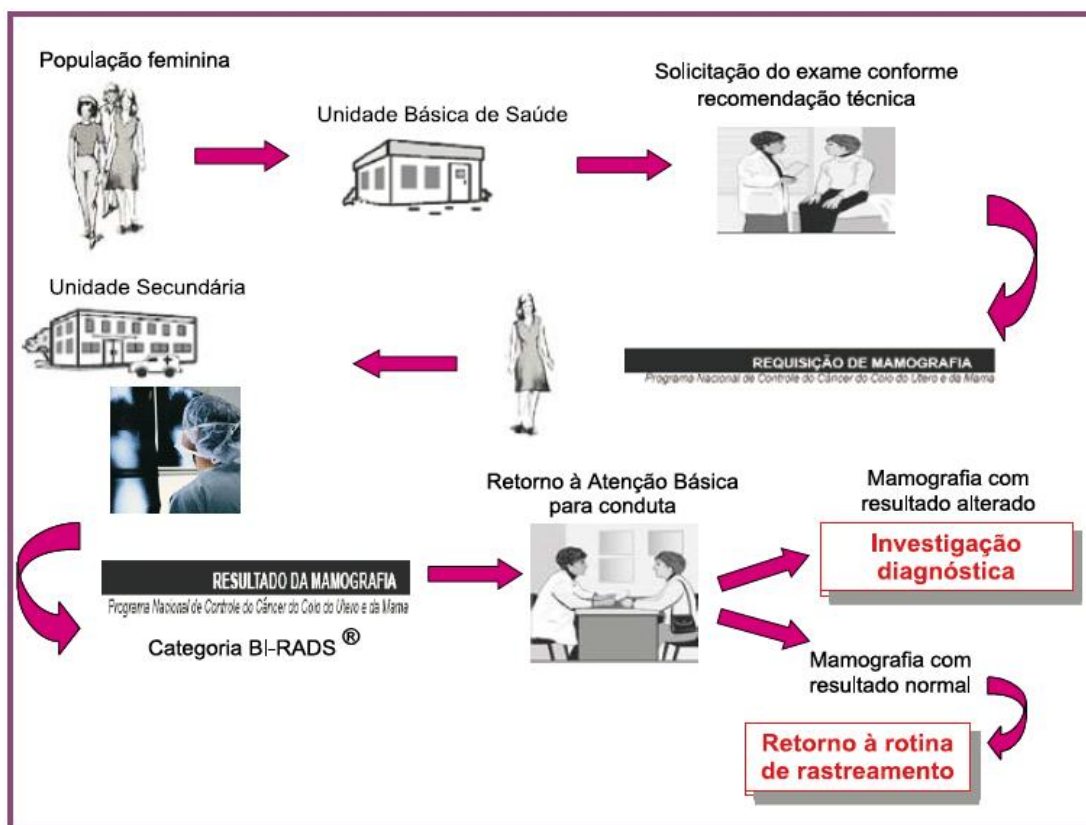
A partir dessa rotina, sendo diagnosticada qualquer alteração, a paciente deve ser encaminhada para o especialista (mastologista) que fará a investigação diagnóstica e dará continuidade ao tratamento (INCA, 2010).

Quadro 6: População alvo e periodicidade dos exames.

População-alvo	Periodicidade dos exames
Mulheres de 40 a 49 anos	Exame clínico das mamas anual (ECM) e, se alterado, mamografia diagnóstica
Mulheres de 50 a 69 anos	ECM e mamografia de rastreamento a cada dois anos
Mulheres de 35 anos ou mais com risco elevado	ECM e mamografia de rastreamento anual

Extraído de: INCA, 2010

Figura 3: Fluxo de informações do rastreamento do SISMAMA.



Extraído de: INCA, 2010

A região do ABC apresenta serviços de referência em oncologia e mastologia nos municípios de Santo André, São Bernardo do Campo e São Caetano do Sul. O tratamento quimioterápico do câncer de mama acontece no Ambulatório de Especialidades da Faculdade de Medicina do ABC, no Hospital Estadual Mario Covas, no Hospital Municipal Universitário de Santo André e no Hospital Anchieta em São Bernardo do Campo. A radioterapia é feita no Instituto de Radioterapia do ABC, no município de Santo André. O tratamento cirúrgico é feito no Hospital Estadual Mário Covas em Santo André e no Hospital de Ensino Anchieta e Hospital Municipal Universitário, ambos em São Bernardo do Campo (FURQUIM e NASCIMENTO, 2009).

Considerando que o Hospital Estadual Mario Covas é o único estabelecimento que fornece atendimento aos munícipes de toda região do Grande ABCD e uma vez que nele se fazem internações para tratamento e retirada de tumor ou biópsia, este local foi eleito para a o teste do questionário.

A coleta de dados nas dependências do hospital foi autorizada pela diretoria técnica em 28 de novembro de 2009 (Anexo III) e ratificada, posteriormente em 2011, pela chefia das enfermarias da clínica médica e da clínica cirúrgica.

As pacientes eleitas estavam internadas nas seguintes enfermarias: hospital dia, clínica médica II e clínicas cirúrgicas I, II, III e IV.

O Serviço Especializado em Engenharia de Segurança e Medicina do Trabalho – SESMT do hospital, chefiado pelo Dr. Ricardo Tenenbojm, auxiliou a pesquisa facilitando o contato com a chefia das enfermarias e disponibilizando local para treinamento dos entrevistadores no início da coleta de dados.

3.4.3. Aplicação do Questionário

O teste do questionário foi feito em 29 casos e 29 controles, no período de 25 de fevereiro 2011 a 21 de maio de 2011. Os casos eram mulheres internadas no Hospital Estadual Mario Covas de Santo André, com diagnóstico ou suspeita de câncer de mama (Classificação Internacional de Doença – CID10 igual a C50 – câncer de mama ou N63 – nódulo de mama não especificado), operadas pela equipe da Mastologia da FMABC. As pacientes com o CID C50 já possuíam a confirmação anatomopatológica de carcinoma de mama. As com CID N63 aguardavam o resultado anatomopatológico da cirurgia para confirmação diagnóstica. Entretanto, os dados mamográficos e a história clínica sugeriam fortemente o diagnóstico de câncer de mama. Os controles eram mulheres internadas no mesmo hospital, no mesmo período, por outros motivos de saúde e sem antecedente de câncer. Os casos e controles foram pareados por idade. O estudo não foi cego quanto ao tipo das pacientes (como caso ou controle), por se tratar de um teste de questionário e não um estudo do tipo caso-controle propriamente dito.

A coleta foi realizada por cinco entrevistadores, três para o módulo geral e ocupacional e duas para o módulo alimentar. Rafael Cordeiro e André Campos, entrevistadores do módulo geral e ocupacional, eram alunos da faculdade de medicina do ABC, em iniciação científica. Marcela Previato e Priscila Barroso, as entrevistadoras do módulo alimentar, eram alunas de nutrição, da Universidade Municipal de São Caetano do Sul – IMES/ USCS.

Os entrevistadores do módulo geral e ocupacional foram treinados quanto: ao conteúdo do questionário; ao dicionário de variáveis; à forma de inserção de dados no questionário eletrônico; à maneira de salvar (gravar) os dados; à forma de abordar as pacientes; ao termo de consentimento livre e esclarecido e; à coleta de dados nos prontuários. As entrevistadoras do módulo alimentar foram treinadas pela doutoranda em nutrição Ágatha Nogueira Previdelli, indicada pela Professora Dra Dirce Maria Lobo Marchioni.

Decidiu-se, em conjunto com o Professor Dr. Ivo Carelli, chefe da Mastologia da FMABC, que os questionários seriam aplicados às sextas-feiras e sábados, porque as cirurgias do departamento são realizadas às quintas-feiras. Sendo que geralmente as altas são dadas aos sábados e domingos. A opção por pacientes hospitalares, ao invés de ambulatoriais, deu-se em função do tamanho do questionário, que necessita de um tempo razoavelmente longo para sua aplicação.

3.4.4 Análise do Questionário

A análise do questionário foi realizada quanto:

- a)** Dificuldades encontradas na sua construção
- b)** Dificuldades quanto à utilização do questionário no formato eletrônico com netbook
- c)** Dificuldades da coleta de dados

- d) Adequação da forma/ estrutura/ disposição do questionário**
- e) Análise dos dados do questionário.**

A análise dos itens “a” a “d” foi qualitativa, baseada nas impressões dos entrevistadores. O item “e” foi analisado quantitativamente, por meio do estudo da frequência das respostas, somente para as questões sociodemográficas, hormonais e reprodutivas, hábitos, antecedentes pessoais e familiares de doença, tabagismo e alcoolismo do questionário geral, questões do questionário ocupacional e perguntas sobre dados da entrevista. Por hora, o módulo nutricional não foi incluído na análise, estando ele sob responsabilidade da Professora Dra Dirce Maria Lobo Marchioni. O módulo alimentar foi incluído na coleta por se tratar de fator de risco suspeito para câncer de mama.

Buscou-se também, através da frequência das respostas da seção de avaliação do questionário, analisar a colaboração das pacientes, o detalhamento das respostas, a qualidade da entrevista, a compreensão das perguntas pelos participantes, a impressão do entrevistador quanto à confiabilidade das respostas e o tempo de aplicação utilizado em cada módulo.

4. RESULTADOS

4.1. ARTIGOS SOBRE CÂNCER DE MAMA E EXPOSIÇÕES OCUPACIONAIS E/ OU AMBIENTAIS A SOLVENTES

Dos 31 artigos selecionados no Medline/ Pubmed com os termos *breast cancer OR breast neoplasm) AND (solvents OR solvent) AND occupational AND exposure* foram excluídos três, restando 27 artigos. Destes, somente 11 apareceram somente na pesquisa ocupacional. 16 foram encontradas tanto na busca ocupacional quanto ambiental.

Dos 34 artigos selecionados no Medline/ Pubmed com os termos *(breast cancer OR breast neoplasm) AND (solvents OR solvent) AND (environment OR environmental) AND exposure* foram excluídos 12 e selecionados 22 artigos. Destes, somente 06 apareceram somente na pesquisa ambiental. 16 foram encontradas tanto na busca ocupacional quanto ambiental.

Comparando-se ambas as seleções foram constatadas repetições que, excluídas, resultaram em um total de 33 artigos, objeto da presente revisão bibliográfica.

Quanto à presença de associação com algum tipo de solvente, 21 (63,64%) concluíram por algum grau de evidência de associação e 12 (36,36%) não encontraram evidências

Quanto ao tipo de estudo, dos 33 artigos, 11 (33,33%) eram caso-controle, 09 (27,27%) coorte, 01 (03,03%) transversal e 12 (36,36%) revisão bibliográfica.

4.1.1. Estudos de Caso-Controle

4.1.1.1. Estudos com Associação entre Câncer de Mama e Solventes

Dos 11 estudos de caso-controle, oito sugerem associação entre câncer de mama e exposições aos solventes (Quadro 8).

VILLENEUVE et al. (2010) realizaram um caso-controle multicêntrico europeu sobre cânceres raros, ocupação e exposição ocupacional a disruptores endócrinos (compostos alquilfenólicos, ftalatos, PCBs e dioxinas). 104 casos com câncer de mama e 190 controles do sexo masculino foram selecionados. Quanto à ocupação, no estudo, trabalhadores da indústria do papel (OR=2,40 IC95% 0,9 a 6,5), mecânicos de motor (OR=2,10 IC95% 1,0 a 4,4), pintores (OR=2,30 IC 95% 1,0 a 5,2), profissionais da saúde (OR=2,3 IC95% 1,1 a 5,1) e profissionais da indústria de móveis e madeira (OR=2,4 IC95% 0,9 a 6,5) tinham risco elevado, embora não significativo, de desenvolver câncer de mama masculina. Mecânicos de motor com mais de 10 anos na função tinham 5,9 vezes mais

chance de desenvolver câncer de mama (IC 95% 2,4 a 14,6). Já os trabalhadores expostos aos compostos alquilfenólicos tinham 3,3 vezes mais risco de desenvolver neoplasia de mama (OR=3,30 IC95% 1,10 a 9,90).

Segundo LABRÈCHE et al. (2010) mulheres com menos de 36 anos e receptores ER+/PR+ possuem 3 vezes mais risco de desenvolver câncer de mama quando expostas a PAH derivados do petróleo, estatisticamente significativo (OR=3.00 IC95% 1.10 a 8.13). Mulheres, com menos de 36 anos de idade, expostas a solventes orgânicos que metabolizam em espécies reativas de Oxigenio, com receptores ER+/PR-, têm o risco de desenvolver câncer de mama 3,31 mais alto (OR=3.31 IC95% 1,07 a 10,20). Já as trabalhadoras expostas a hidrocarbonetos monoaromáticos, com receptores ER+/PR-, possuem elevação significativa do risco de desenvolver neoplasia da mama em 3,24 vezes (OR= 3.24 IC95% 1.23 a 8.53).

ASCHEGRAU et al. (1998), ASCHEGRAU et al. (2003) e VIEIRA et al. (2005), em continuações do mesmo caso controle populacional, sugeriram elevação do risco de câncer de mama quanto maior a latência e maior o tempo de exposição ao tetracloretileno, porém não significante estatisticamente. Em 2005 o estudo estimou para cinco anos de exposição OR=1,2 IC95% 0,9 a 1,6; para 13 anos exposição OR=1,3 IC 95% 0,9 a 2,0 e para 15 anos exposição OR=1,4 IC 95% 0,9 a 2,3.

BAND et al. (2000), em estudo de caso controle, sugeriram para mulheres pós-menopausa, risco significamente elevado de câncer de mama e exposição ao solvente (benzeno) em postos de gasolina (OR = 7,65 IC 95% 1,29 a 45,3). Já para mulheres pré-menopausa, há elevação significativa do risco nas seguintes ocupações ou ramos de atividade: cabeleireiras (exposição a solventes clorados OR = 5,45 IC 95% 1,9 a 16,0); indústria do transporte e transporte de cargas (exposição a diesel e óleos -

OR = 3,46 IC 95% 1,61 a 7,46) ; nas indústrias químicas (OR= 5,24 IC 95% 1,20 a 22,8); trabalhadores da limpeza (OR = 4,05 IC 95% 1,7 a 15,3); indústria de alimentos (OR = 3,45 IC 95% 1,22 a 9,78); processamento de materiais (OR = 4,23 IC 95% 1,55 a 11,6); supervisores (OR = 6,19 IC 95% 2,11 a 18,1); operadores de equipamentos de processamento de dados (OR = 5,36 IC 95% 2,0 a 14,4); indústria têxtil (OR = 4,14 IC 95% 1,04 a 16,4); indústria de alimentos (OR = 4,01 IC 95% 1,77 a 9,13).

O estudo de HANSEN (1999) sugeriu que mulheres jovens empregadas por mais de um ano em indústrias dos ramos têxtil, químico, gráfico, metalúrgico e moveleiro possuem risco elevado de desenvolver câncer de mama relacionado a exposição a solventes (todas indústrias combinadas: OR = 1,3 IC95% 1,1 a 1,4 ; todas indústrias combinadas com latência de 15 anos: OR = 1,4 IC95% 1,2 a 1,7).

CANTOR et al. (1995) em caso-controle com 33.509 casos e 117.794 controles sugeriram elevação significativa do risco de câncer de mama para mulheres negras e brancas expostas a estireno (mulheres negras OR = 1,52 IC95% 1,1 a 1,21); solventes (cloreto de metileno OR = 1,17 IC95% 1,1 a 1,3; tetracloreto de carbono OR = 1,21 IC95% 1,1 a 1,3 e; formaldeído em mulheres negras OR formaldeído = 1,45 IC95% 1,2 a 1,7).

4.1.1.2. Estudos sem Associação entre Câncer de Mama e Solventes

PEPLONSKA et al. (2010) não encontrou associação entre exposição ao benzeno e câncer de mama (OR=1,00 IC95% 0,80 a 1,30). Porém, houve fraca evidência de associação entre duração da exposição aos solventes

orgânicos e mulheres pré-menopausa com tumores ER negativos e PR negativos - ER-/PR- (OR = 1,4 IC95% 1,10 a 1,80).

RAY et al. (2007) em caso-controle aninhado com trabalhadoras da indústria têxtil em Shangai, envolvendo 1709 casos pareados por idade com 3155 controles, não encontrou associação entre câncer de mama e exposição aos solventes (10 a 20 anos exposição - OR = 1,27 IC95% 0,96 a 1,68), tintas (mais de 10 anos de exposição – OR = 1,43 IC95% 0,73 a 2,77) ou benzeno (mais de 10 anos de exposição – OR = 0,80 IC95% 0,23 a 2,83).

COCCO et al. (1998) em estudo de caso-controle com 178 homens mortos em 1986 por câncer de mama e 1041 controles não encontrou elevação do risco com altas exposições aos solventes orgânicos (OR = 0,7 IC95% 0,2 a 2,1) ou PAHs (OR = 1,0 IC95% 0,4 a 2,5).

Quadro 8: Estudos de caso-controle sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Vileneuve et al., 2010, França
Desenho	Caso-Controle multicêntrico europeu sobre cânceres raros
Tipo de População	Casos: Homens, de 35 a 70 anos de idade, moradores de 08 países europeus, com diagnóstico de câncer de mama feito entre 01 de janeiro de 1995 e 30 de junho de 1997. Na Dinamarca, França, Alemanha, Itália e Suécia o estudo foi de base populacional. Na Letônia, Portugal e Espanha foi de base hospitalar. Controles: homens selecionados aleatoriamente durante o mesmo período de seleção dos casos, pareados por idade com os casos (faixa de + ou - 05 anos) e por área de estudo. Os controles foram obtidos através de registros populacionais na Dinamarca, Itália e Suécia; através de listas eleitorais na França e através de registros municipais na Alemanha. Na Letônia e na Espanha os controles foram selecionados aleatoriamente entre os pacientes hospitalares com câncer de colon incidente e em Portugal entre os casos de câncer de colon e de estômago incidentes.
Classif. Doença	Câncer de mama com confirmação histológica por patologista.
Sujeitos	104 casos; 190 Controles
Fontes de inform.	Entrevista pessoal ou via telefone (Dinamarca e Suécia) utilizando um questionário estruturado, inicialmente desenvolvido em inglês, traduzido para a língua de cada país participante, posteriormente retraduzido para o inglês como controle de qualidade. O questionário era aplicado por entrevistador treinado. Para a exposição ocupacional foi utilizado questionário ocupacional específico, para cada trabalho executado durante mais de seis meses consecutivos, e também, quando necessário para melhor caracterizar a exposição, questionário específico para 27 tarefas, como pintura ou soldagem.
Profissões	Trabalhos executados durante mais de seis meses consecutivos foram codificados por pessoas treinadas quanto a ocupação e o tipo de indústria. Utilizada a revisão de 1968 da classificação internacional de ocupações (ISCO) da Organização Internacional do Trabalho - OIT. A indústria foi codificada segundo a classificação estatística de atividade econômica da comunidade européia (NACE) - revisão de 1996.
Variáveis Confusão	Fatores sociodemográficos (idade, educação, país), antecedentes pessoais de doença, fatores relacionados ao estilo de vida, características antropométricas, índice de massa corpórea – IMC, consumo de álcool e tabaco. <i>(continua)</i>

Autor/ Ano/ País	Vileneuve et al., 2010, França (continuação)
Exposição	<p>Informações dos questionários ocupacionais específicos somente dos trabalhadores com funções e de empresas com prováveis exposições a disruptores endócrinos, foram classificadas por higienista ocupacional segundo: planta de produção, tarefas, tipos de equipamentos, produtos químicos utilizados. Baseado no julgamento do higienista e na revisão de literatura, a exposição aos disruptores endócrinos (compostos alquilfenólicos, ftalatos, PCBs e dioxinas) foi codificada com a seguinte escala semi-quantitativa de probabilidade de exposição: 0 - não exposto; 1 - possivelmente exposto; 2 - provavelmente exposto; 3 - definitivamente exposto. A frequência da exposição foi codificada em: 1 - <30% das horas de trabalho; 2 - 30 a 70%; 3 - >70% das horas. A intensidade de exposição foi classificada, baseando-se na experiência do especialista, em relação à concentração no ar da probabilidade de exposição, frequência, intensidade e tempo em anos. A soma das exposições de toda a história ocupacional do trabalhador fornece a exposição cumulativa do trabalhador.</p>
OR ou RR (IC 95%)	<p>Análise segundo Disruptores Endócrinos:</p> <p>3,30 - Comp. Alquilfenólicos (IC 1,10 a 9,90)</p> <p>0,80 – ftalatos (IC 0,20 a 3,70)</p> <p>1,60 - PCBs e dioxinas (IC 0,70 a 3,70)</p> <p>Análise segundo ocupação:</p> <p>2,40 - trabalhadores da Indústria do. Papel (IC 0,9 a 6,5)</p> <p>2,10 - mecânicos de motor (IC 1,0 a 4,4)</p> <p>5,9 mecânicos de motor > 10 anos no emprego (IC 2,4 a 14,6)</p> <p>2,30 – pintores (IC 1,0 a 5,2)</p> <p>Análise segundo tipo de indústria:</p> <p>2,4 - ind. Da madeira (IC 0,9 a 6,5)</p> <p>2,3 – saúde (IC 1,1 a 5,1)</p>

Quadro 8: Estudos de caso-controle sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Labrechè et al., 2010, Canada
Desenho	Caso-Controle
Tipo de População	Casos: Mulheres de 50 a 75 anos, com neoplasia primária de mama, de 1996-97, moradoras de Montreal e área metropolitana, identificadas nos registros de câncer de todos os 18 hospitais da região; Controles: mulheres com cânceres de 32 diferentes locais, durante o mesmo período e nos mesmos hospitais
Classif. Doença	Câncer de mama com confirmação histológica CID 9 (código 174) e informação da morfologia e dos receptores hormonais
Sujeitos	556 Casos; 613 Controles
Fontes de inform.	Entrevistas pessoais ou via telefone durante 1 a 3 meses após diagnóstico, usando questionários estruturados gerais e por trabalho específico.
Variáveis Confusão	Fatores sociodemográficos, história ginecológica e obstétrica, história médica e familiar, uso de contraceptivos ou Terapia de Reposição Hormonal, consumo de álcool ou tabaco, atividade física, dieta, hábitos e local de residência.
Exposição	Informações das entrevistadas foram classificadas por higienistas e químicos. 22 dos 300 agentes estudados foram analisados estatisticamente por apresentarem 5% dos casos e exposição média ou alta.
OR ou RR (IC 95%)	<p>1) PAH derivados do petróleo:</p> <p style="padding-left: 40px;">Receptores ER+/PR+: 1.65 (exposição média ou alta) IC (0.97 a 2.83)</p> <p style="padding-left: 40px;">Receptores ER+/PR+: 3.00 (idade < 36 anos) IC (1.10 a 8.13)</p> <p>2) PAH de diversas origens: 1,75 IC (0,99 a 3,10)</p> <p>3) Solventes orgânicos que metabolizam em espécies reativas de O₂</p> <p style="padding-left: 40px;">Receptores ER+/PR-: 1.73 (exposição média ou alta até o diagnóstico) IC (0.88 a 3.39)</p> <p style="padding-left: 40px;">Receptores ER+/PR-: 3.31 (idade < 36 anos) IC (1,07 a 10,20)</p> <p>4) Hidrocarbonetos monoaromáticos – MAH: ER+/PR-: 3.24 (exposição média) IC (1.23 a 8.53)</p>

Quadro 8: Estudos de caso-controle sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Vieira et al., 2005, EUA.
Desenho	Caso-controle populacional
Tipo de População	mulheres residentes permanentes das cidades de Cape Cod, Massachusetts, em entre 1987 e 1993. Casos obtidos no Registro de câncer de Massachussets; controles obtidos aleatoriamente por meio de detecção telefônica de pessoas com menos de 65 anos; ou centros de serviços médicos para os controles vivos com 65 anos ou mais; ou atestados de óbito para controles mortos a partir de 1987.
Classif. Doença	câncer de mama feminino
Sujeitos	672 casos e 616 controles pareados por idade e estado vital.
Fontes de inform.	entrevista extensa com perguntas sociodemográficas, história de moradia, idade, história familiar de câncer de mama, idade do primeiro parto a termo, uso de contraceptivos. Para casos e controles mortos, foram entrevistados parentes próximos.
Variáveis Confusão	Considerada idade, antecedente pessoal de câncer de mama ou de doença benigna da mama, história familiar de câncer de mama, idade do primeiro parto a termo, uso de contraceptivos, peso e altura, exposição ocupacional, TRH, tabagismo, consumo de álcool, tratamento radioterápico, obesidade, etnia, estado civil, religião, escolaridade, atividade física. No cálculo do PDD foi considerado o consumo individual de água (número de garrafas de água de torneira) e o hábito de banho (duração e frequência).
Exposição	calculada dose de exposição pessoal (PDD) ao percloroetileno que considera a ingestão, inalação durante o banho e absorção dérmica, através de água de torneira contaminada com percloroetileno (= tetracloretileno) que vazou através do revestimento vinílico dos tubos de distribuição de água de 1960 a 1980. Considerada somente exposição previa à data do diagnóstico.
OR ou RR (IC 95%)	5 anos de exposição: OR=1,2 IC (0,9 a 1,6) 13 anos exposição: OR=1,3 IC (0,9 a 2,0) 15 anos exposição: OR=1,4 IC 0,9 a 2,3)

Quadro 8: Estudos de caso-controle sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Aschengrau et al., 2003, EUA
Desenho	Caso-controle populacional
Tipo de População	Casos: mulheres residentes permanentes de Cape Cod, Massachussets, diagnosticadas com câncer de mama entre 1987 e 1993. Controles: mulheres moradoras das mesmas cidades no mesmo período. Casos e controles pareados quanto a idade e estado vital.
Classif. Doença	Câncer de mama
Sujeitos	672 casos; 616 controles
Fontes de inform.	Casos obtidos no Registro de câncer de Massachussets. Controles obtidos de 3 formas: vivos menores que 64 anos selecionados por telefone aleatoriamente; vivos maiores que 65 anos selecionados entre os beneficiários de um administradora de saúde; quando mortos os controles foram obtidos na secretaria de saúde e estatística de Massachussets.
Variáveis Confusão	Idade do diagnóstico de câncer de mama, estado vital, história familiar de câncer de mama, idade do primeiro parto a termo e exposição ocupacional da percloroetileno, historia de doença benigna da mama, anticoncepcional, TRH, tabagismo, consumo de álcool, radioterapia, obesidade, etnia, estado civil, religião, escolaridade, atividade física
Exposição	Exposição ao percloroetileno (= tetracloretileno) por meio da agua contaminada pelos tubos com revestimento de vinil de 1960 a 1980. Foi calculada a dose relativa do percloroetileno que entrou nas casas - RDD (através do algoritmo de Weber-Brown, que considera historia de moradia, fluxo de água e características da tubulação). Utilizado software para mapeamento geográfico da tubulação - GIS. Foram considerados expostos aqueles que moravam ao lado a após a tubulação com revestimento de vinil.
OR ou RR (IC 95%)	Exposições altas com latência de 0 a 15 anos : Acima percentil 75: OR=1,9 IC (1,0 a 3,5) Acima percentil 90: OR=2,8 IC (0,7 a11,0)

Quadro 8: Estudos de caso-controle sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Band et al., 2000, Canadá
Desenho	Caso-controle
Tipo de População	Todas as mulheres cidadãs canadenses, com menos que 75 anos com diagnóstico de câncer de mama entre 01 junho de 1988 a 30 junho de 1989 identificadas no registro de câncer de British columbia e moradoras da mesma cidade. Controles obtidos na relação de votantes do local, sem história de câncer de mama anterior a 30 junho de 1989.
Classif. Doença	Câncer de mama incidente com confirmação histológica
Sujeitos	1018 Casos (318 pré-menopausa e 700 pós-menopausa) pareados por idade (grupos de 5 anos) com 1020 controles. Análise realizada para 995 casos (297 pré-menopausa e 690 pós-menopausa) e 1020 controles (332 pré-menopausa e 675 pós-menopausa)
Fontes de inform.	Dados sobre os casos e controles obtidos através de questionário auto aplicado enviado por correio após obtenção de autorização do médico responsável da paciente. Telefonado para obter dados incompletos. Dados sobre câncer: obtidos no registro de câncer de British Columbia. Dados sobre ramo de atividade e ocupação: codificados segundo Classificação ocupacional canadense e classificação canadense de indústrias.
Variáveis Confusão	Etnia, estado civil, escolaridade, tabagismo, consumo de álcool, peso e altura atual e aos 20 anos, idade da menarca, paridade, idade do primeiro parto, antecedentes de biópsias prévias, história familiar de câncer de mama, amamentação, uso de anticoncepcionais e TRH.
Exposição	Não há avaliação das exposições. Elas são presumidas pelas ocupações e ramos de atividade dos trabalhos.
OR ou RR (IC 95%)	<p>Pré-menopausa:</p> <p>cabeleireiras: OR = 5,45 (hidrocarbonetos clorados) IC (1,9 a 16,0)</p> <p>limpeza: OR = 4,05 IC (1,7 a 15,3)</p> <p>indústria de alimentos: OR = 3,45 IC (1,22 a 9,78)</p> <p>processamento de materiais: OR = 4,23 IC (1,55 a 11,6)</p> <p>supervisores: OR = 6,19 IC (2,11 a 18,1)</p> <p>operadores de equip. de proces dados: OR = 5,36 IC (2,0 a 14,4)</p> <p>ind. Textil: OR = 4,14 IC (1,04 a 16,4)</p> <p>ind. Alimentos: OR = 4,01 IC (1,77 a 9,13)</p> <p>ind.quimica: OR= 5,24 IC (1,20 a 22,8)</p> <p>transportes: OR = 3,46 IC (1,61 a 7,46)</p> <p>Pós-menopausa:</p> <p>postos de gasolina: OR = 7,65 (benzeno) IC (1,29 a 45,3)</p>

Quadro 8: Estudos de caso-controle sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Hansen, 1999, Dinamarca.
Desenho	Caso-controle
Tipo de População	Casos: mulheres jovens dinamarquesas, com 20 a 55 anos, nascidas entre 1934 a 1969, empregadas nos 5 maiores grupos industriais com uso extensivo de solventes (metalúrgicas, moveleiras, gráficas, indústrias químicas, têxteis) de 1970 a 1989. Controles: identificados aleatoriamente, no registro central populacional dinamarquês. Tinham que ser vivos e sem câncer, empregados antes da data do diagnóstico do caso com quem foram pareados.
Classif. Doença	câncer de mama segundo CID7, diagnosticado entre 1970 a 1989.
Sujeitos	7.802 casos pareados por sexo e idade com os casos. (743 expostas a mais de 1 ano)
Fontes de inform.	Dados sobre ocupação, emprego e exposição obtidos no fundo de pensão compulsório nacional. Dados socioeconômicos e reprodutivos obtidos do registro central individual. Dados sobre os cânceres obtidos no registro de câncer nacional dinamarquês de 1970 a 1989. Informação sobre as indústrias com uso extensivo de solventes orgânicos obtidas na pesquisa nacional de 1985 com 1000 indústrias selecionadas aleatoriamente.
Variáveis Confusão	paridade, idade do primeiro parto a termo, classe socioeconômica
Exposição	Baseada na duração do trabalho e informação do fundo de pensão sobre ramo de atividade segundo classificação internacional de atividades. Considerados expostos a solventes os trabalhadores empregados há pelo menos 1 ano nas indústrias selecionadas em função não administrativa
OR ou RR (IC 95%)	todas indústrias combinadas: OR = 1,3 IC (1,1 a 1,4) todas indústrias combinadas com latência de 15 anos: OR = 1,4 IC (1,2 a 1,7)

Quadro 8: Estudos de caso-controle sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Aschengrau et al., 1998, EUA.
Desenho	caso-controle populacional
Tipo de População	Casos: mulheres residentes permanentes de Cape Cod, Massachussets, diagnosticadas com câncer de mama entre 1983 e 1986. Controles: mulheres moradoras das mesmas cidades no mesmo período. Casos e controles pareados quanto a idade e estado vital.
Classif. Doença	câncer de mama incidente
Sujeitos	258 casos e 686 controles entrevistados com questionário estruturado
Fontes de inform.	Casos obtidos no Registro de cancer de Massachussets. Controles obtidos de 3 formas: vivos menores que 64 anos selecionados por telefone aleatoriamente; vivos maiores que 65 anos selecionados entre os beneficiários de um administradora de saúde; quando mortos os controles foram obtidos na secretaria de saúde e estatística Massachussets.
Variáveis Confusão	idade do diagnóstico de câncer de mama, estado vital, história familiar de câncer de mama, idade do primeiro parto a termo e exposição ocupacional a percloroetileno, benzeno e outros solventes, história de doença benigna da mama, anticoncepcional, TRH, tabagismo, consumo de álcool, radioterapia, obesidade, etnia, estado civil, religião, escolaridade, atividade física
Exposição	ingestão de água contaminada por percloroetileno através do revestimento vinílico da tubulação da cidade. Foi calculada a dose relativa do percloroetileno que entrou nas casas - RDD (através do algoritmo de Weber-Brown, que considera história de moradia, fluxo de água e caracts da tubulação). Foram considerados expostos aqueles que moravam na área exposta segundo esquema de área elaborado
OR ou RR (IC 95%)	Exposições altas com latencia de 9 anos : Acima percentil 75: OR=2,3 IC (0,6 a 8,8) Acima percentil 90: OR=7,6 IC (0,9 a 161,3)

Quadro 8: Estudos de caso-controle sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Cantor et al., 1995, EUA.
Desenho	Caso-controle
Tipo de População	óbitos de 24 Estados dos EUA, no período de 1984 a 1989, codificados por ocupação e indústria. Casos: mulheres brancas e negras com certificado de óbito contendo câncer de mama como causa principal. Controles: mulheres com certificado de óbito com outras causas de morte que não câncer de mama, pareados com casos por idade, gênero e etnia.
Classif. Doença	Câncer de mama segundo CID9, código 174. Um total de 59.515 mulheres morreram por câncer de mama.
Sujeitos	33.509 casos e 117.794 controles (1 caso: 4 controles). Excluídas as donas de casa, restando 29.397 casos brancas, 102.955 controles brancas, 4.112 casos negras e 14.839 controles negras
Fontes de inform.	registros de mortalidade de 24 Estados
Profissões	ocupação e ramo de atividade codificados por pessoas treinadas usando censo americano de 1980.
Variáveis Confusão	etnia, idade do óbito, classe socioeconômica
Exposição	Estimada por uma matriz de exposição ocupacional para 31 agentes, classificando as exposições segundo a sua probabilidade e o seu nível. Classificação feita por higienista ocupacional, embasado em dados da literatura e duas bases de dados: matriz de exposição ocupacional da NIOSH e no sistema integrado de gerenciamento de informação em saúde e segurança ocupacional.
OR ou RR (IC 95%)	OR estireno = 1,52 (negras) IC (1,1 a 1,21) OR cloreto de metileno = 1,17 IC (1,1 a 1,3) OR tetracloro de carbono = 1,21 IC (1,1 a 1,3) OR formaldeído = 1,45 (negras) IC (1,2 a 1,7)

Quadro 8: Estudos de caso-controle sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Peplonska, 2010, Polônia
Desenho	Caso-controle de base populacional, cego quanto ao estado de caso ou controle.
Tipo de População	Casos: mulheres, de 20 a 74 anos, residentes em Warsaw e Lodz, Polônia, recém diagnosticadas com câncer de mama, no período de Janeiro de 2000 a Janeiro de 2003. Os casos foram obtidos nos registros regionais de base populacional de câncer polônês. Controles: pareados com os casos por cidade de residência e idade, em grupos de 5 anos, obtidos no sistema eletrônico de evidência populacional polônês.
Classif. Doença	Carcinoma de mama incidente, do tipo in situ ou invasivo, por meio de citologia ou histologia. Feita análise imuno-histoquímica dos receptores (Recep. Estrógeno e de Progesterona) e análise AQUA. Quanto ao tipo histológico 52% eram CA ductal; 14% CA lobular; 23% outros tipos.
Sujeitos	2383 casos; 2502 controles
Fontes de inform.	Questionário estruturado aplicado pessoalmente por entrevistadores treinados.
Profissões	Profissões com mais de seis meses de duração
Variáveis Confusão	cidade, idade, escolaridade, idade da menarca, idade da menopausa, idade da primeira gestação à termo, paridade, amamentação, IMC, câncer de mama em parentes de primeiro grau, mamografia previa de rastreamento, consumo de álcool, obtendo a exposição cumulativa.
Exposição	higienistas avaliaram as histórias ocupacionais e classificaram a exposição quanto: intensidade, frequência, probabilidade e confiança.
OR ou RR (IC 95%)	<p>1) solventes orgânicos: ER-/PR-: 1,4 IC (1,10 a 1,80)</p> <p>2) benzeno: 1,00 IC (0,80 a 1,30)</p> <p>Quanto ao tipo histológico: carcinoma ductal: 1,18 IC (0,98 a 1,40)</p> <p>Quanto ao tamanho do tumor: tumores grandes: 1,88 IC (1,1 a 3,4)</p> <p>Quanto ao estado menopausal: 1,21 IC (0,90 a 1,60)</p>

Quadro 8: Estudos de caso-controle sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Ray et al., 2007, China
Desenho	Caso-controle aninhado
Tipo de População	267.400 mulheres trabalhadoras de 526 indústrias têxteis de Shangai, no período de 1989 a 1991, selecionadas para estudo randomizado de auto exame das mamas e acompanhadas até 31 de janeiro de 2000. Eram mulheres ativas ou aposentadas, residentes em Shangai e nascidas entre 01 de janeiro 1925 a 31 dezembro 1958.
Classif. Doença	Câncer de mama incidente (CID9 - código 174) diagnosticado entre 1989 e 1998, obtidos no registro de câncer de Shangai.
Sujeitos	1709 casos pareados por idade com 3155 controles
Fontes de inform.	Entrevistas pessoais com questionário e análise dos registros das fábricas a respeito de cada trabalhadora por pesquisador de campo treinado experiente. Na ausência desses registros foram entrevistados colegas, supervisores ou trabalhadores.
Profissões	Trabalhadoras da indústria têxtil
Variáveis Confusão	Dados sociodemográficos, hábitos, tabagismo, consumo de álcool, história reprodutiva (menarca, paridade, idade do primeiro parto a termo, amamentação, uso de contraceptivos, antecedentes de nódulos mamários, menopausa, mãe ou irmã com câncer de mama)
Exposição	Exposição cumulativa obtida combinando dados da matriz ocupacional e informações do questionário. A matriz ocupacional foi desenvolvida por time de higienistas ocupacionais (setor X processo de trabalho X tarefa). Agentes: algodão, lã, seda, poeiras de fibras sintéticas, endotoxina, solventes, metais, corantes, tintas, lubrificantes, alvejantes, ácidos, bases, cáusticos, resinas, monômeros, formaldeído, sílica, EMF, revestimentos. Classificação em exposto e não exposto, mas não por intensidade de exposição
OR ou RR (IC 95%)	Solventes - 10 a 20 anos exposição - OR 1,27 IC (0,96 a 1,68) Benzeno - mais de 10 anos de exposição - OR 0,80 IC (0,23 a 2,83) Tintas - mais de 10 anos de exposição - OR 1,43 IC (0,73 a 2,77)

Quadro 8: Estudos de caso-controle sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Cocco et al., 1998, EUA.
Desenho	Caso-controle
Tipo de População	Casos: homens entre 25 e 74 anos mortos em 1986 por câncer de mama. Controles: homens mortos por outras causas que não câncer, pareados aos casos por idade, etnia (brancos e negros) e região de óbito.
Classif. Doença	Câncer de mama em homens
Sujeitos	178 casos e 1041 controles (1 caso: 4 controles)
Fontes de inform.	Questionários enviados aos parentes de mortos no ano de 1986. Óbitos conseguidos nos certificados de óbito enviados ao centro nacional de estatística da saúde. Considerado o trabalho de maior duração informado no questionário.
Variáveis Confusão	renda, escolaridade, classe socioeconômica, idade, estado civil, IMC, dieta, consumo de álcool, tabagismo.
Exposição	Exposição a PAHs e solventes orgânicos, dentre outros, foi avaliada por higienista industrial e médico do trabalho por meio de matriz de exposição ocupacional. O censo de 1980 forneceu as ocupações e códigos industriais dos EUA. A matriz classificou a exposição segundo nível de intensidade e probabilidade de exposição.
OR ou RR (IC 95%)	Para alta exposição: PAH: OR =1,0 IC (0,4 a 2,5) solventes orgânicos: OR = 0,7 IC (0,2 a 2,1)

4.1.2. Estudos de Coorte

4.1.2.1. Estudos com Associação entre Câncer de Mama e Solventes

Dos 09 estudos de coorte, 05 sugeriram associação entre câncer de mama e solventes (Quadro 9).

CONSTANTINI et al. (2009) sugeriram evidência moderada de risco de câncer de mama e exposição ocupacional ao benzeno, presente na cola utilizada na fábrica de sapatos, em uma coorte de 797 mulheres com história ocupacional disponível. O valor da Razão de Mortalidades Padronizada - SMR (*Standardized Mortality Ratio*) de toda coorte foi de 103,90 IC95% 62,60 a 172,30. O SMR da subcoorte das mulheres com história ocupacional foi de 108,20 IC95% 61,50 a 190,50 e o valor da Razão de Incidências Padronizada – SIR (*Standardized Incidence Ratio*) da subcoorte foi 119,80 IC95% 80,30 a 178,70. O SMR da subcoorte exposta a mais que 40 ppm²¹ benzeno/ ano e mais que 30 anos de latência foi de 166,00 IC95% 62,30 a 442,20. O SIR da subcoorte com mais que 40 ppm/ano e menos que 30 anos de latência foi de 211,90 IC95% 29,90 a 1504,10.

SUNG et al. (2007) descreveram uma coorte retrospectiva com 8461 trabalhadoras da indústria de eletrônicos expostas a tricloetileno, principalmente antes de 1974. Para duração emprego maior ou igual a 10 anos a SIR foi de 1,68 IC95% 1,11 a 2,42. Para admissões antes de 1974, a SIR foi de 1,38 IC95% 1,11 a 1,70. Admissões anteriores a 1974 e com mais de 10 anos de emprego obtiveram uma SIR de 1,62 IC95% 1,02 a 2,42.

²¹ PPM = partes por milhão

CHANG et al. (2003a) em uma coorte retrospectiva com 52.835 trabalhadores, calcularam a Razão de Morbidade Proporcional por Câncer – PCMR para estimar o risco de câncer entre os trabalhadores expostos a solventes orgânicos clorados e dois grupos de trabalhadores não expostos, um têxtil e outro eletrônico. Após o ajuste por idade, somente o câncer de mama mostrou-se elevado entre as trabalhadoras expostas quando comparadas com as dos dois outros grupos (PCMR CA mama exposto/têxtil = 1,2 IC95% 1,0 a 1,4 e PCMR CA mama exposto/têxtil ajustado para emprego maior 3 meses = 1,50 IC95% 1,18 a 1,8). Não houve efeito dose resposta entre o câncer e o tempo de exposição no trabalho em anos (se exposição < 1 ano: PCMR = 2,9; se exposição 1 a 5 anos: PCMR = 3,9; se exposição > 5 anos: PCMR = 1,3).

WEIDERPASS et col. (1999), em um estudo de coorte com 892.591 mulheres e utilizando uma matriz ocupacional finlandesa – FINJEM sugeriram pequena elevação, porém significativa, do risco de câncer de mama em mulheres pós menopausa expostas a solventes orgânicos do tipo hidrocarbonetos aromáticos, mesmo em baixas exposições (baixa exposição: SIR = 1,12 IC95% 1,06 a 1,17; alta exposição: SIR = 1,2 e $p < 0,001$). Baixas exposições a solventes orgânicos clorados também elevaram pouco o risco de câncer de mama em mulheres pós menopausa (SIR = 1,18 IC95% 1,10 a 1,26).

PETRALIA et al. (1999) em estudo de coorte com cálculo da Razão de Incidência Padronizada – SIR sugeriram a elevação do risco para câncer de mama em trabalhadoras expostas a solventes orgânicos (SIR para elevada probabilidade de exposição = 1,4 IC95% 1,1 a 1,8) e benzeno (SIR para nível médio de exposição = 1,3 com IC95% 1,0 a 1,7). A exposição foi obtida através de matriz de exposição ocupacional. Segundo a ocupação, as trabalhadoras da indústria da borracha tiveram um SIR de 1,8 IC95% 1,4 a 2,3 para câncer de mama.

4.1.2.2. Estudos sem Associação entre Câncer de Mama e Solventes

CHANG et al. (2005) em coorte retrospectiva com 70.735 mulheres, sugeriram que não existe associação entre câncer de mama e exposição a tetracloretileno ou percloroetileno (SIR ajustado para o mínimo de 3 meses trabalho = 1,09 IC95% 0,90 a 1,31). Apesar de ser elevado o risco quando considerada toda a coorte, o resultado não se manteve quando ajustado para idade e período mínimo de exposição de três meses.

CHANG et al. (2003b) em estudo de coorte retrospectiva, calcularam a Razão de Mortalidade Padronizada – SMR para trabalhadores de uma indústria de eletrônicos expostos a solventes clorados. O SMR para 70.735 mulheres com câncer de mama não apresentou elevação significativa (SMR = 1,14 IC95% 0,85 a 1,51) com a exposição e nem efeito dose-resposta em relação ao tempo de trabalho.

WENNBORG et al. (2001) em estudo de coorte com trabalhadores de laboratório biomédico na Suécia não encontraram elevação significativa da Razão de Incidência Padronizada – SIR para câncer de mama entre as mulheres expostas a benzeno, solventes ou substâncias pertencentes aos Grupos 1, 2.A e 2.B da IARC. Ressaltaram o discreto aumento do risco de câncer de mama para trabalhadoras que usam técnicas de DNA, porém não significativo. Na análise dos resultados negativos devem-se analisar as limitações: número relativamente pequeno de trabalhadores expostos, coorte formada por pessoas jovens, curto período de acompanhamento, muitos trabalhadores com pouco tempo na empresa.

BLAIR et al. (1998) em coorte com trabalhadores de manutenção de aeronaves não encontraram elevação na Razão de Mortalidade Padronizada

- SMR por câncer de mama para os expostos a tricloretileno, mas sim na mortalidade por câncer de mama em mulheres expostas para qualquer outro solvente, porém não significativa. As trabalhadoras expostas ao tricloretileno têm 1,8 vezes mais risco, não significante, de desenvolver câncer de mama. O estudo não encontrou gradiente de dose-resposta.

4.1.3. Estudo Transversal

A descrição do estudo transversal realizado por QUACH et al. (2008) encontra-se no Quadro 10. Foi realizado com trabalhadoras de salões de beleza e estimou a prevalência de queixas de saúde relacionadas à exposição aos solventes presentes em removedores, esmaltes e colas.

Quadro 9: Estudos de coorte sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Constantini et al., 2009, Italia.
Desenho	Coorte
Tipo de População	Todas as mulheres que trabalharam numa fábrica de sapatos em Florença de 01 Janeiro de 1950 a 31 Dezembro de 1963. A coorte foi seguida de 01 de janeiro de 1950 a 31 de dezembro de 2003 para mortalidade (SMR) e de 01 de janeiro de 1985 a 31 de dezembro de 2000 para incidência (SIR).
Classif. Doença	
Sujeitos	Coorte de 1002 mulheres; subcoorte de 797 mulheres com exposição ocupacional disponível, para cálculo do SMR; subcoorte de 679 mulheres com exposição ocupacional disponível, para o cálculo do SIR.
Fontes de inform.	A causa da morte foi obtida no Registro Regional de Mortalidade da Toscana. A incidência de câncer foi obtida no Registro de Câncer da Toscana.
Variáveis Confusão	Não foram avaliadas: idade do primeiro parto a termo, paridade, estado socioeconômico, dieta, estilo de vida, tabagismo
Exposição	Exposição cumulativa no tempo ao benzeno (ppm/ano) para 797 mulheres. A intensidade de exposição em ppm foi calculada com uma matriz de exposição ocupacional. O título da ocupação e a duração foram obtidos pela historia ocupacional.
OR ou RR (IC 95%)	103,90 (SMR de toda coorte) IC (62,60 a 172,30) 108,20 (SMR subcoorte) IC (61,50 a 190,50) 166,00 (SMR subcoorte com >40 ppm/ano benzeno e ≥ 30 anos de latencia) IC (62,30 a 442,20) 119,80 (SIR da subcoorte) IC (80,30 a 178,70) 211,90 (SIR da subcoorte com >40 ppm/ano e < 30 anos de latencia) IC (29,90 a 1504,10)

Quadro 9: Estudos de coorte sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Sung et al., 2007, Taiwan
Desenho	Coorte retrospectiva
Tipo de População	Trabalhadoras de uma antiga fábrica de eletrônicos em Taiwan no período de 1973 a 1992. Calculado o SIR (razão de incidência padronizada) para diferentes tipos de câncer e comparados à população geral.
Classif. Doença	Cânceres recém diagnosticados, classificados segundo a Classificação internacional de doenças para oncologia. Foram 286 cânceres de mama diagnosticados entre 1979 a 2001.
Sujeitos	Coorte de 63.982 trabalhadoras; subcoorte de 8461 mulheres admitidas antes de 1974 (período de maior exposição, por ser anterior à normatização dos solventes de 1974) e subcoorte de 55 521 admitidas após 1974.
Fontes de inform.	Dados vitais e sobre os trabalhos obtidos no banco de dados da seguradora do trabalho (Bureau of Labor Insurance). Dados vitais por geografia obtidos no ministério do interior. Dados sobre os cânceres obtidos no Registro nacional de câncer de Taiwan de 01/01/79 a 31/12/2001. Os dados sobre o exposições no trabalho foram fornecidos pelo Instituto de Segurança e Saúde Ocupacional no período de 21 maio 1973 a 31 dezembro 1997. A partir de 1960, todos os taiwaneses entre 15 e 60 anos precisam se cadastrar no BLI.
Variáveis Confusão	Considerados: idade, duração do emprego, data da admissão. Dados não foram controlados quanto: escolaridade, radiação ionizante, tabagismo, consumo de álcool, menopausa tardia, paridade, idade da primeira gesta a termo e história familiar de câncer de mama.
Exposição	Exposição ao tricloretileno e misturas de solventes, baseado em relatórios do governo que apontam que esta fábrica tinha problemas de ventilação e baseado na normatização do governo que restringiu o uso de solventes nas fábricas a partir de 1974. Não havia resultados de monitoramento disponíveis. Relatórios apontam o uso de tricloretileno antes de 1974, mas não após.
OR ou RR (IC 95%)	<p>duração emprego \geq 10 anos: SIR= 1,68 IC (1,11 a 2,42)</p> <p>admissão < 1974: SIR=1,38 IC (1,11 a 1,70)</p> <p>admissão < 1974 e \geq 10 anos empr.: SIR=1,62 IC (1,02 a 2,42)</p> <p>admissão > 1974: SIR=0,99 IC (0,85 a 1,14)</p> <p>admissão >1974 e \geq 10anos empr.: SIR=2,03 IC (0,65 a 4,74)</p>

Quadro 9: Estudos de coorte sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Chang et al., 2003a, Taiwan.
Desenho	Coorte retrospectivo
Tipo de População	Grupo exposto: trabalhadores expostos a solventes clorados em uma fábrica de eletrônicos. 02 Grupos de trabalhadores não expostos, um formado por trabalhadores de indústrias têxteis e outro formado por trabalhadores de outras indústrias eletrônicas. Todas as indústrias pertenciam à mesma região. Os dados de todos os grupos foram obtidos na Seguradora do trabalho - BLI de 01 janeiro de 1978 a 31 dezembro de 1997.
Classif. Doença	Cânceres incidentes e óbitos nos grupos expostos e não expostos
Sujeitos	Grupo exposto: 52.835 trabalhadores ainda empregados após 1978 (810 casos de câncer); Grupo de comparação têxtil: 25.596 trabalhadores (380 cânceres); Grupo de comparação eletrônico: 17.960 trabalhadores (152 cânceres)
Fontes de inform.	A seguradora BLI forneceu as histórias de trabalho de 1978 a 1997. Os dados dos casos de câncer dos grupos expostos e não expostos foram obtidos no Registro nacional de câncer de 01 janeiro de 1979 a 31 dezembro de 1997, no registro nacional de mortalidade de 1985 a 1997, no registro nacional de hospitalizações de 1995 a 1997 e no banco de dados das hospitalizações do trabalho de 1985 a 1994.
Exposição	Todos os trabalhadores estavam potencialmente expostos a vapores de solventes orgânicos clorados.
OR ou RR (IC 95%)	<p>Para todos:</p> <p style="padding-left: 40px;">Se exposição < 1 ano: PCMR = 2,9</p> <p style="padding-left: 40px;">Se exposição 1 a 5 anos: PCMR = 3,9</p> <p style="padding-left: 40px;">Se exposição > 5 anos: PCMR = 1,3</p> <p>Para trabalhadoras:</p> <p style="padding-left: 40px;">PCMR CA mama exposto/têxtil = 1,2 IC (1,0 a 1,4)</p> <p style="padding-left: 40px;">PCMR CA mama exposto/têxtil ajuste para emprego maior 3 meses = 1,50 IC (1,18 a 1,88)</p> <p style="padding-left: 40px;">PCMR CA mama exposto/eletrônico. e emprego maior 3 meses = 1,88 IC (1,48 a 2,36)</p> <p style="padding-left: 40px;">PCMR CA mama exposto/têxtil e emprego maior 3 meses e latência menor 10 anos = 1,57 IC (1,21 a 1,99)</p> <p style="padding-left: 40px;">PCMR CA mama exposto/eletrônico. e emprego maior 3 meses e latência menor 10 anos = 1,33 IC (1,03 a 1,70)</p>

Quadro 9: Estudos de coorte sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Weiderpass et al., 1999, Suécia.
Desenho	Coorte
Tipo de População	mulheres finlandesas com câncer de mama incidente entre 01 janeiro 1971 até a morte ou até 31 dezembro de 1995.
Classif. Doença	Câncer de mama incidente
Sujeitos	Coorte de 892.591 mulheres. 23.638 casos de câncer de mama.
Fontes de inform.	Censo de 1970. Dados sobre o câncer obtidos no registro de câncer finlandês.
Profissões	324 ocupações
Variáveis Confusão	idade, classe social, média de filhos, média da idade do primeiro parto a termo, taxa de rotatividade.
Exposição	Obtida através de uma matriz de exposição ocupacional nacional para 324 títulos de ocupação - FINJEM. A matriz cruzava a ocupação com 74 fatores de risco químicos (31 produtos), físicos, biológicos, ergonômicos e psicossociais. Esta estimativa se baseou no julgamento de higienistas industriais, avaliações quantitativas quando disponíveis e avaliações ergonômicas no período de 1960 a 1984.
OR ou RR (IC 95%)	Mulheres pós menopausa: exposição a solventes orgânicos: Baixa exposição: hidrocarbonetos aromáticos: SIR = 1,12 IC (1,06 a 1,17) solventes clorados: SIR = 1,18 IC (1,10 a 1,26) Alta exposição: hidrocarbonetos aromáticos: SIR = 1,2 e p<0,001

Quadro 9: Estudos de coorte sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Petralia et al., 1998, China.
Desenho	Coorte
Tipo de População	mulheres com 30 anos ou mais, diagnosticadas com câncer de mama de 1980 a 1984 na cidade de Shangai.
Classif. Doença	câncer de mama incidente
Sujeitos	Casos de câncer comparados com o esperado número de cânceres segundo taxa de incidência de Shangai e número de mulheres em cada ocupação segundo censo de 1982.
Fontes de inform.	Dados obtidos no registro cancer de Shangai e do terceiro censo nacional chinês. Ocupação obtida com a pessoa ou com parentes e corresponde àquela do momento do diagnóstico.
Variáveis Confusão	-
Exposição	utilizada matriz de exposição ocupacional, elaborada por higienista industrial, para avaliar a exposição solventes orgânicos e benzeno, dentre outros. Cada exposição foi classificada quanto probabilidade (nenhuma, baixa, média e alta) e nível (nenhum, baixo, médio e alto)
OR ou RR (IC 95%)	<p>Solventes orgânicos: SIR para elevada probabilidade de exposição = 1,4 IC (1,1 a 1,8)</p> <p>Benzeno:</p> <p style="padding-left: 40px;">SIR para exposição total = 1,1 IC (1,0 a 1,4)</p> <p style="padding-left: 40px;">SIR para nível médio de exposição = 1,3 IC (1,0 a 1,7)</p> <p>Avaliação segundo ocupação: trab da ind da borracha: SIR = 1,8 IC (1,4 a 2,3)</p>

Quadro 9: Estudos de coorte sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Chang et al., 2005, Taiwan.
Desenho	Coorte retrospectiva
Tipo de População	Trabalhadores expostos a solventes clorados em fábrica de eletrônicos obtidos na Seguradora do trabalho - BLI de 1978 a 31 dezembro de 1997. Cálculo das pessoas-ano iniciado no ano de entrada da coorte ou 01 janeiro de 1979 (o que aconteceu depois) e finalizado em 31 dezembro de 1997, quando vivo sem doença ou com a data do óbito ou da data do diagnóstico do câncer alvo. O cálculo foi estratificado segundo gênero, idade, duração do trabalho e ano.
Classif. Doença	Vários tipos de cânceres, codificados segundo CID oncológico
Sujeitos	Coorte de 86.868 trabalhadores (70.735 mulheres e 16.133 homens)
Fontes de inform.	Registros das trabalhadoras expostas obtidos na Seguradora do Trabalho - BLI e o estado vital dos casos obtidos no Registro nacional de câncer de 01 janeiro de 1979 a 31 dezembro de 1997.
Profissões	Trabalhadores de fábrica de eletrônicos
Exposição	Exposição a tetracloretileno e percloroetileno deduzida a partir de registros do Departamento do Trabalho, da Secretaria de comercio internacional e de por meio de higienistas. Todos os trabalhadores estavam potencialmente expostos a vapores de solventes orgânicos clorados.
OR ou RR (IC 95%)	SIR para câncer de mama em mulheres = 1,19 IC (1,03 a 1,36) SIR p/ CA mama ajustado p/ 40 anos idade= 1,34 IC (1,00 a 1,77) SIR ajustado minimo 3 meses trabalho = 1,09 IC (0,90 a 1,31) SIR ajustado latência minima de 5 anos = 1,13 (0,98 a 1,30)

Quadro 9: Estudos de coorte sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Chang et al., 2003b, Taiwan
Desenho	Coorte retrospectiva
Tipo de População	Trabalhadores de uma fábrica de eletrônicos em Taiwan acompanhados de 01 janeiro de 1985 a 31 dezembro de 1997.
Classif. Doença	óbitos por cânceres (316 óbitos por câncer/ total de 1357 óbitos)
Sujeitos	coorte de 86.868 trabalhadores expostos (16.133 homens e 70.735 mulheres)
Fontes de inform.	Dados dos expostos obtidos na Seguradora do Trabalho - BLI referente a 1978 a 31 dezembro de 1997. Dados vitais e de mortalidade obtidos no banco de dados de mortalidade nacional
Variáveis Confusão	-
Exposição	solventes clorados (percloroetileno e tetracloretileno)
OR ou RR (IC 95%)	óbitos em mulheres por todas as causas: SMR = 1,13 IC (1,05 a 1,20) óbitos em mulheres por câncer: SMR= 1,00 IC (0,88 a 1,24) óbitos em mulheres por câncer de mama: SMR= 1,14 IC (0,85 a 1,51)

Quadro 9: Estudos de coorte sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Wennborg et al., 2001, Suécia.
Desenho	Coorte
Tipo de População	Expostos: trabalhadores de laboratório de pesquisa biomédica na Suécia; Não expostos: trabalhadores de outros departamentos. Acompanhamento iniciado em 1970 ou na admissão, se posterior. O término foi em 31 dezembro de 1994.
Classif. Doença	cânceres incidentes, de acordo com CID 7 (total de 178 casos de câncer: 122 no laboratório e 56 no grupo não exposto)
Sujeitos	3.277 expostos (1.476 homens e 1.801 mulheres) e 2.011 não expostos (1290 homens e 721 mulheres); 349 trabalhadores utilizando técnicas de DNA. Cânceres esperados: calculados segundo taxa nacional de incidência de câncer de 1970 a 1994
Fontes de inform.	Dados sobre cânceres: obtido no registro nacional de câncer através do número de identificação de cada cidadão suéco, durante o período de 01 janeiro de 1970 a 31 dezembro de 1994. Dados sobre exposição: 1) Questionário detalhado sobre exposições biológicas, físicas e 74 produtos químicos mais utilizados em laboratórios referentes às exposições ocorridas nos períodos de 1979 a 1989, a coleta foi dividida em subperíodos de 5 anos; 2) visitas aos locais de trabalho.
Profissões	Trabalhadores de laboratórios de pesquisa biomédica
Variáveis Confusão	-
Exposição	74 produtos químicos mais utilizados em laboratórios, dentre eles: solventes orgânicos, formaldeído, benzeno. Classificada exposição segundo substâncias dos Grupos 1, 2A e 2B da IARC. Exposição somente qualitativa, não havia registros de avaliações quantitativas.
OR ou RR (IC 95%)	uso de técnicas de DNA: SIR para CA mama = 1,75 IC (0,57 a 4,07) uso de solventes: SIR para CA mama = 1,13 IC (0,66 a 1,81) uso de formaldeído: SIR para CA mama = 0,89 IC (0,38 a 1,75) Substs G1 IARC e CA mama: SIR = 0,70 IC (0,19 a 1,79) Substs G2A IARC e CA mama: SIR = 0,70 IC (0,48 a 1,82) Substs G2B IARC e CA mama: SIR = 0,70 IC (0,39 a 1,60)

Quadro 9: Estudos de coorte sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Blair et al., 1998, EUA.
Desenho	Coorte
Tipo de População	Expostos: civis, trabalhadores de manutenção de aeronaves expostos a tricloretileno e outros solventes, empregados por no mínimo 1 ano na base aérea de Hill, entre 01 janeiro de 1952 e 31 dezembro de 1956, e acompanhados de 1952 a 31 dezembro de 1990.
Classif. Doença	Óbitos por câncer e outras causas (para cálculo de SMR) e câncer incidente (para cálculo do RR), segundo CID8 e através do registro de cânceres de Utah. Mortalidade de Utah usada como referência para cálculo do SMR.
Sujeitos	Coorte de 14.457 trabalhadores
Fontes de inform.	Dados individuais e histórico ocupacional obtidos do Centro Nacional de Registros de St Louis, Missouri. Status vital obtido Departamento pessoal dos EUA, do Departamento dos veteranos, dos registros de motorista e do centro nacional de óbitos.
Profissões	43.000 combinações de ocupações-ramos de atividade
Variáveis Confusão	Idade, sexo e ano calendário
Exposição	Exposição à tricloretileno e a outros solventes. Higienistas obtiveram dados através de inspeções de área, registros, monitorizações, inventários químicos, ordens de serviço e descrições de função. Não havia avaliações quantitativas para tricloretileno. Calculado um escore de exposição cumulativa com a soma das exposições de todos os trabalhos.
OR ou RR (IC 95%)	<p>Tricloretileno:</p> <p>RR cancer de mama = 1,8 IC (0,9 a 3,3) / SMR por câncer de mama = 82 IC (62 a 109)</p> <p>RR CA mama exposição intermitente = 3,1 IC (1,5 a 6,2) / RR CA mama exposição baixa e continua = 3,4 IC (1,4 a 8,0)</p> <p>Mortalidade por câncer de mama X outros solventes:</p> <p>RR qq solvente = 1,6 IC (0,9 a 2,8) / RR cloreto de metileno = 3,0 IC (1,0 a 8,8)</p>

Quadro 10: Estudo Transversal sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Quach et al., 2008, EUA
Desenho	Transversal
Tipo de População	Mulheres vietnamitas trabalhando em salões de beleza na Alameda County, California. A coleta de dados ocorreu entre Julho e Dezembro de 2006 fora dos horários de pico de atendimento.
Classif. Doença	Relato de sintomas ou problemas de saúde
Sujeitos	201 mulheres vietnamitas entrevistadas, de 74 diferentes salões de beleza
Fontes de inform.	Questionário estruturado de 10 minutos de duração aplicado por entrevistadores treinados. Questões: sociodemográficas, história de imigração, história reprodutiva, história ocupacional, antecedentes pessoais de doença, preocupações sobre saúde no trabalho, uso do sistema de saúde, ambiente de trabalho. Por meio de observação do local de trabalho, os entrevistadores responderam questões sobre as características dos salões de beleza
Profissões	Cabeleireiras, manicures, ajudantes
Variáveis Confusão	Jornada de trabalho (40% > 40h/semana), tempo de serviço no setor (50% > 5 anos no setor), ventilação mecânica ou por corredores, portas e janelas (33% só tem uma porta e 55% sem exaustor), uso de EPI (72% luvas e 84% máscaras).
Exposição	Removedores de esmalte, colas, esmaltes para unhas, a base de solventes
OR ou RR (IC 95%)	Prevalência sintomas: 47% irritação de pele, problemas respiratórios, enjôos, irritação de olhos e garganta; 42% dor crônica; 89% fizeram mamografia para rastreamento

4.1.4. Estudos de Revisão

Dos 12 estudos de revisão, sete sugeriram associação entre câncer de mama e solventes e cinco não. (Quadro 11) Abaixo foram descritos os estudos com associação.

NTP (2008) em sua revisão sobre o estireno considerou haver pequena quantidade de estudos sobre mortalidade e incidência com trabalhadores mulheres limitando a avaliação do câncer de mama e de cânceres específicos de mulheres. Ressaltou o trabalho de Cantor (1995) que estimou a elevação do risco de câncer de mama para mulheres expostas ao estireno.

RUDEL et al. (2007) fez exaustiva revisão de estudos experimentais em animais encontrando 216 substâncias que podem ser classificadas como carcinógenos mamários. Os autores destacaram 36 produtos industriais e 30 solventes orgânicos, como benzeno, óxido de etileno, nitrometano, o-toluidina, estireno, uretano, cloreto de vinila; e seis solventes clorados: 1,1-dicloreto, 1,2-dicloroetano, 1,2,3-tricloropropano, 1,2-dicloropropano, tetracloreto de carbono, cloreto de metileno. Destes, o benzeno é classificado como do Grupo 1 da IARC, carcinógeno humano, porém mais por sua associação com as leucemias mielóides. Cinco são do grupo 2.A.; 16 são do grupo 2.B. e dois são do grupo 3. Seis solventes não foram avaliados pela IARC.

BRODY et al. (2007a) em outra revisão bibliográfica, analisou 152 estudos epidemiológicos sobre câncer de mama e poluentes ambientais. Ressaltou que apesar das muitas limitações dos estudos, pode-se dizer que há evidências de associação para PAHs, poluição do ar, PCBs, solventes orgânicos, devendo-se considerar os solventes em futuros estudos como de

alta prioridade, uma vez que são carcinógenos mamários reconhecidos e é comum a exposição.

BRODY et al. (2007b) revisando agora a associação do câncer de mama com a dieta, medidas corpóreas, ganho de peso na idade adulta e ginástica, observou que até o momento não há evidências de associação significativa da dieta com o desenvolvimento das neoplasias de mama. Porém, não realização de exercícios físicos, o consumo de álcool e o ganho de peso são prejudiciais (estão associados).

SNEDEKER (2006) em estudo de revisão sobre câncer de mama e produtos químicos ressaltou que a maioria dos estudos epidemiológicos sobre câncer conduzidos não avaliou o risco da mulher. O desenho dos estudos somente considerou os homens, sendo a exclusão do sexo feminino talvez um reflexo, na produção científica, da marginalização da mulher nos vários níveis da sociedade. Lembrou que o *National Cancer Institute - NCI*, analisando mais de 1200 estudos de câncer ocupacional publicados entre 1971 a 1990, detectou que somente 14% deles avaliaram o risco de câncer em mulheres brancas e somente 2% analisaram o risco de câncer em mulheres não-brancas. A primeira conferência científica internacional especialmente dirigida para o risco de câncer ocupacional em mulheres aconteceu somente em 1993. Os cientistas do *NCI* elencaram uma série de motivos para o estudo do câncer ocupacional em mulheres: 1) alguns cânceres acontecem mais (câncer de mama) ou exclusivamente em mulheres (ovário, útero e colo uterino); 2) homens e mulheres têm diferenças biológicas na absorção, metabolismo, acúmulo e excreção de produtos químicos; 3) a proporção de mulheres no mercado de trabalho cresceu dramaticamente nos últimos 50 anos; 4) a distribuição das mulheres entre as ocupações está mudando, sendo que elas estão ocupando mais funções nos setores industriais.

BRODY e RUDEL (2003) realizaram estudo de revisão abordando mecanismos de ação dos carcinógenos na mama, carcinógenos mamários em animais e evidências de estudos epidemiológicos. No geral as autoras apontam as exposições ao benzeno, aos solventes orgânicos e aos PAHs como tendo evidências consistentes de elevação do risco para câncer de mama, especialmente em mulheres trabalhadoras jovens. Nota que estes produtos também estão associados aos tumores mamários em animais. Lembra que é prioritária a realização de estudos epidemiológicos com as substâncias associadas a elevação do risco dos tumores mamários em animais. Ressalta a necessidade de que os futuros estudos ocupacionais utilizem dados de câncer incidente ao invés de dados de mortalidade, quantifiquem mais detalhadamente as exposições e que observem melhor os já conhecidos fatores de confusão, como fatores socioeconômicos, reprodutivos, hormonais, hábitos, antecedentes de câncer na família, atividade física, consumo de álcool, dentre outros.

LABRÈCHE (1997) realizou interessante revisão de artigos sobre solventes orgânicos, abordando desde suas características físico-químicas, toxicológicas (metabolismo, absorção, distribuição, excreção, armazenamento) até artigos sobre carcinogenicidade em animais com elevação do risco para tumores mamários e artigos epidemiológicos sobre câncer de mama e exposição a solventes. Por meio destes artigos, o autor desenvolve sua hipótese do mecanismo de ação dos solventes orgânicos na carcinogênese das neoplasias mamárias em humanos.

Resumindo, no Quadro 12 listamos as substâncias químicas (solventes, PAH e outros) com sugestão de associação para câncer de mama segundo os artigos de revisão analisados.

Quadro 12: Substâncias químicas segundo artigos revisados.

Autor	Substâncias
ASCHENGRAU, 1998	Tetracloroetileno
ASCHENGRAU, 2003	percloroetileno
BAND, 2000	Solventes
BRODY, 2003	PAH; solventes orgânicos
BRODY, 2007	PAH; solventes orgânicos;
CANTOR, 1995	Estireno; tetracloroeto de carbono
CHANG, 2003	Solventes clorados
CONSTANTINI, 2009	Benzeno
HANSEN, 1999	Solventes orgânicos
LABRÈCHE, 1997	Solventes orgânicos
LABRÈCHE, 2010	Hidrocarbonetos monoaromáticos; PAH; solventes orgânicos
NTP, 2008	Estireno
QUACH, 2008	Solventes
PETRALIA, 1998	Solventes orgânicos
RUDEL, 2007	Benzeno; cloreto de metileno; 2,4 diaminotolueno; 1,1 dicloroetano; 1,2 dicloroetano; 1,2 dicloropropano; diisocianato; estireno; PAH; tetracloroeto de carbono; tolueno; 1,2,3 tricloropropano
SNEDEKER, 2006	Solventes orgânicos
SUNG, 2007	Tricloroetileno
VIEIRA, 2005	Tetracloroetileno
VILLENEUVE, 2010	Compostos alquilfenólicos
WEIDERPASS, 1999	Solventes aromáticos

Quadro 11: Estudos de Revisão sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	NTP, 2008, EUA
Desenho	Revisão
Tipo de População	Estudos sobre trabalhadores das indústrias de plásticos; da borracha; de monômeros e polímeros de estireno
Classif. Doença	Neoplasias ocupacionais, entre elas o câncer de mama
Sujeitos	Estudos epidemiológicos, experimentais ou de revisão sobre o estireno
Fontes de inform.	Artigos publicados revisados pelos pares
Variáveis Confusão	Considerou haver pequena quantidade de estudos sobre mortalidade e incidência com trabalhadores mulheres limitando a avaliação do câncer de mama e de cânceres específicos de mulheres
Exposição	Estireno via inalação dentro e fora de ambientes, tabagismo, ingestão de alimento ou água e via absorção dérmica.
OR ou RR (IC 95%)	elevação do risco de câncer de mama observado no estudo de Cantor (1995), embora sem relação dose-efeito

Quadro 11: Estudos de Revisão sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Rudel et al., 2007, EUA.
Desenho	Revisão
Tipo de População	Estudos de produtos químicos em animais com resultados positivos para tumores mamários
Classif. Doença	Tumores mamários em animais
Sujeitos	216 produtos químicos
Fontes de inform.	Bases: carcinogenic potency database (CPDB); IARC monographs summaries; national toxicology program technical reports; NTP 11th report on carcinogens; chemical carcinogenesis research information system (CCRIS); Google.com engine, national library of medicine (NLM) hazardous substance database; US EPAs source ranking database (SRD); NLM's household products database; Scorecard website; pesticide action network pesticides database; NLM's toxnet and pubchem; the merck index
Variáveis Confusão	-
Exposição	Resultados positivos em um único estudo bem desenhado foram considerados suficientes para identificar o químico como um potencial agente carcinogênico para humanos. Identificados 216 produtos químicos associados aos tumores mamários em pelo menos 1 estudo animal. Criado um banco de dados de carcinógenos mamários: www.silent-spring.org/sciencereview e www.komen.org/environment
OR ou RR (IC 95%)	Dos 216 produtos químicos selecionados, destacam-se: <ul style="list-style-type: none"> • 36 químicos industriais como: benzeno, oxido de etileno, nitrometano, o-toluidina, estireno, uretano, cloreto de vinila, • 06 solventes clorados: 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, 1,2,3-tricloropropano, 1,2-dicloropropano, tetracloro de carbono, cloreto de metileno • 47 produtos farmacêuticos; 10 pesticidas; 17 hormônios; 5 produtos naturais; 4 tipos de radiação; 1 produto intermediário da desinfecção da água; 18 produtos de combustão; 18 corantes; 54 produtos não classificados

Quadro 11: Estudos de Revisão sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Brody et al., 2007a, EUA.
Desenho	Revisão
Tipo de População	Estudos epidemiológicos e de revisão sobre câncer de mama em humanos (feminino e masculino) e poluentes ambientais (químicos).
Classif. Doença	câncer de mama
Sujeitos	152 artigos selecionados cruzando o termo "câncer de mama" com: poluentes ambientais, poluição, tráfego, produtos de combustão, escapamento veicular, gasolina, pesticida, água, solventes orgânicos, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, PAH, benzeno, diesel, bifenilas policloradas, PCB, organoclorados, aldrin, dieldrin, DDE, DDT, heptaclor, metoxiclor, ocupação, cada um dos carcinógenos mamários reconhecidos pela NTP.
Fontes de inform.	Pubmed
Variáveis Confusão	Somente incluídos artigos que controlaram idade, sexo, fatores reprodutivos, hormonais e socioeconômicos. Excluídos artigos com menos de 5 mulheres expostas e artigos de câncer de mama masculino com menos que 1 homem afetado. Excluídos também estudos que consideraram como expostos trabalhadores com menos de 01 ano de trabalho.
Exposição	PAH, poluição ambiental e escapamento veicular; PCBs; solventes orgânicos
OR ou RR (IC 95%)	<ul style="list-style-type: none"> • PAH, poluição ambiental e escapamento veicular: associação com câncer de mama em 3 caso-controles populacionais; 3 caso-controles hospitalares; 1 caso-controle baseado em registros de trabalho • PCBs: 27 caso-controles que sinalizaram associação do câncer de mama em mulheres portadoras de certos polimorfismos genéticos • Solventes orgânicos: 1 caso-controle populacional associou percloroetileno e câncer de mama • Solventes orgânicos: associação com câncer de mama em 8 caso-controles ocupacionais; 11 coortes ocupacionais; 1 estudo ecológico <p>Os estudos sugerem evidência de associação entre exposição a solventes e câncer de mama, porém a maioria possui muitas limitações. Os autores da revisão sugerem que os solventes sejam considerados como de alta prioridade em futuros estudos, uma vez que são carcinógenos mamários reconhecidos e é comum a exposição.</p>

Quadro 11: Estudos de Revisão sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Brody et al., 2007b, EUA.
Desenho	Revisão
Tipo de População	Estudos epidemiológicos sobre atividade física, medidas corpórea, dieta e poluentes ambientais; estudos toxicológicos em animais identificando possíveis carcinógenos mamários. Busca realizada em Maio de 2005 e Junho de 2006.
Classif. Doença	Câncer de mama e tumores mamários
Sujeitos	216 produtos químicos que elevam o risco de tumores mamários em animais e que podem ser carcinógenos para humanos e 450 estudos epidemiológicos sobre câncer de mama e atividade física, antropometria, dieta, poluentes ambientais.
Fontes de inform.	Pubmed para os estudos epidemiológicos e para os estudos toxicológicos: CPDB; IARC monographs summaries; NTP technical reports; NTP 11th RoC; CCRIS; buscador do Google.com
Variáveis Confusão	-
Exposição	através de produtos de consumo, poluição da água, comida, ambiente de trabalho. Criado um banco de dados de carcinógenos mamários e 1 banco de dados sobre estudos epidemiológicos: www.silent-spring.org/sciencereview ; www.komen.org/environment
OR ou RR (IC 95%)	<ol style="list-style-type: none"> 1) Medidas corpóreas, ganho de peso em adultos e ausência de atividade física elevam o risco de câncer de mama; 2) Dieta não possui evidência consistente de associação com câncer de mama 3) PCBs, PAHs e solventes orgânicos possuem evidências de associação com câncer de mama; 4) PAHs e solventes orgânicos são carcinógenos mamários em animais e PCBs e dioxinas são disrup. Endócrinos; 5) PAHs e solventes orgânicos são carcinógenos mamários em animais e PCBs e dioxinas são disrup. Endócrinos.

Quadro 11: Estudos de Revisão sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Snedeker, 2006, EUA.
Desenho	Revisão
Tipo de População	Artigos sobre como a exposição aos produtos químicos no ambiente de trabalho podem afetar o risco de câncer de mama em mulheres e artigos sobre ocupações com exposição a produtos químicos que possuem alto risco de câncer de mama
Classif. Doença	Câncer de mama
Profissões	Trabalhadoras das indústrias têxteis, químicas, de papel e metalúrgicas com exposição aos solventes
Fontes de inform.	
OR ou RR (IC 95%)	4 estudos associam solventes orgânicos com câncer de mama (cloreto de metileno, formaldeído, tetracloreto de carbono); 1 estudo identificou que trabalhadoras de laboratórios, trabalhadores expostos a benzeno, trabalhadores da indústria têxtil que se expõem a solventes têm maior risco de câncer de mama

Quadro 11: Estudos de Revisão sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Brody e Rudel, 2003, EUA
Desenho	Revisão
Tipo de População	Estudos sobre carcinógenos e tumores mamários em animais e estudos epidemiológicos sobre poluentes ambientais e câncer de mama
Classif. Doença	tumores mamários em animais e câncer de mama feminino
OR ou RR (IC 95%)	<p>Carcinógenos mamários em animais: Segundo a NTP - 42 produtos (inclusive produtos químicos halogenados, benzeno, solventes, gasolina, compostos amino ou nitro aromáticos; corantes, epoxidos).</p> <p>Wolff (1996) - 160 carcinógenos mamários (PAHs, radiação ionizante, solventes industriais, cloreto de vinila, fluoreto de vinila, estireno, acrilamida, pesticidas)</p> <p>Disruptores endócrinos: pesticidas, PCBs, PAHs, dioxinas, ftalatos, estireno, fitoestrogênios</p> <p>Estudos epidemiológicos: há evidências de associação do câncer de mama com exposição à: Norman (1995) - óxido de etileno; Petralia (1999) - PAHs e benzeno; Hansen (1999) - solventes orgânicos; Band (2000) - solventes e pesticidas; Petralia (1998) - solventes orgânicos e benzeno; Cantor (1995) - solventes orgânicos, cloreto de metilenoestireno, tetracloreto de carbono e formaldeído</p>

Quadro 11: Estudos de Revisão sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Labrèche & Goldberg, 1997, Canadá
Desenho	Revisão
Tipo de População	Artigos sobre parênquima mamário, sobre solventes orgânicos e seu metabolismo, distribuição, armazenamento e excreção,
Classif. Doença	Câncer de mama e tumores mamários
Exposição	Solventes orgânicos
OR ou RR (IC 95%)	O autor expõe sua hipótese sobre mecanismo de ação dos solventes orgânicos no processo de carcinogênese das neoplasias da mama em pessoas expostas.

Quadro 11: Estudos de Revisão sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Dzubow et al., 2010, EUA.
Desenho	Revisão
Tipo de População	Estudos com indivíduos expostos no período entre a pré-concepção até a adolescência
Classif. Doença	Efeitos à saúde: pré-concepção; pré-natais e pós-natais
Sujeitos	Estudos epidemiológicos sobre exposição ocupacional ou residencial ao percloroetileno e estudos experimentais em animais que relatassem os efeitos à saúde da exposição ao percloroetileno
Fontes de inform.	PUBMED - Estudos analisados segundo período das exposições (estágios do desenvolvimento: pré-concepção, pré-natal, pós-natal) e período do aparecimento dos efeitos à saúde
Exposição	Exposição ao percloroetileno (= tetracloretileno ou "perc") por via transplacentária, leite materno, inalação, ingestão, via dérmica
OR ou RR (IC 95%)	Efeitos pré-concepção: redução da fertilidade, alteração de hormônios reprodutivos; Efeitos pré-natais: abortos, mal-formações, baixo peso ao nascer; Efeitos pós-natais: neurotoxicidade, deficits visuais, carcinogenicidade (não há estudos em animais avaliando a carcinogenicidade do "perc" durante esta fase de exposição)

Quadro 11: Estudos de Revisão sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Clapp et al., 2008, EUA
Desenho	Revisão
Tipo de População	Artigos publicados de Janeiro de 2005 a Junho de 2007
Classif. Doença	Neoplasias de causas ambientais e ocupacionais
Sujeitos	Estudos epidemiológicos e artigos de revisão
Fontes de inform.	Artigos publicados no Medline
OR ou RR (IC 95%)	Suspeitos para câncer de mama: PCB, disruptores endócrinos, oxido de etileno, radiação ionizante, dioxinas, pesticidas, fumaça do tabaco

Quadro 11: Estudos de Revisão sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Mundt et al., 2003, EUA.
Desenho	Revisão
Tipo de População	Estudos epidemiológicos de mortalidade ou incidência sobre exposição ao percloroetileno
Classif. Doença	17 cânceres: cavidade oral, estômago, reto, intestino, esôfago, fígado, pâncreas, laringe, pulmão, útero, bexiga, renal, mama, próstata, pele, cérebro, hematológicos
Sujeitos	44 artigos revisados criticamente (somente 1 sobre mama)
Fontes de inform.	Medline
Variáveis Confusão	-
Exposição	percloroetileno
OR ou RR (IC 95%)	12 estudos de coorte; 32 casos-controle; não foi encontrada evidência de associação entre câncer de mama e exposição ao percloroetileno, porém baseado somente em 01 estudo de caso-controle

Quadro 11: Estudos de Revisão sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Welp et al., 1998, Suécia.
Desenho	Revisão
Tipo de População	Artigos sobre câncer de mama
Classif. Doença	Câncer de mama
OR ou RR (IC 95%)	Exposição aos pesticidas hidrocarbonetos clorados - evidência insuficiente Solventes clorados - evidência insuficiente Policloretos de bifenila - evidência insuficiente

Quadro 11: Estudos de Revisão sobre câncer de mama e solventes, segundo autor, ano, país.

Autor/ Ano/ País	Wolff et al., 1996, EUA.
Desenho	Revisão
Tipo de População	Estudos epidemiológicos de câncer de mama e estudos experimentais em animais associados a exposições a agentes químicos ou físicos
Classif. Doença	Câncer de mama ou tumores mamários em animais
Exposição	Solventes
OR ou RR (IC 95%)	Estão associados a tumores mamários em animais, porém ainda não há evidências claras em estudos epidemiológicos para câncer de mama em humanos. Diz ser sugestivo e necessitar mais pesquisas

4.2. CONSTRUÇÃO E APLICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO

O questionário sobre câncer de mama e exposição ocupacional e ambiental a solventes construído totalizou 15 páginas e 755 perguntas, sendo 12 páginas e 376 perguntas para o módulo geral e três páginas e 383 perguntas para o módulo ocupacional. Este último módulo contém uma página e 14 questões para a seção de dados da entrevista e comentários do entrevistador. As 15 páginas impressas e as 755 perguntas transformaram-se em 35 páginas eletrônicas na tela do *netbook*.

A utilização dos *netbooks* foi bem aceita pelos entrevistadores. O formato eletrônico tem como pontos favoráveis: a) inserção de dados simplificada e intuitiva e; b) criação imediata do banco de dados com eliminação da etapa de digitação das respostas de um questionário escrito (diminuição de erros de digitação).

A principal dificuldade na construção do questionário eletrônico, relacionou-se ao manuseio do software Epidata para a confecção da máscara do questionário. A inserção das programações dos controles/funções em questionários extensos é trabalhosa. Exemplo: previsão de pulos de questões (dependendo das respostas anteriores); auto preenchimentos; visualização das variáveis permitidas por questão; bloqueios que detectam e impedem a inserção de respostas incorretas. A utilização da máscara sem os controles torna a coleta de dados cansativa, tanto para o entrevistador quanto para o entrevistado.

Os módulos do questionário pareceram muito longos para as entrevistadas. Após certo tempo, elas demonstravam cansaço e ansiedade pelo término. As questões de moradia e de histórico dos locais de trabalho

foram as mais complexas, por causa do detalhamento de múltiplas datas e endereços.

4.3. DADOS DO QUESTIONÁRIO

Dos 29 casos entrevistados 20 (69,0%) tinham o diagnóstico de neoplasia maligna de mama (Classificação Internacional de Doença – CID10 igual a C50); nove (31,0%) casos tinham suspeita de câncer de mama com CID10 igual a N63 – nódulo de mama não especificado. Os 29 controles possuíam outros CIDs que não neoplasia. 58% dos casos e 62% dos controles possuíam mais de 50 anos de idade (Tabela 1). 55% dos casos e 52% dos controles já estavam na menopausa.

Tabela 1: Distribuição dos casos e controles segundo idade em anos, Hospital Mario Covas - Santo André, 18 março a 29 de maio de 2011.

Idade (anos)	Casos	%	Controles	%
< 30	2	6,90	2	6,90
30 — 50	10	34,48	9	31,03
≥ 50	17	58,62	18	62,07
Total	29	100,00	29	100,00

A distribuição dos dados sociodemográficos da população estudada está descrita na Tabela 2. Entre os casos havia 31% de solteiras enquanto que 52% dos controles eram casadas. Os casos possuíam maior escolaridade (48% > nível médio completo) que os controles (somente 28% > nível médio completo). Quanto aos fatores hormonais e reprodutivos, 7%

dos casos menstruaram entre 5 a 9 anos de idade. Os controles menstruaram com mais de 10 anos. Os casos amamentaram menos que os controles. 69% dos casos e 76% dos controles já fizeram uso de anticoncepcionais. 8% dos casos entraram na menopausa com menos de 40 anos. Os controles somente acima de 40 anos (Tabela 3).

Tabela 2: Distribuição dos dados sociodemográficos dos casos e controles segundo etnia, escolaridade e renda familiar. Hospital Mario Covas – Santo André, de 18 de março a 29 de maio de 2011.

	Casos	%	Controles	%
Etnia:				
amarela	1	3,4	0	0,0
negra	2	6,9	5,0	17,2
branca	17	58,6	16,0	55,2
parda	9	31,0	8,0	27,6
Total	29	100,0	29,0	100,0
Escolaridade:				
fund. Incompl.	11	37,9	14	48,3
fund. Compl.	3	10,3	5	17,2
médio incomp.	1	3,4	2	6,9
médio compl.	7	24,1	5	17,2
superior incomp.	2	6,9	3	10,3
superior compl.	4	13,8	0	0,0
especialização	1	3,4	0	0,0
Total	29	100,0	29	100,0
Renda familiar (n° salários mínimos):				
< 1 salário	2	6,9	3	10,3
1 ≤ salários < 5	19	65,5	19	65,5
5 ≤ salários < 10	6	20,7	6	20,7
10 ≤ salários < 15	1	3,4	1	3,4
15 ≤ salários < 20	1	3,4	0	0,0
Total	29	100,0	29	100,0

Tabela 3: Distribuição dos dados hormonais e reprodutivos dos casos e controles segundo idade da menarca, número de gravidezes, idade do primeiro parto a termo, amamentação, uso e tempo de uso de anticoncepcionais, idade da menopausa. Hospital Mario Covas – Santo André, de 18 de março a 29 de maio de 2011.

	Casos	%	Controles	%
Idade da menarca (anos):				
1 -- 5	0	0,0	0	0,0
5 -- 10	2	6,9	0	0,0
10 -- 15	21	72,4	20	69,0
15 --20	6	20,7	9	31,0
Total	29	100,0	29	100,0
Número de gravidezes:				
0	5	17,2	6	20,7
1 a 5	22	75,9	22	75,9
6 a 10	1	3,4	1	3,4
> 11	1	3,4	0	0,0
Total	29	100,0	29	100,0
Idade do primeiro parto a termo (anos):				
1 -- 10	0	0,0	0	0,0
10 -- 20	5	17,2	5	17,2
20 -- 30	12	41,4	12	41,4
30 -- 40	3	10,3	4	13,8
não deu a luz	9	31,0	8	27,6
Total	29	100,0	29	100,0
Amamentação				
não	14	48,3	11	37,9
sim	15	51,7	18	62,1
Total	29	100,0	29	100,0
Pílulas anticoncepcionais:				
Não, nunca	9	31,0	7	24,1
Sim, está tomando	16	55,2	18	62,1
Sim, mas parou	4	13,8	4	13,8
Total	29	100,0	29	100,0
Tempo de consumo de anticoncepcional (meses):				
1 -- 12	5	25,0	5	25,0
12 -- 96	8	40,0	11	55,0
96 -- 276	7	35,0	4	20,0
Total	20	100,0	20	100,0
Idade de menopausa (anos):				
< 40	1	7,7	0	0,0
40 -- 50	4	13,8	9	31,0
50 -- 60	11	37,9	6	20,7
Não entrou	13	44,8	14	48,3
Total	29	100,0	29	100,0

Na população estudada, tanto casos quanto controles não praticam esporte atualmente e nem quando jovens. O consumo de álcool é maior entre os casos (48,3%). 31% dos casos têm parentes com história de câncer de mama enquanto somente 20,7% dos controles. Os casos têm número maior de parentes acometidos, variando de 1 a 3 (Tabela 4).

Tabela 4: Distribuição dos dados sobre hábitos e história familiar, segundo prática de esportes atual e quando jovem, tabagismo, consumo de álcool, história e número de parentes com câncer de mama. Hospital Mario Covas – Santo André, de 18 de março a 29 de maio de 2011.

	Casos	%	Controles	%
Prática atual de esportes:				
não	22	75,9	25	86,2
sim	7	24,1	4	13,8
Total	29	100,0	29	100,0
Prática de esporte quando jovem:				
não	16	55,2	23	79,3
sim	13	44,8	6	20,7
Total	29	100,0	29	100,0
Tabagismo:				
não	23	79,3	22	75,9
sim, está fumando	6	20,7	6	20,7
sim, parou de fumar	0	0,0	1	3,4
Total	29	100,0	29	100,0
Consumo de álcool:				
não	15	51,7	20	69,0
sim, ainda bebe	13	44,8	9	31,0
sim, só no passado	1	3,4	0	0,0
Total	29	100,0	29	100,0
Parente com câncer de mama:				
Não	20	69,0	23	79,3
Sim	9	31,0	6	20,7
Total	29	100,0	29	100,0
Número de parentes com câncer de mama:				
0	20	69,0	23	79,3
1	7	24,1	6	20,7
2	1	3,4	0	0,0
3	1	3,4	0	0,0
Total	29	100,0	29	100,0

Tabela 5: Distribuição dos dados de assistência à saúde, mamografias e moradia de casos e controles. Hospital Mario Covas – Santo André, de 18 de março a 29 de maio de 2011.

	Casos	%	Controles	%
Auto exame das mamas:				
não	7	24,1	13	44,8
sim	22	75,9	16	55,2
Total	29	100,0	29	100,0
Exame das mamas por profissional da saúde:				
não	2	6,9	3	10,3
sim	27	93,1	26	89,7
Total	29	100,0	29	100,0
Fez mamografia:				
não	1	3,4	4	13,8
sim	28	96,6	25	86,2
Total	29	100,0	29	100,0
Motivo da mamografia:				
rastreamento	2	6,9	15	51,7
complementação diagn.	25	86,2	2	6,9
controle	1	3,4	8	27,6
não fez	1	3,4	4	13,8
Total	29	100,0	29	100,0
Número de vezes que mudou de moradia:				
0	6	20,7	9	31,0
1 -- 3	13	44,8	13	44,8
3 -- 5	5	17,2	3	10,3
5 -- 10	4	13,8	2	6,9
≥ 10	1	3,4	2	6,9
Total	29	100,0	29	100,0

É elevada a prevalência dos controles que não faz auto-exame das mamas (45%). Porcentagem semelhante de casos e controles é examinada por profissional da saúde quanto à mama e realiza mamografia, os casos para complementação diagnóstica e os controles para rastreamento. A maioria dos casos e controles mudou de moradia até três vezes ao longo da vida (Tabela 5).

Quanto às características da ocupação tanto casos quanto controles já tiveram de um a seis empregos, predominam as trabalhadoras

administrativas, do comércio, domésticas e do setor saúde, sendo que a maioria cumpre jornada integral. 33% dos casos já realizaram trabalho noturno (Tabela 6).

Tabela 6: Distribuição dos dados ocupacionais segundo quantidade de empregos maiores que 6 meses, ramos de atividade, trabalho integral, trabalho noturno de casos e controles. Hospital Mario Covas – Santo André, de 18 de março a 29 de maio de 2011.

	Casos	%	Controles	%
Quantidade empregos > 6 meses:				
0	2	6,9	2	6,9
1 -- 3	13	44,8	18	62,1
3 -- 6	11	37,9	8	27,6
≥ 6	3	10,3	1	3,4
Total	29	100,0	29	100,0
Ramos de atividade:				
do lar	2	6,9	4	13,8
setor administrativo	6	20,7	4	13,8
agricultura	1	3,4	1	3,4
Ind. Alimentos	1	3,4	1	3,4
comercio	2	6,9	6	20,7
domesticas	5	17,2	4	13,8
educação	3	10,3	1	3,4
metalúrgico	2	6,9	0	0,0
saúde	4	13,8	2	6,9
serviços	1	3,4	3	10,3
Ind. Vestuário	2	6,9	2	6,9
Ind. Borracha	0	0,0	1	3,4
Total	29	100,0	29	100,0
Trabalho em tempo integral:				
não	3	11,1	5	20,0
sim	24	88,9	20	80,0
Total	27	100,0	25	100,0
Trabalho noturno:				
não	18	66,7	18	72,0
sim	9	33,3	7	28,0
Total	27	100,0	25	100,0

Tabela 7: Distribuição dos dados ocupacionais segundo uso de produtos químicos, exposição a solventes, a produtos de limpeza, a agrotóxicos e à radiação ionizante de casos e controles. Hospital Mario Covas – Santo André, de 18 de março a 29 de maio de 2011.

	Casos	%	Controles	%
Uso de produtos químicos:				
Não	7	25,9	5	20,0
Sim	20	74,1	20	80,0
Total	27	100,0	25	100,0
Exposição a solventes:				
Não	10	50,0	9	45,0
Sim	9	45,0	11	55,0
Não sabe	1	5,0	0	0,0
Total	20	100,0	20	100,0
Exposição a produtos de limpeza:				
Não	7	35,0	3	15,0
Sim	13	65,0	17	85,0
Total	20	100,0	20	100,0
Exposição a agrotóxicos:				
Não	17	85,0	18	90,0
Sim	2	10,0	2	10,0
Não sabe	1	5,0	0	0,0
Total	20	100,0	20	100,0
Exposição a radiação ionizante:				
Não	18	66,7	23	92,0
Sim	2	7,4	2	8,0
Não sabe	7	25,9	0	0,0
Total	27	100,0	25	100,0

74% dos casos e 80% dos controles utilizavam produtos químicos em seus trabalhos. 50% dos casos e 45% dos controles informaram não ter utilizado solventes na execução de suas tarefas. 65% dos casos e 85% dos controles utilizaram produtos de limpeza. 10% dos casos e 10% dos controles se expuseram a agrotóxicos em algum de seus trabalhos. 7,4% dos casos se expuseram a radiação ionizante (Tabela 7).

Quanto às questões de avaliação do questionário, segundo impressão dos entrevistadores, 98,3% das pacientes colaborou com a entrevista: 62,1% colaboraram muito bem, 20,7% bem, 15,5% razoavelmente e apenas

1,7% não colaborou (Tabela 8). 17,2% das respostas, segundo a opinião dos entrevistadores, tinham partes duvidosas ou incertas, embora em 81% dos casos as respostas foram ou boas, ou muito boas ou excelentes (Tabela 9). 51% dos questionários foram avaliados como de boa qualidade (Tabela 10).

Tabela 8: Distribuição do número de participantes da pesquisa segundo grau de colaboração na opinião dos entrevistadores. Hospital Mario Covas – Santo André, de 18 de março a 29 de maio de 2011

Cooperação	Número de participantes	%
não colaborou	1	1,7
muito bem	36	62,1
bem	12	20,7
razoavelmente	9	15,5
Total	58	100,0

Tabela 9: Distribuição do número de participantes da pesquisa segundo a acurácia ou o detalhamento das respostas na opinião dos entrevistadores. Hospital Mario Covas – Santo André, de 18 de março a 29 de maio de 2011

Acurácia	Número de participantes	%
ruim	1	1,7
algumas partes duvidosas	10	17,2
boa	17	29,3
muito boa	14	24,1
excelente	16	27,6
Total	58	100,0

Tabela 10: Distribuição do número de participantes da pesquisa segundo a qualidade das respostas na opinião dos entrevistadores. Hospital Mario Covas – Santo André, de 18 de março a 29 de maio de 2011

Qualidade	Número de participantes	%
insatisfatória	1	1,7
mediana	9	15,5
boa	30	51,7
excelente	18	31,0
Total	58	100,0

Ao analisarem separadamente cada uma das seções dos módulos geral e ocupacional, os entrevistadores entenderam que as seções de história de moradia e história ocupacional precisam de melhorias. Relataram em suas observações que os questionários eram muito longos, deixando as pacientes impacientes. Por vezes elas começavam solícitas, mas com o desenrolar da entrevista se inquietavam manifestando o desejo de terminar. Os entrevistadores classificaram 17,2% das histórias de moradia como não confiáveis ou geralmente confiáveis (Tabela 11). Situação agravada para as histórias ocupacionais, classificadas como não confiáveis ou geralmente confiáveis em 31% dos questionários (Tabela 12).

Tabela 11: Distribuição do número de participantes da pesquisa segundo a história de moradia na opinião dos entrevistadores. Hospital Mario Covas – Santo André, de 18 de março a 29 de maio de 2011

História de moradia	Número de participantes	%
não confiável	3	5,2
geralmente confiável	7	12,1
confiável	48	82,8
Total	58	100,0

Tabela 12: Distribuição do número de participantes da pesquisa segundo a história ocupacional na opinião dos entrevistadores. Hospital Mario Covas – Santo André, de 18 de março a 29 de maio de 2011

História ocupacional	Número de participantes	%
não confiável	2	3,4
geralmente confiável	16	27,6
confiável	39	67,2
ausente	1	1,7
Total	58	100,0

5. DISCUSSÃO

5.1. REVISÃO BIBLIOGRAFICA

Segundo RUDEL et al. (2007) existem 216 substâncias químicas classificadas como carcinogênicos mamários em animais, sendo 30 solventes orgânicos. Considerando que é biologicamente plausível que agentes com evidência suficiente de carcinogenicidade em animais também sejam cancerígenos para humanos (IARC, 2006), cabe a realização de estudos epidemiológicos para estes 30 solventes orgânicos apontados.

Na presente revisão, constatou-se que no período de 29 anos foram escritos apenas 33 artigos sobre a associação entre câncer de mama e exposições ocupacionais ou ambientais a solventes. Destes, somente 11 eram do tipo caso-controle e 09 coortes. Não foram encontrados artigos sobre o tema no Brasil ou na América Latina.

Os estudos epidemiológicos existentes sobre exposição a solventes e câncer de mama, até o momento, quando comparados, não apresentaram resultados com consistência, forte associação e nem com “efeito dose-resposta”. Vários, entretanto, sugeriram alguma evidência de associação, além de elencar as limitações do desenho do estudo e sinalizar a necessidade de mais pesquisas, com o envolvimento de um número maior de pacientes (de várias etnias e de locais diversos), com maior controle das variáveis de confusão e com maior poder estatístico.

CONSTANTINI et al. (2009) sugeriram evidência moderada de risco para câncer de mama e exposição ocupacional ao benzeno. Os resultados foram estatisticamente significantes, com aparente efeito dose-resposta. Porém, as variáveis de confusão relacionadas aos fatores reprodutivos, estilo de vida, dieta, consumo de álcool e tabagismo não foram controladas, por ausência da informação, o que pode ter elevado o resultado encontrado. Para BAND et al. (2000), trabalhadoras de postos de gasolina têm risco elevado de câncer de mama por exposição a solventes/ benzeno. Contrariando ambos, PEPLONSKA et al. (2010) e RAY et al. (2007) não encontraram associação entre exposição ao benzeno e câncer de mama. A falta de associação, entretanto, pode ser reflexo de um viés de informação, devido a subclassificação da exposição real pela impossibilidade de análise da intensidade de exposição.

Com relação aos solventes orgânicos, LABRÈCHE et al. (2010) e PEPLONSKA et al. (2010) encontraram fraca associação entre exposição aos solventes orgânicos para mulheres com idade menor que 36 anos e que possuem receptores ER+/PR-, ou para mulheres pré-menopausa com tumores ER negativos e PR negativos; por outro lado, RAY et al. (2007) não encontraram associação entre câncer de mama e exposição aos solventes, ainda que considerando 10 a 20 anos de exposição.

A coorte de PETRALIA et al. (1999) sugeriu elevação do risco para câncer de mama em trabalhadoras expostas a solventes orgânicos, porém não foram controladas as variáveis de confusão para câncer de mama conhecidas, ex. fatores hormonais e reprodutivos. Somado a isso, a matriz de exposição analisou somente as exposições de um único emprego (ocupação do momento do diagnóstico), o que pode levar a um viés de informação devido à falha na caracterização da exposição real.

Com relação aos solventes orgânicos do tipo hidrocarbonetos aromáticos ou do tipo clorados, mesmo em baixas exposições, WEIDERPASS et al. (1999) utilizando uma matriz ocupacional finlandesa – FINJEM para análise da exposição, sugeriram pequena elevação significativa do risco de câncer de mama em mulheres pós menopausa. O uso de matrizes ocupacionais pode levar a viés de informação, em especial nos cânceres relacionados ao gênero, como o de mama, porque a matriz não diferencia a exposição entre homens e mulheres e também não permite considerar as variabilidades de exposição entre pessoas com mesma ocupação, levando a subestimativa da exposição. CHANG et al. (2003a) também encontraram que o risco para câncer de mama é maior em trabalhadoras expostas a solventes organoclorados, porém o estudo não controlou variáveis de confusão como: fatores reprodutivos, hormonais, tabagismo, consumo de álcool, hábitos e dieta.

Segundo LABRÈCHE et al. (2010) e VILLENEUVE et al. (2010), exposição aos PAH derivados do petróleo eleva o risco de câncer de mama. Porém, enquanto o primeiro estudo foi realizado com mulheres, para as quais é obrigatório o controle de variáveis de confusão relacionadas à vida reprodutiva, hormonal e ginecológica, no segundo caso, a associação positiva envolveu homens, mecânicos e pintores, com indicativo de efeito dose-resposta devido à elevação do risco com o aumento do tempo de exposição. Diferentemente, COCCO et al. (1998) não encontraram evidências de associação entre homens expostos a PAH e a solventes orgânicos e o desenvolvimento de câncer de mama.

Quanto às ocupações ou ramos de atividade, para BAND et al. (2000), existe risco elevado para câncer de mama em: postos de gasolina (exposição ao benzeno), cabeleireiras (exposição a solventes clorados), indústria do transporte e transporte de cargas (exposição a diesel e óleos) e nas indústrias químicas. O estudo foi bem controlado quanto à vida hormonal e reprodutiva, hábitos, tabagismo, consumo de álcool e

antecedentes pessoais e familiares de câncer de mama e doenças benignas da mama. A maior limitação encontrou-se na ausência de avaliação das exposições.

Ainda quanto às ocupações, o estudo de HANSEN (1999) sugeriu que mulheres jovens empregadas por mais de um ano em indústrias dos ramos têxtil, químico, gráfico, metalúrgico e moveleiro possuem risco elevado de desenvolver câncer de mama relacionado à exposição a solventes. O ponto forte do estudo é a caracterização da exposição, com pouca chance de viés de informação. Apesar de não haver avaliações quantitativas, a exposição foi obtida através de dados do fundo de pensão nacional, compulsório no país para todos entre 16 e 66 anos de idade, e informações sobre as indústrias com uso extensivo de solventes orgânicos, obtidas na pesquisa nacional de 1985 envolvendo 1000 indústrias. Este estudo de caso-controle controlou as variáveis de confusão paridade, idade do primeiro filho a termo e nível socioeconômico, porém outras variáveis como idade da menarca, uso de anticoncepcionais, antecedentes familiares de câncer de mama, dieta, consumo de álcool e tabagismo, trabalho noturno, entre outras, não foram consideradas.

Quanto ao estireno, Cantor et al. (1995), com 33.509 casos e 117.794 controles, estimaram elevação do risco de câncer de mama para mulheres negras e brancas expostas a estireno e solventes (cloro de metileno, tetracloreto de carbono e formaldeído). Os autores controlaram o estudo somente para etnia, idade do óbito e classe socioeconômica. A impossibilidade de controle das demais variáveis de confusão para câncer de mama conhecidas, ex. fatores hormonais e reprodutivos, pode ter causado viés, elevando a estimativa do risco. Pode também ter acontecido viés de informação, na classificação da exposição, pela utilização de uma matriz, sem acesso a resultados de avaliações quantitativas ou conhecimento real do tempo de exposição.

SUNG et al. (2007) descreveram o estudo de coorte retrospectiva com trabalhadoras da indústria de eletrônicos. Os resultados sugeriram elevação do risco de câncer de mama para trabalhadoras expostas a tricloretileno, principalmente antes de 1974. A caracterização da exposição necessita, entretanto, ser melhorada, pois se baseia somente em informes de órgão governamental sobre o cumprimento de legislação pela empresa e na normatização sobre o uso de solventes em fábricas em vigor a partir de 1974. Por outro lado, BLAIR et al. (1998), em coorte com trabalhadores de manutenção de aeronaves, não encontraram elevação na razão de mortalidade padronizada - SMR por câncer de mama para os expostos a tricloretileno.

ASCHENGRAU et al. (1998), ASCHENGRAU et al. (2003) e VIEIRA et al. (2005), em continuações do mesmo caso controle populacional, sugeriram elevação do risco de câncer de mama quanto maior a latência e maior o tempo de exposição ao tetracloretileno, porém não significante estatisticamente. Contrariando, CHANG et al. (2003b) e CHANG et al. (2005) em coorte retrospectiva não encontraram associação entre câncer de mama e exposição a tetracloretileno ou percloroetileno. Existem, entretanto, limitações no estudo: não houve quantificação das exposições, não foram controladas as possíveis variáveis de confusão como tabagismo, consumo de álcool, fatores hormonais e reprodutivos, hábitos e dieta. Podem ter acontecido exposições concomitantes a vários solventes.

Os estudos acima descritos possuem, na sua maioria, alguns limitantes comuns que dificultam a análise dos fatores de risco para o câncer de mama e que devem ser considerados em futuras pesquisas:

- ✓ Ausência ou deficiências nas histórias ocupacionais, por dificuldade de acesso às informações;

- ✓ Ausência ou limitada caracterização das exposições, sem avaliações quantitativas e sem considerar, no caso dos estudos ocupacionais, as possíveis exposições ambientais concomitantes;
- ✓ Dificuldade na diferenciação do produto realmente associado ao efeito no caso de exposições a misturas;
- ✓ Falta ou limitação na análise das variáveis de confusão: muitos estudos ocupacionais não controlam os fatores já conhecidos como os reprodutivos, hormonais, sociodemográficos, relacionados à dieta, consumo de álcool, tabagismo, antecedentes de doenças benignas da mama ou antecedentes familiares de câncer de mama;
- ✓ Não diferenciação dos períodos de maior suscetibilidade da mama às exposições, como os períodos pré-natal, peri-natal, puberdade e gravidez;
- ✓ Separação do comportamento dos variados subtipos de cânceres de mama frente às exposições: cânceres pré X pós-menopausa; receptor estrógeno-positivo X estrógeno-negativo X Erb-B2; diferenças histológicas;
- ✓ Avaliação dos fatores genéticos e epigenéticos;
- ✓ A maioria dos estudos epidemiológicos sobre câncer foi desenhado para homens, com isso o estudo dos cânceres específicos da mulher tem sido prejudicado.

Apesar dos limitantes expostos, os estudos analisados sugerem algum grau de evidência de associação, ainda que nem sempre significativa, entre o câncer de mama e as exposições ocupacionais ou ambientais aos seguintes solventes: benzeno; compostos alquilfenólicos; cloreto de metileno; 2,4 diaminotolueno; 1,1 dicloroetano; 1,2 dicloroetano; 1,2 dicloropropano; diisocianato; estireno; hidrocarbonetos monoaromáticos; hidrocarbonetos policíclicos aromáticos – PAH; percloroetileno; solventes clorados; solventes orgânicos; tetracloroetileno; tetracloroeto de carbono; tolueno; tricloroetileno; 1,2,3 tricloropropano.

Desafios a serem enfrentados nas futuras pesquisas:

- 1) Controle de todas as variáveis de confusão conhecidas sem tornar os questionários longos e cansativos.
- 2) Descoberta ou desenvolvimento de marcadores biológicos e marcadores pré-clínicos.
- 3) Realização de mais estudos epidemiológicos com os disruptores endógenos e com os carcinógenos já associados aos tumores mamários em animais.
- 4) Melhor esclarecimento da influência dos fatores ambientais, ocupacionais e relacionados ao estilo de vida, na expressão gênica.
- 5) Realização de grandes estudos epidemiológicos multicêntricos, para aumento do conhecimento quanto a interação genético-ambiental, envolvendo populações de variadas características genéticas, assim como de diferentes hábitos e formas de exposições.
- 6) Estímulo à maior participação dos países latino-americanos e em desenvolvimento nos estudos multicêntricos.

5.2. QUESTIONÁRIO

O módulo geral e o ocupacional do questionário, quanto ao tamanho, podem ser classificados como grandes, (15 páginas impressas, 35 páginas eletrônicas e 755 perguntas). A quantidade de questões, somada à forma de redação das perguntas, tornou o questionário penoso e cansativo, em especial as seções de moradia e de história ocupacional. As questões de moradia repetiram-se por 10 vezes, refletindo diferentes locais de moradia e as de exposição ocupacional repetiram-se por oito vezes (oito mudanças de

emprego ao longo da vida). O cansaço das entrevistadas e sua dificuldade em entender as perguntas são possíveis justificativas para a proporção obtida de respostas incertas e não confiáveis. Outra razão é o baixo nível de escolaridade e de renda da população entrevistada. Apesar desses resultados, quando comparado ao questionário de Goldberg e Labrèche (citado no método), o instrumento construído não ficou extenso. O questionário original de Goldberg e Labrèche possui 56 páginas impressas, no módulo geral e 19 páginas no ocupacional. No Canadá os autores não encontraram dificuldade para a aplicação de módulos tão extensos. A forma de coleta dados, entretanto, era telefônica e não por meio de entrevista pessoal em ambiente hospitalar. O questionário utilizado por DEMING et al. (2010) em piloto realizado na África possuía 578 questões e gerou fadiga em 9% dos entrevistados.

As perguntas relacionadas às exposições ocupacionais a produtos químicos precisam ser mais didáticas. O desconhecimento pelas entrevistadas da denominação dos produtos químicos pode levar à não caracterização das exposições. Ao invés da composição química ou até mesmo do nome comercial dos produtos, dever-se-ia abordar as atividades ou tarefas relacionadas às exposições desejadas. É o que fizeram Goldberg e Labrèche, no módulo ocupacional do seu questionário, assim como o Estudo Internacional sobre Cavidade Oral e Laringe, (também citado no capítulo do método). Ambos utilizaram questionários ocupacionais específicos para cada atividade com risco de exposição.

A coleta de dados com questionário digitalizado em notebooks foi boa. Porém, considerando a extensão do questionário e a necessidade de apoiar o computador em um dos braços para digitar, talvez fosse mais indicada a utilização de PDAs ou de equipamentos menores e mais leves, que caibam em uma mão e permitam maior mobilidade.

6. CONCLUSÕES

Nos animais existem 216 carcinógenos mamários conhecidos, sendo 30 solventes orgânicos. Dentre eles destacam-se: benzeno, óxido de etileno, nitrometano, o-toluidina, estireno, uretano, cloreto de vinila; e seis solventes clorados: 1,1-dicloreto, 1,2-dicloroetano, 1,2,3-tricloropropano, 1,2-dicloropropano, tetracloreto de carbono, cloreto de metileno.

O mecanismo de carcinogênese dos solventes na mama já foi proposto. Eles atuam diretamente como agentes genotóxicos ou indiretamente através de seus metabólitos, em especial durante as fases de rápida proliferação das células mamárias (pré-natal, peri-natal, puberdade e antes da primeira gravidez completa), nas células com receptores do tipo estrógeno e progesterona negativos. Nestes períodos as antigas células mamárias indiferenciadas são mais suscetíveis ao dano genético e à propagação do mesmo.

Dos 33 artigos que foram objeto do presente estudo, 11 (33,33%) eram casos-controles, 09 (27,27%) coortes, 01 (03,03%) transversal e 12 (36,36%) revisões bibliográficas. Oito estudos de caso-controle, cinco coortes, sete revisões e um estudo transversal sugeriram algum grau de associação entre o câncer de mama e exposições aos solventes (21 artigos ou 63,64%). Os agentes com associação proposta são: solventes orgânicos e, dentre eles, o benzeno, solventes clorados (tetracloretileno ou percloroetileno, tetracloreto de carbono, tricloretileno, cloreto de metileno), estireno e compostos alquilfenólicos. Sugere-se também associação com os PAH.

É necessária a realização de mais estudos epidemiológicos sobre câncer de mama e exposições ocupacionais e ambientais a solventes, com

atenção para as diferenças histopatológicas, imuno-histoquímicas e genéticas das neoplasias de mama. Em especial, são necessárias pesquisas no Brasil, pois não foram encontrados estudos epidemiológicos sobre câncer de mama e exposições ocupacionais ou ambientais aos solventes na região.

Quanto ao questionário, os dados de avaliação da entrevista sugerem a necessidade de aprimoramento tanto do texto do questionário quanto da forma de aplicação.

7. REFERÊNCIAS

Aitken Z, Walker K, Stegeman BH, Wark PA, Moss SM, McCormack VA, et al. Mammographic density and markers of socioeconomic status: a cross-sectional study. *BMC Cancer*. 2010;10:35.

American Joint Committee on Cancer. Breast cancer staging. 2009 [acesso em 10 maio 2011]. 7a edition: [Poster]. Disponível em: <http://www.cancerstaging.org/staging/posters/breast8.5x11.pdf>

Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003 May;72(5):1117-30.

Aschengrau A, Paulu C, Ozonoff D. Tetrachloroethylene-contaminated drinking water and the risk of breast cancer. *Environ Health Perspect*. 1998 Aug;106 Suppl 4:947-53.

Aschengrau A, Rogers S, Ozonoff D. Perchloroethylene-contaminated drinking water and the risk of breast cancer: additional results from Cape Cod, Massachusetts, USA. *Environ Health Perspect*. 2003 Feb;111(2):167-73.

Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M, Gallagher RP, Yang P. Identification of occupational cancer risks in British Columbia. A population-based case-control study of 995 incident breast cancer cases by menopausal status, controlling for confounding factors. *J Occup Environ Med*. 2000 Mar;42(3):284-310.

Barros ACSD, Barbosa EM, Gebrim LH, Anelli A, Figueira-Filho A, Del Giglio A, et al. Diagnóstico e tratamento do câncer de mama: Associação médica brasileira. Conselho federal de medicina; 2001. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/024.pdf

Birnbaum LS, Fenton SE. Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. *Environ Health Perspect.* 2003 Apr;111(4):389-94.

Blair A, Hartge P, Stewart PA, McAdams M, Lubin J. Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up. *Occup Environ Med.* 1998 Mar;55(3):161-71.

Brody JG, Rudel RA. Environmental pollutants and breast cancer. *Environ Health Perspect.* 2003 Jun;111(8):1007-19.

Brody JG, Moysich KB, Humblet O, Attfield KR, Beehler GP, Rudel RA. Environmental pollutants and breast cancer: epidemiologic studies. *Cancer.* 2007a Jun;109(12 Suppl):2667-711.

Brody JG, Rudel RA, Michels KB, Moysich KB, Bernstein L, Attfield KR, et al. Environmental pollutants, diet, physical activity, body size, and breast cancer: where do we stand in research to identify opportunities for prevention? *Cancer.* 2007b Jun;109(12 Suppl):2627-34.

Byczkowski JZ, Fisher JW. A computer program linking physiologically based pharmacokinetic model with cancer risk assessment for breast-fed infants. *Comput Methods Programs Biomed.* 1995 Feb;46(2):155-63.

Cantor KP, Stewart PA, Brinton LA, Dosemeci M. Occupational exposures and female breast cancer mortality in the United States. *J Occup Environ Med.* 1995 Mar;37(3):336-48.

CAS. Chemcats. [acesso em 17 maio 2011]. Disponível em: <http://www.cas.org/expertise/cascontent/chemcats.html>

Cassidy RA, Natarajan S, Vaughan GM. The link between the insecticide heptachlor epoxide, estradiol, and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Mar;90(1):55-64.

Chang YM, Tai CF, Lin RS, Yang SC, Chen CJ, Shih TS, et al. A proportionate cancer morbidity ratio study of workers exposed to chlorinated organic solvents in Taiwan. *Ind Health.* 2003a Apr;41(2):77-87.

Chang YM, Tai CF, Yang SC, Chen CJ, Shih TS, Lin RS, et al. A cohort mortality study of workers exposed to chlorinated organic solvents in Taiwan. *Ann Epidemiol.* 2003b Oct;13(9):652-60.

Chang YM, Tai CF, Yang SC, Lin RS, Sung FC, Shih TS, et al. Cancer incidence among workers potentially exposed to chlorinated solvents in an electronics factory. *J Occup Health.* 2005 Mar;47(2):171-80.

Clapp RW, Jacobs MM, Loechler EL. Environmental and occupational causes of cancer: new evidence 2005-2007. *Rev Environ Health.* 2008 2008 Jan-Mar;23(1):1-37.

Cocco P, Figgs L, Dosemeci M, Hayes R, Linet MS, Hsing AW. Case-control study of occupational exposures and male breast cancer. *Occup Environ Med.* 1998 Sep;55(9):599-604.

Colditz G, Rosner B, Chen W, Holmes M, Hankinson S. Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Feb;96(3):218-28.

Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol*. 2008 Aug;9(8):730-56.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001 Oct;358(9291):1389-99.

Costantini AS, Gorini G, Consonni D, Miligi L, Giovannetti L, Quinn M. Exposure to benzene and risk of breast cancer among shoe factory workers in Italy. *Tumori*. 2009 Jan-Feb;95(1):8-12.

Cunningham R, Shaw C, Blakely T, Atkinson J, Sarfati D. Ethnic and socioeconomic trends in breast cancer incidence in New Zealand. *BMC Cancer*. 2010;10:674.

DATASUS. Taxas de mortalidade específica por neoplasias malignas. 2009 [acesso em 18 maio 2011]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?idb2009/c10.def>

Davis DL, Bradlow HL, Wolff M, Woodruff T, Hoel DG, Anton-Culver H. Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect*. 1993 Oct;101(5):372-7.

DeBruin L, Josephy P. Perspectives on the chemical etiology of breast cancer. *Environ Health Perspect*. 2002 Feb;110 Suppl 1:119-28.

Deming SL, Egbuji A, Smith J, Gociu A, Young J, Carter C, et al. Challenges unique to the design of a comprehensive questionnaire assessing breast cancer risk factors among women in sub-Saharan Africa. *J Health Care Poor Underserved*. 2010 Feb;21(1 Suppl):11-6.

Djordjevic MV, Fan J, Hoffmann D. Assessment of chlorinated pesticide residues in cigarette tobacco based on supercritical fluid extraction and GC-ECD. *Carcinogenesis*. 1995 Nov;16(11):2627-32.

Dreyfuss JH. No gene-environment interactions found in Million Women Study of breast cancer. *CA Cancer J Clin*. 2010 Nov-Dec;60(6):341-2.

Dzubow RB, Makris S, Siegel Scott C, Barone S. Early lifestage exposure and potential developmental susceptibility to tetrachloroethylene. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2010 Feb;89(1):50-65.

Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471-4.

Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991 Nov;19(5):403-10.

Fenton R, Longo D. Biologia celular e angiogênese no câncer. In: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al., editors. *Harrison medicina interna*. 16a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda; 2006. p. 474-86.

Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. GLOBOCAN 2008. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010 [acesso em 12 maio 2011]. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/>.

FMABC. Hospitais de ensino. [acesso em 19 maio 2011]. Disponível em: [http://www.fmabc.br/index.php?option=com_content](http://www.fmabc.br/index.php?option=com_content&view=article&id=9&Itemid=19) &view=article&id=9&Itemid=19 Available from: <http://www.fuabc.org.br/>.

Furquim E, Nascimento V. O SUS e os cuidados às mulheres com câncer de mama na região do ABC. CD Anais do XI Congresso paulista de saúde pública: Associação paulista de saúde pública; 2009.

Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Koo J, Trudeau ME, Hood N. Diet and breast cancer: evidence that extremes in diet are associated with poor survival. *J Clin Oncol*. 2003 Jul;21(13):2500-7.

Gray J, Nudelman J, Engel C. State of the evidence: the connection between breast cancer and the environment: Breast Cancer Fund; 2010. Available from: <http://www.breastcancerfund.org>.

Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002 Nov;87(11):1234-45.

Hansen J. Elevated risk for male breast cancer after occupational exposure to gasoline and vehicular combustion products. *Am J Ind Med*. 2000 Apr;37(4):349-52.

Hansen J. Breast cancer risk among relatively young women employed in solvent-using industries. *Am J Ind Med*. 1999 Jul;36(1):43-7.

Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, Johnson J, Doyle PJ, Campbell FC, et al. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer*. 1982 Mar;45(3):361-6.

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. Bethesda, MD [acesso em 27 abr 2011]; based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2011. Disponível em: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/

INCA – Instituto Nacional do Câncer. Documento de consenso - Controle do câncer de mama. Rio de Janeiro; 2004. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/recomendacoes>.

INCA – Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2009. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2010/>

INCA. SISMAMA - Informação para o avanço das ações de controle do câncer de mama no Brasil. Rio de Janeiro: 2010.

IARC. Preamble - IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: IARC; 2006. Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/index.php>.

IARC – International Agency for Research on Cancer. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–101. 2011 [acesso em 17 maio 2011]. Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>.

Jameson J, Kopp P. Princípios de genética humana. In: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al., editors. Harrison medicina interna. 16a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda; 2006. p. 377-95.

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.

Jovanovic J, Rønneberg JA, Tost J, Kristensen V. The epigenetics of breast cancer. *Mol Oncol*. 2010 Jun;4(3):242-54.

Kawase T, Matsuo K, Hiraki A, Suzuki T, Watanabe M, Iwata H, et al. Interaction of the effects of alcohol drinking and polymorphisms in alcohol-metabolizing enzymes on the risk of female breast cancer in Japan. *J Epidemiol*. 2009;19(5):244-50.

King MC, Marks JH, Mandell JB, The New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003 Oct;302(5645):643-6.

Labrèche FP, Goldberg MS. Exposure to organic solvents and breast cancer in women: a hypothesis. *Am J Ind Med*. 1997 Jul;32(1):1-14.

Labrèche F, Goldberg MS, Valois MF, Nadon L. Postmenopausal breast cancer and occupational exposures. *Occup Environ Med*. 2010 Apr;67(4):263-9.

Lasserre JP, Fack F, Revets D, Planchon S, Renaut J, Hoffmann L, et al. Effects of the endocrine disruptors atrazine and PCB 153 on the protein expression of MCF-7 human cells. *J Proteome Res*. 2009 Dec;8(12):5485-96.

Lee AH, Ellis IO. The Nottingham prognostic index for invasive carcinoma of the breast. *Pathol Oncol Res*. 2008 Jun;14(2):113-5.

Lee PN, Hamling J. Environmental tobacco smoke exposure and risk of breast cancer in nonsmoking women: a review with meta-analyses. *Inhal Toxicol.* 2006 Dec;18(14):1053-70.

Leite E. Solventes orgânicos. In: Oga S, Camargo M, Batistuzzo J, editors. *Fundamentos de toxicologia*. 3a ed. São Paulo: Atheneu; 2008. p. 275- 324.

Lichtenstein P, Holm N, Verkasalo P, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000 Jul;343(2):78-85.

Lin CH, Lin PH. Induction of ROS formation, poly(ADP-ribose) polymerase-1 activation, and cell death by PCB126 and PCB153 in human T47D and MDA-MB-231 breast cancer cells. *Chem Biol Interact.* 2006 Aug;162(2):181-94.

Lippman M. Câncer de Mama. In: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al., editors. *Harrison Medicina Interna*. 16a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda; 2006. p. 542-9.

Loomis DP, Wolf SH. Mortality of workers at a nuclear materials production plant at Oak Ridge, Tennessee, 1947-1990. *Am J Ind Med.* 1996 Feb;29(2):131-41.

Machado-Santelli G, Siviero F. Mutagênese e carcinogênese. In: Oga S, Camargo M, Batistuzzo J, editors. *Fundamentos de toxicologia*. 3a ed. São Paulo: Atheneu; 2008. p. 81-99.

Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol.* 2010a Jun;4(3):174-91.

Mavaddat N, Pharoah PD, Blows F, Driver KE, Provenzano E, Thompson D, et al. Familial relative risks for breast cancer by pathological subtype: a population-based cohort study. *Breast Cancer Res.* 2010b;12(1):R10.

Menvielle G, Kunst AE, van Gils CH, Peeters PH, Boshuizen H, Overvad K, et al. The contribution of risk factors to the higher incidence of invasive and in situ breast cancers in women with higher levels of education in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol.* 2011 Jan;173(1):26-37.

Michels KB, Mhllajee AP, Roset-Bahmanyar E, Beehler GP, Moysich KB. Diet and breast cancer: a review of the prospective observational studies. *Cancer.* 2007 Jun;109(12 Suppl):2712-49.

Ministério da Saúde do Brasil. Doenças relacionadas ao trabalho: manual de procedimentos para os serviços de saúde. Brasília, DF; 2001.

Ministério da Saúde do Brasil. Lista de doenças relacionadas ao trabalho. Brasília, DF; 2005.

Morin P, Trent J, Collins F, Vogelstein B. Genética do câncer. In: KASPER D, BRAUNWALD E, FAUCI A, HAUSER S, LONGO D, JAMESON J, et al., editors. *Harrison medicina interna.* 16a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda; 2006. p. 468-74.

Mundt KA, Birk T, Burch MT. Critical review of the epidemiological literature on occupational exposure to perchloroethylene and cancer. *Int Arch Occup Environ Health.* 2003 Sep;76(7):473-91.

Nanak E, Vijayalakshmi MA, Chadha KC. Segregation of normal and pathological human red blood cells, lymphocytes and fibroblasts by immobilized metal-ion affinity partitioning. *J Mol Recognit*. 1995 1995 Jan-Apr;8(1-2):77-84.

National Cancer Institute. Breast cancer. [acesso em 10 maio 2011a]. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast>

National Cancer Institute. Cancer staging. [acesso em 10 maio 2011b]. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/staging>

National Cancer Institute. Cancer Advances in Focus: Breast cancer. [atualização em 23 set 2010; acesso em 10 maio 2011c]. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/cancer-advances-in-focus/breast>

National Toxicology Program. Final Report on Carcinogens Background Document for Styrene. *Rep Carcinog Backgr Doc*. 2008 Sep(8-5978):i-398.

NIOSH. Organic solvents [acesso em 18 maio 2011]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/niosh/topics/organsolv/>

Parrella P. Epigenetic Signatures in Breast Cancer: Clinical Perspective. *Breast Care (Basel)*. 2010;5(2):66-73.

Peplonska B, Stewart P, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Brinton LA, Gromiec JP, et al. Occupational exposure to organic solvents and breast cancer in women. *Occup Environ Med*. 2010 Nov;67(11):722-9.

Peplowska B, Szeszenia-Dabrowska N. [Occupational risk factors for breast cancer in the epidemiological studies]. *Med Pr*. 2001;52(6):483-95.

Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug;406(6797):747-52.

Petralia SA, Chow WH, McLaughlin J, Jin F, Gao YT, Dosemeci M. Occupational risk factors for breast cancer among women in Shanghai. *Am J Ind Med*. 1998 Nov;34(5):477-83.

Petralia SA, Vena JE, Freudenheim JL, Dosemeci M, Michalek A, Goldberg MS, et al. Risk of premenopausal breast cancer in association with occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and benzene. *Scand J Work Environ Health*. 1999 Jun;25(3):215-21.

Pfeifer GP, Hainaut P. Next-generation sequencing: emerging lessons on the origins of human cancer. *Curr Opin Oncol*. 2011 Jan;23(1):62-8.

Pinho V. Perfil de Risco para Câncer de Mama em uma População-alvo do Programa Viva Mulher: um inquérito epidemiológico nas Unidades de Saúde da Família do município de Teresópolis/Rio de Janeiro. [dissertação de mestrado] Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2004.

Pinho V, Coutinho E. Variáveis associadas ao câncer de mama em usuárias de unidades básicas de saúde. *Cad Saúde Pública*. 2007 Mai;23(5):1061-9.

Pollán M. [Breast cancer in women and occupation. A review of the evidence]. *Gac Sanit*. 2001 Dec;15 Suppl 4:3-22.

Pollán M, Gustavsson P. High-risk occupations for breast cancer in the Swedish female working population. *Am J Public Health*. 1999 Jun;89(6):875-81.

Quach T, Nguyen KD, Doan-Billings PA, Okahara L, Fan C, Reynolds P. A preliminary survey of Vietnamese nail salon workers in Alameda County, California. *J Community Health*. 2008 Oct;33(5):336-43.

Rauscher GH, Sandler DP, Poole C, Pankow J, Shore D, Bloomfield CD, et al. Is family history of breast cancer a marker of susceptibility to exposures in the incidence of de novo adult acute leukemia? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003 Apr;12(4):289-94.

Ray RM, Gao DL, Li W, Wernli KJ, Astrakianakis G, Seixas NS, et al. Occupational exposures and breast cancer among women textile workers in Shanghai. *Epidemiology*. 2007 May;18(3):383-92.

Rennix C, Quinn M, Amoroso P, Eisen E, Wegman D. Risk of breast cancer among enlisted Army women occupationally exposed to volatile organic compounds. *Am J Ind Med*. 2005 Sep;48(3):157-67.

Rudel RA, Attfield KR, Schifano JN, Brody JG. Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention. *Cancer*. 2007 Jun;109(12 Suppl):2635-66.

Russo J, Hu YF, Silva ID, Russo IH. Cancer risk related to mammary gland structure and development. *Microsc Res Tech*. 2001 Jan;52(2):204-23.

Rutherford K, Bennion BJ, Parson WW, Daggett V. The 108M polymorph of human catechol O-methyltransferase is prone to deformation at physiological temperatures. *Biochemistry*. 2006 Feb;45(7):2178-88.

Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol*. 2009 Nov;10(11):1033-4.

Shaham J, Gurvich R, Goral A, Czerniak A. The risk of breast cancer in relation to health habits and occupational exposures. *Am J Ind Med.* 2006 Dec;49(12):1021-30.

Shu XO, Nesbit ME, Buckley JD, Krailo MD, Robinson LL. An exploratory analysis of risk factors for childhood malignant germ-cell tumors: report from the Childrens Cancer Group (Canada, United States). *Cancer Causes Control.* 1995 May;6(3):187-98.

Smith PE. Breast cancer prevention and detection update. *Semin Oncol Nurs.* 1993 Aug;9(3):150-4.

Snedeker SM. Chemical exposures in the workplace: effect on breast cancer risk among women. *AAOHN J.* 2006 Jun;54(6):270-9; quiz 80-1.

Sorlie T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. *Eur J Cancer.* 2004 Dec;40(18):2667-75.

Steenland K, Stayner L, Deddens J. Mortality analyses in a cohort of 18 235 ethylene oxide exposed workers: follow up extended from 1987 to 1998. *Occup Environ Med.* 2004 Jan;61(1):2-7.

Steenland K, Whelan E, Deddens J, Stayner L, Ward E. Ethylene oxide and breast cancer incidence in a cohort study of 7576 women (United States). *Cancer Causes Control.* 2003 Aug;14(6):531-9.

Stevens RG, Hansen J, Costa G, Haus E, Kauppinen T, Aronson KJ, et al. Considerations of circadian impact for defining 'shift work' in cancer studies: IARC Working Group Report. *Occup Environ Med.* 2011 Feb;68(2):154-62.

Sung TI, Chen PC, Jyuhn-Hsiarn Lee L, Lin YP, Hsieh GY, Wang JD. Increased standardized incidence ratio of breast cancer in female electronics workers. *BMC Public Health*. 2007;7:102.

Takamura-Enya T, Ishihara J, Tahara S, Goto S, Totsuka Y, Sugimura T, et al. Analysis of estrogenic activity of foodstuffs and cigarette smoke condensates using a yeast estrogen screening method. *Food Chem Toxicol*. 2003 Apr;41(4):543-50.

Tang P, Skinner KA, Hicks DG. Molecular classification of breast carcinomas by immunohistochemical analysis: are we ready? *Diagn Mol Pathol*. 2009 Sep;18(3):125-32.

Tavassoli F, Devilee P. World Health Organization - Classification of Tumors, Tumors of the Breast and Female Genital Organs. 2nd edition ed. Lyon, France: IARC Press; 2003.

Thériault G. Electromagnetic fields and cancer risks. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1992;40 Suppl 1:S55-62.

Tjonneland A, Christensen J, Olsen A, Stripp C, Thomsen BL, Overvad K, et al. Alcohol intake and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control*. 2007 May;18(4):361-73.

Travis RC, Reeves GK, Green J, Bull D, Tipper SJ, Baker K, et al. Gene-environment interactions in 7610 women with breast cancer: prospective evidence from the Million Women Study. *Lancet*. 2010 Jun;375(9732):2143-51.

Troisi R, Hatch EE, Titus-Ernstoff L, Hyer M, Palmer JR, Robboy SJ, et al. Cancer risk in women prenatally exposed to diethylstilbestrol. *Int J Cancer*. 2007 Jul;121(2):356-60.

Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2008;9:321-45.

Vieira V, Aschengrau A, Ozonoff D. Impact of tetrachloroethylene-contaminated drinking water on the risk of breast cancer: using a dose model to assess exposure in a case-control study. *Environ Health*. 2005;4(1):3.

Villeneuve S, Cyr D, Lynge E, Orsi L, Sabroe S, Merletti F, et al. Occupation and occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in male breast cancer: a case-control study in Europe. *Occup Environ Med*. 2010 Dec;67(12):837-44.

Warner M, Eskenazi B, Mocarelli P, Gerthoux P, Samuels S, Needham L, et al. Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect*. 2002 Jul;110(7):625-8.

Weiderpass E, Pukkala E, Kauppinen T, Mutanen P, Paakkulainen H, Vasama-Neuvonen K, et al. Breast cancer and occupational exposures in women in Finland. *Am J Ind Med*. 1999 Jul;36(1):48-53.

Weiderpass E, Meo M, Vainio H. Risk Factors for Breast Cancer, Including Occupational Exposures. *Saf Health Work* [serial on the Internet]. 2011; (2): Available from: http://www.eshaw.org/journal/view.html?uid=83&start=&sort=Regnum-0&scale=50&key=&oper=&key_word=&year1=&year2=&Vol=002&Num=01&PG=&book=Journal&mod=current_issue_main&sflag=&sub_box=Y&aut_box=Y&sos_box=&pub_box=Y&key_box=&abs_box=&year=2011&view_mod=A R.

Welp EA, Weiderpass E, Boffetta P, Vainio H, Vasama-Neuvonen K, Petralia S, et al. Environmental risk factors of breast cancer. *Scand J Work Environ Health*. 1998 Feb;24(1):3-7.

Wennborg H, Yuen J, Nise G, Sasco AJ, Vainio H, Gustavsson P. Cancer incidence and work place exposure among Swedish biomedical research personnel. *Int Arch Occup Environ Health*. 2001 Oct;74(8):558-64.

Weyandt J, Ellsworth RE, Hooke JA, Shriver CD, Ellsworth DL. Environmental chemicals and breast cancer risk--a structural chemistry perspective. *Curr Med Chem*. 2008;15(26):2680-701.

WHO – World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva; 2008. Disponível em: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf

Wolff MS, Collman GW, Barrett JC, Huff J. Breast cancer and environmental risk factors: epidemiological and experimental findings. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1996;36:573-96.

Zago A, Pereira LA, Braga AL, Bousquat A. [Breast cancer mortality in women of Southern Brazil, 1980-1999]. *Rev Saude Publica*. 2005 Aug;39(4):641-5.

Zhang SM, Lee IM, Manson JE, Cook NR, Willett WC, Buring JE. Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study. *Am J Epidemiol*. 2007 Mar;165(6):667-76.

ANEXOS E APÊNDICES

ANEXO 1

**Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de
Saúde Pública da Universidade de São Paulo**

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – COEP/FSP**

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

OF.COEP/19/10

5 de março de 2010.

Prezado(a) Pesquisador(a) e Orientador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo – COEP/FSP, **analisou** em sua **1.ª/10 Sessão Ordinária**, realizada em **19/02/2010**, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – CNS e suas complementares o protocolo de pesquisa n.º **2040**, intitulado "**EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL E AMBIENTAL A SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS E CÂNCER DE MAMA**", área temática **GRUPO III**, sob responsabilidade do(a) pesquisador(a) **Renata Matsumoto** e orientação do(a) Professor(a) **Lys Esther Rocha**, considerando que as recomendações anteriormente apresentadas por este COEP foram atendidas. Protocolo de pesquisa **APROVADO**.

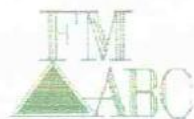
• Atenciosamente,

Cláudio Leone
Professor Titular

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa - COEP

ANEXO 2

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina do ABC



Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Medicina do ABC
Manitida pela Fundação do ABC

Santo André, 12 de Fevereiro de 2010.

PROTOCOLO CEP/FMABC. REGISTRADO SOB O Nº. 338/2009

Ilmo(a). Sr(a).

RENATA MATSMOTO

Prezado (a) Senhor (a):

Projeto de Pesquisa Intitulado: **"EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL E AMBIENTAL A SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS E CÂNCER DE MAMA"**

Vimos por meio desta, informar que em reunião do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina do ABC, realizada em **10/02/2010**, foi **aprovado** o protocolo de pesquisa acima mencionado.

O Comitê de Ética em Pesquisa da FMABC, em obediência à Resolução 196/96, deverá encaminhar a CONEP/MS, relatórios anuais dos projetos de pesquisa que encontram-se em andamento. Solicitamos informar sobre o andamento do seu projeto anualmente isto é, se já foi concluído, suspenso ou se ainda está em andamento; neste último caso comunicar qual o tempo previsto para a conclusão do mesmo, e encaminhar breve resumo dos resultados obtidos no estudo.

Sem mais para o momento, subscrevemo-nos com os protestos de estima e consideração.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Elie Fiss
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa da FMABC

ANEXO 3

Autorização do Hospital Mario Covas



TERMO DE COMPROMISSO

Declaro, estar ciente da realização da pesquisa intitulado "EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL E AMBIENTAL A SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS E CÂNCER DE MAMA". nas dependências do **HOSPITAL ESTADUAL MARIO COVAS** e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, **AUTORIZO SUA EXECUÇÃO.**

Santo André, 28 de novembro de 2009.


DR. DESIRÉ CARLOS CALLEGARI
Diretor Técnico

APÊNDICE 1

Termo de Consentimento Formal Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto:

EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL E AMBIENTAL A SUSTÂNCIAS QUÍMICAS E CÂNCER DE MAMA

Pesquisador Responsável: RENATA MATSMOTO

Este projeto tem o objetivo de construir e testar um questionário para câncer de mama e exposição ocupacional e ambiental às substâncias químicas. O estudo dos fatores de risco, em especial os químicos, relacionados ao desenvolvimento do câncer de mama é importante para a implementação de medidas preventivas.

Para tanto será necessário que os participantes do estudo respondam a um questionário com perguntas sobre fatores sociodemográficos, hormonais, reprodutivos, relacionados aos hábitos de vida; nutricionais; ambientais e ocupacionais.

Os participantes do projeto não serão submetidos a riscos.

Após ler e receber explicações sobre a pesquisa, e ter meus direitos de:

1. Receber resposta a qualquer pergunta e esclarecimento sobre os procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados à pesquisa;
2. Retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo;
3. Não ser identificado e ser mantido o caráter confidencial das informações relacionadas à privacidade.
4. Procurar esclarecimentos com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, no telefone 11 3061-7779 ou Av. Dr. Arnaldo, 715 – Cerqueira César, São Paulo - SP, em caso de dúvidas ou notificação de acontecimentos não previstos.

Declaro estar ciente do exposto e desejar participar do projeto.

São Paulo, ____ de ____ de ____.

Nome do sujeito: _____

Assinatura: _____

Eu, RENATA MATSMOTO, declaro que forneci todas as informações referentes ao projeto ao participante.

_____ Data: ____/____/____.

Telefone : (11) 3061-8419

APÊNDICE 2

Questionário Geral

CÂNCER DE MAMA E EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL E AMBIENTAL A SOLVENTES
QUESTIONARIO GERAL

ID - Número do Prontuário (SAME)			
DATA CG – data da coleta questionário geral ___ / ___ / ____ (dd/mm/aaaa)			
ENTREV1 – nome do entrevistador:			
1- RENATA	3- ANDRE	5- Teste	7- Priscila
2- RAFAEL	4- KAIO	6- Marcela	
Hora início da entrevista geral: HIEH ___ horas HIEMG ___ minutos			
<u>DADOS DE PRONTUARIO:</u>			
DP - Diagnóstico principal: _____			CID – CID10: _ _ _ _ _
FEA – Fez exame anatomopatológico?			
0 – não	1 – sim	77 – não sabe	99 – não se aplica
RFEA – Descrição do resultado do exame anatomopatológico:			
EDNA Tem exame imuno-histoquímico?			
0. Não	1. Sim	77 não sabe	99 não se aplica
REDNA Qual o resultado do Receptor de Estrógeno - RE?			
0. Negativo	1. Positivo	77 não sabe	99 não se aplica
REDNA1 Qual o resultado do Receptor de Progesterona - RP?			
0. Negativo	1. Positivo	77 não sabe	99 não se aplica
REDNA2 Qual o resultado do CERB2?			
0. Negativo	1. Positivo	77 não sabe	99 não se aplica
BRCA1 Fez BRCA1?			
0. Não	1. Sim	77 não sabe	99 não se aplica
BRCA1R Resultado BRCA1:			
0. Negativo	1. Positivo	77 não sabe	99 não se aplica
BRCA2 Fez BRCA2?			
0. Não	1. Sim	77 não sabe	99 não se aplica
BRCA2R Resultado BRCA2:			
0. Negativo	1. Positivo	77 não sabe	99 não se aplica
ANATM Pegar resultado anatomopatolog e imuno-histoq depois?			
0. Não	1. Sim	77 não sabe	99 não se aplica
BIOP Fez alguma biopsia na mama?			
0. Não	1. Sim	77 não sabe	99 não se aplica
NBIOP quantas biopsias de mama já fez? ___ biopsias			
77 não sabe		99 não se aplica	
RBIOP1 A RBIOP5 Quais foram os resultados diagnósticos? (RESPOSTAS MÚLTIPLAS)			
1. Cisto	4. Doença inflamatória	99 Não se aplica	
2. Nódulo benigno	5. OUTRO		
3. Câncer de mama	77 Não sabe		

SEÇÃO A – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS**NOME** – Qual o seu nome? _____**RG** – Qual o número do seu RG? _____ Qual a data do seu nascimento? __/__/____**ANOS** – Qual sua idade? ____ anos **DAH** – Data admissão hospitalar __/__/____**DEPA** – Departamento onde a paciente se encontra internada:

- | | | |
|---------------------|------------------------|------------------------|
| 1. MASTOLOGIA | 4. CLÍNICA MÉDICA 2 | 7. CLÍNICA CIRÚRGICA 3 |
| 2. HOSPITAL DIA | 5. CLÍNICA CIRÚRGICA 1 | 8. CLÍNICA CIRÚRGICA 4 |
| 3. CLÍNICA MÉDICA 1 | 6. CLÍNICA CIRÚRGICA 2 | 9. OUTRO _____ |

TIPO – classificação da paciente:

- | | |
|-------------|---------|
| 0- CONTROLE | 1- CASO |
|-------------|---------|

RES – Qual o endereço de sua residência atual? _____**BAIR** – Bairro _____ **MUN** Município – _____**ESTA** – Estado ____ **TELR** – Telefone resid. – _____**Celular** – _____ **EMA** – E-mail – _____**ETN** – Qual sua raça/ etnia?

- | | | | |
|------------|----------|-----------|----------|
| 1. Amarela | 2. Negra | 3. Branca | 4. Parda |
|------------|----------|-----------|----------|

ECIV – Qual seu estado Civil?

- | | | |
|------------------|---------------|----------|
| 1. Solteira | 4. Separada | 7. Outro |
| 2. Casada | 5. Divorciada | _____ |
| 3. Vivendo Junto | 6. Viúva | |

RELI – Qual sua religião?

- | | | |
|----------------------------|------------------------|----------|
| 1. Católica | 4. Espírita | 7. Outra |
| 2. Protestante/ evangélica | 5. Ateu | _____ |
| 3. Judeu | 6. Testemunha de Jeová | |

ESC Qual sua escolaridade?

- | | | |
|---------------------------|------------------------|------------------------|
| 1. Fundamental incompleto | 4. Médio completo | 7. Especialização |
| 2. Fundamental completo | 5. Superior incompleto | 8. Mestrado/ Doutorado |
| 3. Médio incompleto | 6. Superior completo | |

PVC - Quantas pessoas (incluindo você) vivem em sua casa? ____ pessoas**REND** – Qual a renda de toda sua família? (salário mínimo = R\$545,00)

1. Até 545,00 reais (< 1 salário mínimo)
2. De 546,00 a 2.725,00 reais (1-5 salários mínimos)
3. De 2.726,00 a 5.450,00 reais (6-10 salários mínimos)
4. De 5.451,00 a 8.175,00 reais (11-15 salários mínimos)
5. De 8.176,00 a 10.900,00 reais (16-20 salários mínimos)
6. Mais de 10.901,00 reais (>20 salários mínimos)

OCUPP Qual é ou foi a principal ocupação que a senhora teve durante a vida? _____

SEÇÃO B – HISTÓRIA HORMONAL E REPRODUTIVA

AMPR Quantos anos a senhora tinha quando ficou menstruada pela primeira vez? ___ anos

QVFG Quantas vezes a senhora ficou grávida? _____

77 não sabe

99 não se aplica

ABORT A senhora já teve algum aborto?

0. Não

1. Sim

77 não sabe

99 não se aplica

NABOR Se sim, quantos? ____

77 não sabe

99 não se aplica

APGC Quantos anos a senhora tinha quando teve a primeira gravidez completa? _____anos

77 não sabe

99 não se aplica

AULFI Quantos anos a senhora tinha quando deu a luz ao seu último filho? ___ anos

77 se não sabe

99 não se aplica

Para cada gravidez, independente se completa ou não, preencha o dados abaixo:

DA Primeira a Quinta gravidez (muda o número de 1 a 5 após a variável):

DNA1 Qual a data do nascimento ou do termino da gravidez? __ / __ / ____

77 não sabe

99 não se aplica

GUM1 Gravidez única ou múltipla?

1. Única

3. Múltipla

99 Não se aplica

2. Gêmeos

77 Não sabe

TGR1 Qual o tipo desta gravidez?

1. Nativivo

3. Aborto

5. Gravidez

99 não se aplica

2. Natimorto

espontâneo

ectópica

4. Aborto

77 Não sabe

DURG1 Qual a duração da gravidez em semanas? _____ semanas

77 Não sabe

99 não se aplica

AMAM1 O bebê foi amamentado?

0. Não

77 Não

99 não se

1. Sim

sabe

aplica

TAMA1 Quanto tempo o bebê foi amamentado (em meses)? _____ meses

77 Não sabe

99 não se aplica

ANTIC A senhora toma ou já tomou pílulas anticoncepcionais?

0. Não, nunca tomou

2. Sim, parou de tomar

99 não se aplica

1. Sim, está tomando

77 Não sabe informar

NANTI Se tomou ou esta tomando, qual o nome? _____

TANTI Por quanto tempo a senhora toma ou tomou estas pílulas? ____ meses

MENO A senhora já entrou na menopausa?

0. Não

1. Sim

77 não sabe

99 não se aplica

AMENO Quantos anos a senhora tinha quando entrou na menopausa? _____ anos

77 não sabe

99 não se aplica

HMENO A senhora que já entrou na menopausa, costuma tomar ou já tomou hormônios para controlar seus efeitos ruins?

- | | | | |
|---------------------|----------------------|------------------------|------------------------------------------|
| 0. Não, nunca tomou | 1. Sim, está tomando | 2. Sim, parou de tomar | 77 Não sabe informar
99 não se aplica |
|---------------------|----------------------|------------------------|------------------------------------------|

THMEN Por quanto tempo a senhora toma ou tomou estes hormônios? ____ meses

- | | |
|----------------------|------------------|
| 77 Não sabe informar | 99 não se aplica |
|----------------------|------------------|

NHMEN Qual o nome do hormônio? _____

SEÇÃO C - HÁBITOS DE VIDA

ATIVIDADE FISICA

Vamos tentar lembrar o tempo gasto em cada atividade, em minutos, POR DIA, durante a semana (2 a 6 feira) e o fim de semana (sábado e domingo).

Limpando a casa

TCASA1 Durante a semana ____ min/ dia

TCASA2 Durante o fim de semana ____ min/ dia

Cozinhando

TCOZ1 Durante a semana ____ min/ dia

TCOZ2 Durante o fim de semana ____ min/ dia

Lavando roupas

TLAV1 Durante a semana ____ min/ dia

TLAV2 Durante o fim de semana ____ min/ dia

Passando roupas

TROU1 Durante a semana ____ min/ dia

TROU2 Durante o fim de semana ____ min/ dia

Caminhando para locomoção habitual

TLOC1 Durante a semana ____ min/ dia

TLOC2 Durante o fim de semana ____ min/ dia

Cuidando das crianças

TCRI1 Durante a semana ____ min/ dia

TCRI2 Durante o fim de semana ____ min/ dia

Trabalhando no escritório

TESC1 Durante a semana ____ min/ dia

TESC2 Durante o fim de semana ____ min/ dia

TESC3 Descreva: _____

Quantos minutos por dia a senhora assiste a TV, durante a semana e o fim de semana?

TTVS Durante a semana ____ min/ dia

TTVF Durante o fim de semana ____ min/ dia

EMPR A senhora tem empregada domestica para ajudá-la com os afazeres da casa?

- | | | | |
|--------|--------|-------------|------------------|
| 0. Não | 1. Sim | 77 não sabe | 99 não se aplica |
|--------|--------|-------------|------------------|

ESPOR A senhora pratica atualmente algum esporte?

- | | | | |
|--------|--------|-------------|------------------|
| 0. Não | 1. Sim | 77 não sabe | 99 não se aplica |
|--------|--------|-------------|------------------|

NESPOR Qual esporte a senhora pratica atualmente? _____

AESPOR Com quantos anos começou a praticar este esporte? ____ anos

- | | |
|-------------|------------------|
| 77 não sabe | 99 não se aplica |
|-------------|------------------|

TESPOR Quantos minutos por semana a senhora pratica este esporte? ____ minutos/ semana

ESPORJ a senhora praticava algum esporte quando jovem?

- | | | | |
|-------|-------|-------------|------------------|
| 0 não | 1 sim | 77 não sabe | 99 não se aplica |
|-------|-------|-------------|------------------|

NESPJ Qual esporte a senhora praticava quando mais jovem? _____

AESPJ Com quantos anos começou a praticar este esporte? ___ anos
77 não sabe 99 não se aplica

APESJ Com quantos anos parou de praticar este esporte? ___ anos
77 não sabe 99 não se aplica

TESPJ Quantos minutos por semana a senhora praticava este esporte? _____ minutos/ semana

HABITO DE FUMAR

FUMO A senhora fuma ou já fumou cigarro?

0. Não, nunca fumou 2. Sim, parou de fumar 99 não se aplica
1. Sim, está fumando 77 Não sabe informar

NFUMO Se sim, quantos cigarros, em media, a senhora fuma ou fumou por dia? ___ cigarros
77 não sabe 99 não se aplica

AFUMO Se sim, quantos anos a senhora tinha quando começou a fumar regularmente? ___ anos
77 não sabe 99 não se aplica

IPFUM Quantos anos a senhora tinha quando fumou pela ultima vez? ___ anos
77 não sabe 99 não se aplica

MANUF A senhora fuma ou já fumou cigarro manufacturado, com filtro?

0. Não, nunca fumou 2. Sim, parou de fumar 99 não se aplica
1. Sim, está fumando 77 Não sabe informar

MMANUF Se sim, qual a marca? _____ **NMANUF quantos cigarros por dia?** _____

IIMANU Qual a idade de inicio? ___ anos 77 não sabe 99 não se aplica

IPMANU Qual a idade que parou? ___ anos 77 não sabe 99 não se aplica

SFMANU A senhora fuma ou já fumou cigarro manufacturado, sem filtro?

0. Não 1. Sim 77 Não sabe

MSFMAN Se sim, qual a marca? _____ **NSFMAN Quantos cigarros por dia?** _____

IISFMA Qual a idade de inicio? ___ anos **IPSFMA Qual a idade que parou?** ___ anos

ENPA A senhora fuma ou já fumou cigarro enroladinho de papel?

0. Não, nunca fumou 2. Sim, parou de fumar 99 não se aplica
1. Sim, está fumando 77 Não sabe informar

MENPA Se sim, qual a marca? _____ **NENPA Quantos cigarros por dia?** _____

IENPA Qual a idade de inicio? _____ anos **IPENPA Qual a idade que parou?** _____ anos

PALHA A senhora fuma ou já fumou cigarro enroladinho de palha?

0. Não, nunca fumou 2. Sim, parou de fumar 99 não se aplica
1. Sim, está fumando 77 Não sabe informar

MPALHA Se sim, qual a marca? _____ **NPALHA Quantos cigarros por dia?** _____

IIPALH Qual a idade de inicio? ___ anos **IPPALH Qual a idade que parou?** ___ anos

AS QUESTOES SOBRE TABAGISMO PASSIVO**VIVFUM A senhora vive ou viveu junto com algum fumante?**

0. Não 1. Sim 77 não sabe 99 não se aplica

TEMCAS quantos anos a senhora vive ou viveu junto com essa pessoa? ____anos

77 não sabe 99 não se aplica

As questões abaixo são sobre o habito do fumo da pessoa com quem a senhora viveu na sua presença:**AIFE Quantos anos a senhora tinha quando ela começou a fumar? ____ anos**

77 não sabe 99 não se aplica

FUSEM Durante a semana, quantas HORAS POR DIA ela fumava em sua presença? ____ horas/ dia

77 não sabe 99 não se aplica

VPSF Durante a semana, quantos dias ela fumava? (0 a 5 dias) ____ dias/ semana

77 não sabe 99 não se aplica

FUFSM Durante o fim de semana, quantas HORAS POR DIA ela fumava em sua presença?

____ horas/ dia 77 não sabe 99 não se aplica

VPFSF Durante o fim-de-semana, quantos dias ela fumava? (sábado e domingo – 0 a 2 dias)

____ dias/ fim-de-semana 77 não sabe 99 não se aplica

PARFU essa pessoa parou de fumar?

0. Não 1. Sim 77 não sabe 99 não se aplica

APFE Quantos anos a senhora tinha quando essa pessoa parou de fumar? ____ anos

77 Não sabe 99 não se aplica

As questões abaixo são sobre o fumo no seu local de trabalho:**TRABFU A senhora trabalha ou trabalhou em um lugar fechado onde as pessoas fumavam?**

0. Não 1. Sim 77 não sabe 99 não se aplica

Descreva os períodos durante os quais a senhora trabalhou com fumantes:**IITRAF Quantos anos a senhora tinha quando a senhora começou a trabalhar com fumantes?__ anos**

77 não sabe 99 não se aplica

IPTRAF Quantos anos a senhora tinha quando a senhora parou de trabalhar com fumantes? __ anos

77 não sabe 99 não se aplica

NFUMT Qual o nível de fumaça de cigarro do seu local de trabalho?0. Nenhuma 2. Muita 99 Não se aplica
1. Pouca 77 Não sabe**HABITOS DE BEBIDA****ALCO A senhora consome ou já consumiu (em alguma época da vida) bebidas com álcool?**0. Não, nunca 2. Sim, só no passado 99 não se aplica
1. Sim, ainda bebe 77 não sabe**FALCO1 Com que frequência a senhora bebe álcool? ____ vezes por****FALCO2 frequencia de bebida:**1. Por dia 3. Por mês 77 Não sabe
2. Por semana 4. Por ano 99 não se aplica

QBEBE A senhora bebe ou bebia álcool durante ou entre as refeições? Ou ambos?

- | | | |
|--------------|-------------------|------------------|
| 0. Não bebia | 2. Bebia entre as | 77 não sabe |
| 1. Bebia nas | refeições | 99 não se aplica |
| refeições | 3. Ambos | |

As próximas questões são sobre faixa etária e consumo de álcool. Por favor, tente indicar a média consumida.

A senhora consumiu álcool pelo menos uma vez por semana por 6 meses ou mais, quando a senhora tinha:

ALCFX1 Menos que 20 anos?

- | | | | | |
|--------|--------|----|----------|------------------|
| 0. Não | 1. Sim | 77 | Não sabe | 99 não se aplica |
|--------|--------|----|----------|------------------|

ALCFX2 Entre 20 e 29 anos?

- | | | | | |
|--------|--------|----|----------|------------------|
| 0. Não | 1. Sim | 77 | Não sabe | 99 não se aplica |
|--------|--------|----|----------|------------------|

ALCFX3 Entre 30 e 39 anos?

- | | | | | |
|--------|--------|----|----------|------------------|
| 0. Não | 1. Sim | 77 | Não sabe | 99 não se aplica |
|--------|--------|----|----------|------------------|

ALCFX4 Entre 40 e 49 anos?

- | | | | | |
|--------|--------|----|----------|------------------|
| 0. Não | 1. Sim | 77 | Não sabe | 99 não se aplica |
|--------|--------|----|----------|------------------|

ALCFX5 Entre 50 e 59 anos?

- | | | | | |
|--------|--------|----|----------|------------------|
| 0. Não | 1. Sim | 77 | Não sabe | 99 não se aplica |
|--------|--------|----|----------|------------------|

ALCFX6 Entre 60 e 69 anos?

- | | | | | |
|--------|--------|----|----------|------------------|
| 0. Não | 1. Sim | 77 | Não sabe | 99 não se aplica |
|--------|--------|----|----------|------------------|

ALCFX7 Mais que 70 anos?

- | | | | | |
|--------|--------|----|----------|------------------|
| 0. Não | 1. Sim | 77 | Não sabe | 99 não se aplica |
|--------|--------|----|----------|------------------|

CERVEJA A senhora bebe CERVEJA?

- | | | | | |
|--------|--------|----|----------|------------------|
| 0. Não | 1. Sim | 77 | Não sabe | 99 não se aplica |
|--------|--------|----|----------|------------------|

Com que frequência a senhora costumava beber CERVEJA, quando a senhora tinha:

CERV1 Menos que 20 anos? ____ vezes**FCERV1:**

- | | | |
|---------------|------------|------------------|
| 1. Por dia | 3. Por mês | 77 Não sabe |
| 2. Por semana | 4. Por ano | 99 não se aplica |

CERV2 Entre 20 e 29 anos? ____ vezes**FCERV2:**

- | | | |
|---------------|------------|------------------|
| 1. Por dia | 3. Por mês | 77 Não sabe |
| 2. Por semana | 4. Por ano | 99 não se aplica |

CERV3 Entre 30 e 39 anos? ____ vezes**FCERV3:**

- | | | |
|---------------|------------|------------------|
| 1. Por dia | 3. Por mês | 77 Não sabe |
| 2. Por semana | 4. Por ano | 99 não se aplica |

CERV4 Entre 40 e 49 anos? ____ vezes**FCERV4:**

- | | | |
|---------------|------------|------------------|
| 1. Por dia | 3. Por mês | 77 Não sabe |
| 2. Por semana | 4. Por ano | 99 não se aplica |

CERV5 Entre 50 e 59 anos? ____ vezes**FCERV5:**

- | | | |
|---------------|------------|------------------|
| 1. Por dia | 3. Por mês | 77 Não sabe |
| 2. Por semana | 4. Por ano | 99 não se aplica |

CERV6 Entre 60 e 69 anos? ____ vezes**FCERV6:**

- | | | |
|---------------|------------|------------------|
| 1. Por dia | 3. Por mês | 77 Não sabe |
| 2. Por semana | 4. Por ano | 99 não se aplica |

CERV7 Mais que 70 anos? ___ vezes**FCERV7:**

- | | | |
|---------------|------------|------------------|
| 1. Por dia | 3. Por mês | 77 Não sabe |
| 2. Por semana | 4. Por ano | 99 não se aplica |

Quantos copos grandes (250 ml) de CERVEJA a senhora bebia usualmente POR VEZ, quando a senhora tinha:

CCER1 Menos que 20 anos? ___ copos**CCER2 Entre 20 e 29 anos? ___ copos****CCER3 Entre 30 e 39 anos? ___ copos****CCER4 Entre 40 e 49 anos? ___ copos****CCER5 Entre 50 e 59 anos? ___ copos****CCER6 Entre 60 e 69 anos? ___ copos****CCER7 Mais que 70 anos? ___ copos****VINHO a senhora bebe VINHO?**

- | | | | |
|--------|--------|-------------|------------------|
| 0. Não | 1. Sim | 77 Não sabe | 99 não se aplica |
|--------|--------|-------------|------------------|

Com que freqüência a senhora costumava beber VINHO, quando a senhora tinha:

VIN1 Menos que 20 anos? ___ vezes**FVIN1:**

- | | | |
|---------------|------------|------------------|
| 1. Por dia | 3. Por mês | 77 Não sabe |
| 2. Por semana | 4. Por ano | 99 não se aplica |

VIN2 Entre 20 e 29 anos? ___ vezes**FVIN2:**

- | | | |
|---------------|------------|------------------|
| 1. Por dia | 3. Por mês | 77 Não sabe |
| 2. Por semana | 4. Por ano | 99 não se aplica |

VIN3 Entre 30 e 39 anos? ___ vezes**FVIN3:**

- | | | |
|---------------|------------|------------------|
| 1. Por dia | 3. Por mês | 77 Não sabe |
| 2. Por semana | 4. Por ano | 99 não se aplica |

VIN4 Entre 40 e 49 anos? ___ vezes**FVIN4:**

- | | | |
|---------------|------------|------------------|
| 1. Por dia | 3. Por mês | 77 Não sabe |
| 2. Por semana | 4. Por ano | 99 não se aplica |

VIN5 Entre 50 e 59 anos? ___ vezes**FVIN5:**

- | | | |
|---------------|------------|------------------|
| 1. Por dia | 3. Por mês | 77 Não sabe |
| 2. Por semana | 4. Por ano | 99 não se aplica |

VIN6 Entre 60 e 69 anos? ___ vezes**FVIN6:**

- | | | |
|---------------|------------|------------------|
| 1. Por dia | 3. Por mês | 77 Não sabe |
| 2. Por semana | 4. Por ano | 99 não se aplica |

VIN7 Mais que 70 anos? ___ vezes**FVIN7:**

- | | | |
|---------------|------------|------------------|
| 1. Por dia | 3. Por mês | 77 Não sabe |
| 2. Por semana | 4. Por ano | 99 não se aplica |

Quantos copos grandes (250 ml) de VINHO a senhora bebia usualmente POR VEZ, quando a senhora tinha:

CVIN1 Menos que 20 anos? ___ copos**CVIN2 Entre 20 e 29 anos? ___ copos****CVIN3 Entre 30 e 39 anos? ___ copos****CVIN4 Entre 40 e 49 anos? ___ copos**

Para cada parente (1 A 6), informe os dados abaixo:

PPARE: Qual o grau de parentesco?

- | | | |
|----------------|---------------|------------------|
| 1. Mãe | 5. Meio-irmãs | 9. Outro |
| 2. Avó materna | 6. Filhas | 77 não sabe |
| 3. Avó paterna | 7. Primas | 99 não se aplica |
| 4. Irmãs | 8. Tias | |

DPARE Qual foi a idade do diagnóstico? ____ anos

77 não sabe 99 não se aplica

CAOVA Essa parente já teve câncer de ovário?

0. Não 1. Sim 77 Não sabe 99 não se aplica

ACAOV Com quantos anos o câncer de ovário dela foi diagnosticado? ____ anos

77 não sabe 99 não se aplica

SEÇÃO E - HISTÓRIA PREGRESSA

ATCA A senhora tem ou teve algum tipo de câncer?

0. Não 1. Sim 77 não sabe 99 não se aplica

LOCCA Em que local a senhora tem ou teve câncer?

- | | | |
|------------------|--------------|------------------|
| 1. Mama | 5. Pele | 9. Outro |
| 2. Útero | 6. Pulmão | 77 não sabe |
| 3. Colo de útero | 7. Estômago | 99 não se aplica |
| 4. Ovário | 8. Intestino | |

OLOCC Se outro, onde? _____

CIRUR A senhora já fez alguma cirurgia anteriormente?

0. Não 1. Sim 77 não sabe 99 não se aplica

PQCIR Por que a senhora já operou?

- | | | |
|---------------------|--------------------|------------------|
| 1. Câncer de mama | 3. Redução de mama | 77 não sabe |
| 2. Implante mamário | 4. Outro | 99 não se aplica |

MOTCIR Se outro motivo, qual? _____

SEÇÃO F – ASSISTÊNCIA À SAÚDE

AUTOE A senhora costuma fazer o auto-exame em suas mamas?

0. Não 1. Sim 77 não sabe 99 não se aplica

PROFE Algum profissional da saúde já examinou suas mamas (para ver se tinha algum problema)?

0. Não 1. Sim 77 não sabe 99 não se aplica

TPROFE Quando foi a ultima vez que algum profissional da saúde examinou

suas mamas? ____ meses 77 não sabe 99 não se aplica

MAMOG A senhora já fez alguma mamografia?

0. Não 1. Sim 77 não sabe 99 não se aplica

TMAMOG Quando foi a última vez que a senhora fez uma mamografia? ____ meses

77 não sabe 99 não se aplica

PQMAMO Por que a senhora fez mamografia?

1. Rastreamento
 2. Complementação diagnóstica
 3. Controle
- 77 não sabe
99 não se aplica

RMAMO Qual o resultado da mamografia?

- | | | |
|--------------|--------------|------------------|
| 1. BI-RADS 0 | 5. BI-RADS 4 | 77 Não sabe |
| 2. BI-RADS 1 | 6. BI-RADS 5 | 99 não se aplica |
| 3. BI-RADS 2 | 7. BI-RADS 6 | |
| 4. BI-RADS 3 | 8. OUTRO | |

ORMAMO Se outro resultado, qual? _____

SEÇÃO G – EXPOSIÇÃO À LUZ

As perguntas a seguir são sobre seu sono e a quantidade de luz no seu quarto quando jovem e hoje.

QUANDO JOVEM:

HCDHJ Que horas a senhora costumava ir dormir? ____ horas **HCDMJ** ____ minutos

QHCDJ em media, quantas horas a senhora dormia por noite? ____ horas
77 não sabe 99 não se aplica

LIGJ a senhora acordava a noite e ligava a luz? (ex: para ir ao banheiro)

- | | |
|--------|------------------|
| 0. Não | 77 Não sabe |
| 1. Sim | 99 não se aplica |

NLIGJ Se sim, quantas vezes por noite a senhora acordava e ligava a luz? ____ vezes
77 não sabe 99 não se aplica

TLIGJ Em media, quantos minutos por vez a luz permanecia ligada? ____ minutos
77 não sabe 99 não se aplica

ATUALMENTE:

HCDHH Que horas a senhora costuma ir dormir? ____ horas **HCDM20** ____ minutos

QHCDH em media, quantas horas a senhora costuma dormir por noite? ____ horas
77 não sabe 99 não se aplica

ADORMH Quando a senhora adormece com a luz ligada, geralmente ela fica ligada durante toda noite?

- | | | | |
|--------|--------|-------------|------------------|
| 0. Não | 1. Sim | 77 Não sabe | 99 não se aplica |
|--------|--------|-------------|------------------|

LIGH a senhora acorda a noite e liga a luz?

- | | | | |
|--------|--------|-------------|------------------|
| 0. Não | 1. Sim | 77 Não sabe | 99 não se aplica |
|--------|--------|-------------|------------------|

NLIGH Se sim, quantas vezes por noite a senhora acorda e liga a luz? ____ vezes
77 não sabe 99 não se aplica

TLIGH Em media, quantos minutos por vez a luz permanece ligada? ____ minutos
77 não sabe 99 não se aplica

SEÇÃO H – HISTÓRIA DE MORADIA

Nós vamos fazer algumas perguntas sobre o seu local de moradia presente e passada.

MORAA A senhora sempre morou no endereço atual?

0 não

1 sim

77 não sabe

99 não se aplica

NMORA Quantas vezes a senhora se mudou? _____

77 não sabe

99 não se aplica

QMMA quando a senhora se mudou para a atual moradia? __/__/____

Onde a senhora morava **ANTES DE SE MUDAR PARA A SUA MORADIA ATUAL?** Por favor, liste os endereços começando do local **MAIS RECENTE** para o **MAIS ANTIGO**..

MORADIA (1 ATE 10) (MAIOR que 6 MESES)

PERIN de __/__/____ **PERFIN** até __/__/____

ENDMO nome da rua e número _____

BAIRMO bairro _____ **MUNMO** municipio _____

ESTMO estado __ **PAIS** país _____

SEÇÃO I – DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Q92 Qual a sua altura? ____,____ metros

Q93 Qual o seu peso? ____,____ Kg

Hora fim da entrevista geral: **HFEHG** _____ horas **HFEMG** _____ minutos

APÊNDICE 3

Questionário Ocupacional

PQUIM1 a senhora usava algum produto químico?
 0. Não 1. Sim 77 não sabe 99 não se aplica

BENZ1 A senhora esteve exposta a benzeno, formaldeído, percloroetileno ou estireno?
 0. Não 1. Sim 77 Não sabe 99 não se aplica

FUMMO1 A senhora esteve exposta a FUMAÇAS de motores a gasolina, diesel, álcool ou querosene neste trabalho?
 0. Não 1. Sim 77 Não sabe 99 não se aplica

GASLI1 A senhora manipulava gasolina, diesel, álcool ou querosene na forma líquida (COMBUSTIVEIS)?
 0. Não 1. Sim 77 Não sabe 99 não se aplica

SOLV1 A senhora esteve exposta a solventes?
 0. Não 1. Sim 77 Não sabe 99 não se aplica

QSOLV1 Se sim, qual solvente?
 1. Agarrás 4. Benzeno 7. Outro
 2. Tricloroetileno 5. Tolueno 77 nao sabe
 3. Percloroetileno 6. Xileno 99 nao se aplica

OSOLV1 Se outro solvente, qual? _____

COLAS1 A senhora esteve exposta a colas?
 0. Não 1. Sim 77 Não sabe 99 não se aplica

PLIMP1 A senhora esteve exposta a produtos de limpeza? (água sanitária, cândida, desinfetantes)
 0. Não 1. Sim 77 Não sabe 99 não se aplica

TINT1 A senhora esteve exposta a tintas (qualquer tipo de tinta)?
 0. Não 1. Sim 77 Não sabe 99 não se aplica

AGROT1 A senhora esteve exposta a agrotóxicos?
 0. Não 1. Sim 77 Não sabe 99 não se aplica

IONZ1 A senhora esteve exposta a radiação ionizante? (ex: Raios X)
 0. Não 1. Sim 77 Não sabe 99 não se aplica

POER1 A senhora esteve exposta a poeiras (de metal, de carvão, de madeira, de grãos, de fibras têxteis, de plásticos)?
 0. Não 1. Sim 77 Não sabe 99 não se aplica

EPI1 a senhora utilizava algum Equipamento de Proteção Individual – EPI?
 0. Não 1. Sim 77 Não sabe 99 não se aplica

(Q119 A Q125) Se sim, qual EPI? (múltiplas respostas) (anotar uma resposta em cada espaço)
 1. Máscara para poeiras 3. Luvas de PVC 5. Protetor auricular 77 não sabe
 2. Máscara para 4. Cremes para as 6. Óculos de segurança 99 não se aplica
 solventes mãos 7. Outro

VENT1 Havia ventilação local exaustora onde a senhora trabalhava?
 0. Não 1. Sim 77 Não sabe 99 não se aplica

HFEHO hora fim da entrevista ocupacional: _____ horas

HFEMO _____ minutos

SEÇÃO – DADOS DA ENTREVISTA E COMENTÁRIOS DO ENTREVISTADOR**COOP a participante colaborou?**

0. Não	2. Sim, bem	77 não sabe
1. Sim, muito bem	3. Sim, razoavelmente	99 não se aplica

ACUR a acurácia/ detalhamento das respostas foi:

0. Ruim	2. Boa	5. Difícil de avaliar
1. Algumas partes incertas, duvidosas	3. Muito boa	77 não sabe
	4. Excelente	99 não se aplica

QUALI Quanto à qualidade da entrevista, você acha que ela foi:

0. Insatisfatória	2. Boa	77 não sabe
1. Mediana	3. Excelente	99 não se aplica

AVALIA Classifique as partes do questionário:**AVA1 dados sociodemográficos:**

0. não confiável	2. Confiável	99 não se aplica
1. Geralmente confiável	77 não sabe	

AVA2 historia hormonal e reprodutiva

0. não confiável	2. Confiável	99 não se aplica
1. Geralmente confiável	77 não sabe	

AVA3 hábitos de vida

0. não confiável	2. Confiável	99 não se aplica
1. Geralmente confiável	77 não sabe	

AVA4 historia familiar

0. não confiável	2. Confiável	99 não se aplica
1. Geralmente confiável	77 não sabe	

AVA5 historia progressa

0. não confiável	2. Confiável	99 não se aplica
1. Geralmente confiável	77 não sabe	

AVA6 assistencia a saúde

0. não confiável	2. Confiável	99 não se aplica
1. Geralmente confiável	77 não sabe	

AVA7 exposição a luz

0. não confiável	2. Confiável	99 não se aplica
1. Geralmente confiável	77 não sabe	

AVA8 historia de moradia

0. não confiável	2. Confiável	99 não se aplica
1. Geralmente confiável	77 não sabe	

AVA9 dados antropométricos

0. não confiável	2. Confiável	99 não se aplica
1. Geralmente confiável	77 não sabe	

AVA10 historico ocupacional

0. não confiável	2. Confiável	99 não se aplica
1. Geralmente confiável	77 não sabe	

COMENT Outros comentários:

APÊNDICE 4

Quadro 7

Artigos selecionados no Medline/ Pubmed para a revisão bibliográfica, após as exclusões.

Quadro 7 – Artigos selecionados no Medline/ Pubmed para a revisão bibliográfica, após as exclusões.

ANO	AUTORES	TITULO	Tipo Estudo	Associação com solventes	Substâncias
2010	Villeneuve et al.	Occupation and occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in male breast cancer: a case-control study in Europe	caso-controle	sim	Alkylphenolic compounds
2010	Labrèche et al.	Postmenopausal breast cancer and occupational exposures	caso-controle	sim	Hidrocarbonetos monoaromáticos, solventes orgânicos, PAH
2010	Dzubow et al.	Early lifestage exposure and potential developmental susceptibility to tetrachloroethylene	revisão	não	
2010	Peplonska et al.	Occupational exposure to organic solvents and breast cancer in women	caso-controle	não	Solventes orgânicos (fraca evidência limitada somente para tumores com receptores hormonais negativos)
2009	Kawase et al.	Interaction of the effects of alcohol drinking and polymorphisms in alcohol-metabolizing enzymes on the risk of female breast cancer in Japan	caso-controle	não	Álcool
2009	Costantini et al.	Exposure to benzene and risk of breast cancer among shoe factory workers in Italy	coorte	sim	Benzeno
2008	NTP	Final Report on Carcinogens Background Document for Styrene.	Revisão	sim	Estireno
2008	Clapp et al.	Environmental and Occupational Causes of Cancer New Evidence, 2005–2007	revisão	não	
2008	Quach et al.	A preliminary survey of Vietnamese nail salon workers in Alameda County, California	transversal	sim	Solventes
2007	Sung et al.	Increased standardized incidence ratio of breast cancer in female electronics workers	coorte	sim	Tricloroetileno
2007	Rudel et al.	Chemicals Causing Mammary Gland Tumors in Animals Signal New Directions for Epidemiology, Chemicals Testing, and Risk Assessment for Breast Cancer Prevention	revisão	sim	2,4 diaminotolueno; benzeno; estireno; tolueno diisocianato; 1,1 dicloroetano; 1,2,3 tricloropropano; 1,2 dicloroetano; 1,2 dicloropropano; tetracloreto de carbono; cloreto de metileno
2007	Brody et al.	Environmental Pollutants and Breast Cancer	revisão	sim	PAH; limitada evidência para solventes orgânicos
2007	Brody et al.	Environmental Pollutants, Diet, Physical Activity, Body Size, and Breast Cancer	revisão	sim	PAH; solventes orgânicos

(continua)

Quadro 7 – Artigos selecionados no Medline/ Pubmed para a revisão bibliográfica, após as exclusões.

(continuação)

ANO	AUTORES	TITULO	Tipo Estudo	Associação com solventes	Substâncias
2007	Ray et al.	Occupational Exposures and Breast Cancer Among Women Textile Workers in Shanghai	caso-controle	não	
2006	Snedeker SM	Chemical Exposures in the Workplace: Effect on Breast Cancer Risk Among Women	revisão	sim	Solventes orgânicos
2005	Vieira et al.	Impact of tetrachloroethylene-contaminated drinking water on the risk of breast cancer: Using a dose model to assess exposure in a case-control study	caso-controle	sim	Tetrachloroethylene (não significativo)
2005	Chang et al.	Cancer incidence among workers potentially exposed to chlorinated solvents in an electronic factory	coorte	não	
2003	Chang et al.	A Proportionate Cancer Morbidity Ratio Study of Workers Exposed to Chlorinated Organic Solvents in Taiwan	Coorte	sim	Solventes orgânicos clorados
2003	Aschengrau et al.	Perchloroethylene Contaminated Drinking Water and the Risk of Breast Cancer: Additional Results from Cape Cod, Massachusetts, USA	caso-controle	sim	Percloroetileno
2003	Brody e Rudel	Environmental Pollutants and Breast Cancer	Revisão	sim	Limitadas evidências para solventes orgânicos e PAH
2003	Chang et al.	A Cohort Mortality Study of Workers Exposed to Chlorinated Organic Solvents in Taiwan	Coorte	não	
2003	Mundt et al.	Critical review of the epidemiological literature on occupational exposure to perchloroethylene and cancer	Revisão	não	
2001	Wennborg et al.	Cancer incidence and work place exposure among Swedish biomedical research personnel	Coorte	não	
2000	Band et al.	Identification of Occupational Cancer Risks in British Columbia: A Population-Based Case-Control Study of 995 Incident Breast Cancer Cases by Menopausal Status, Controlling for Confounding Factors	caso-controle	sim	Solventes
1999	Hansen J	Breast Cancer Risk Among Relatively Young Women Employed in Solvent-Using Industries	caso-controle	sim	Solventes orgânicos
1999	Weiderpass et al.	Breast Cancer and Occupational Exposures in Women in Finland	Coorte	sim	Solventes aromáticos
1998	Petralia et al.	Occupational Risk Factors for Breast Cancer Among Women in Shanghai	Coorte	sim	Solventes orgânicos e benzeno

(continua)

Quadro 7 – Artigos selecionados no Medline/ Pubmed para a revisão bibliográfica, após as exclusões.

(continuação)

ANO	AUTORES	TITULO	Tipo Estudo	Associação com solventes	Substâncias
1998	Cocco et al.	Case-control study of occupational exposures and male breast cancer	caso-control	não	
1998	Blair et al.	Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up	Coorte	não	Tricloroetileno
1998	Aschengrau et al.	Tetrachloroethylene Contaminated Drinking Water and the Risk of Breast Cancer	caso-control	sim	Tetrachloroethylene (não significativo)
1998	Welp et al.	Environmental risk factors of breast cancer	Revisão	não	Evidências insuficientes para solventes clorados
1997	Labrèche e Goldberg	Exposure to Organic Solvents and Breast Cancer in Women: A Hypothesis	Revisão	sim	Solventes orgânicos
1996	Wolff et al.	Breast cancer and environmental risk factors: Epidemiological and Experimental Findings	Revisão	não	
1995	Cantor et al.	Occupational exposures and female breast cancer mortality in the US	caso-control	sim	Tetracloroeto de carbono, cloreto de metileno, formaldeído, estireno

**PRIMEIRA PÁGINA DO CURRÍCULO LATTES DA
PESQUISADORA E ORIENTADORA**

Portaria CPG/ 03/08 de 05 de Junho de 2008



Renata Matsmoto

Possui graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina do ABC - FMABC (1997), especialização em Medicina do Trabalho pela Faculdade de Medicina do ABC - FMABC (1998), especialização em Ergonomia em Sistemas de Produção pela Faculdade de Engenharia de Produção - POLI/ USP (2003) e especialização em Economia do Trabalho e Sindicalismo pelo Instituto de Economia da UNICAMP (2006). Atualmente é auditora do trabalho/saúde do Ministério do Trabalho e Emprego, mestranda em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da USP e professora colaboradora da disciplina de saúde ocupacional da Faculdade de Medicina do ABC - FMABC.
(Texto informado pelo autor)

Última atualização do currículo em 23/02/2011

Endereço para acessar este CV:

<http://lattes.cnpq.br/3187342477121123>



**Certificado
pelo autor em
23/02/11**

Dados pessoais

Nome	Renata Matsmoto
Nome em citações bibliográficas	MATSMOTO, R.;Matsumoto, Renata
Sexo	Feminino
Endereço profissional	Ministério do Trabalho e Emprego, Gerência Regional do Trabalho e Emprego em Santo André. Avenida Dom Pedro II, 1403 Campestre 09000-000 - Santo Andre, SP - Brasil

Formação acadêmica/Titulação

2009	Mestrado em andamento em Saúde Pública - Saúde Ambiental . Faculdade de Saúde Pública da USP. <i>Título:</i> Exposição ocupacional a substâncias químicas e câncer de mama, <i>Orientador:</i> Lys Esther Rocha.
2006 - 2006	Especialização em Economia do Trabalho e Sindicalismo . Instituto de Economia da Unicamp. <i>Título:</i> Bancários: Plano de Metas e Saúde do Trabalhador. <i>Orientador:</i> José Dari Krein.
2001 - 2003	Especialização em Ergonomia em sistemas de produção . Faculdade de Engenharia de Produção. <i>Título:</i> Análise ergonômica do trabalho em uma empresa de construção civil. <i>Orientador:</i> Fausto Leopoldo Mascia & Leila Zidam.
1998 - 1998	Especialização em Medicina do Trabalho . Faculdade de Medicina da Fundação ABC. <i>Título:</i> Perda auditiva e disability/ handicap: comparação feita em uma população de trabalhadores com PAIR de uma empresa aérea.. <i>Orientador:</i> Lys Esther Rocha.
1992 - 1997	Graduação em Medicina . Faculdade de Medicina da Fundação ABC.

Formação complementar

2010 - 2010	Gestão de Projetos Aplic. à Inspeção do Trabalho. (Carga horária: 24h). Ministério do Trabalho e Emprego.
2010 - 2010	Curso sobre a base de dados LILACS e SciELO. (Carga horária: 3h). Faculdade de Saúde Pública da USP - Biblioteca/CIR.
2008 - 2008	Atualização em Higiene Ocupacional. (Carga horária: 32h). Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho.
2004 - 2004	Gerenciamento de Riscos. (Carga horária: 40h). Ministério do Trabalho e Emprego.
2004 - 2004	Acidentes Fatais. (Carga horária: 40h). Ministério do Trabalho e Emprego.
2003 - 2003	Ergonomia Aplicada à Fiscalização. (Carga horária: 40h). Ministério do Trabalho e Emprego.



Lys Esther Rocha

possui graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina do Abc (1979) , especialização em Medicina Social e Medicina do Trabalho pela Universidade Federal da Bahia (1982) , especialização em Ergonomia de Sistemas de Produção pela Universidade de São Paulo (1999) , especialização em Igiene Degli Ambiente Confinati pelo Istituto Superiore Di Sanità (1986) , mestrado em Medicina (Medicina Preventiva) pela Universidade de São Paulo (1989) e doutorado em Medicina (Medicina Preventiva) pela Universidade de São Paulo (1996) . Atualmente é Professor Doutor MS3 da Universidade de São Paulo, Auditor fiscal - saúde do trabalho do Ministério do Trabalho e Emprego, Membro de corpo editorial da Saúde, Ética & Justiça, Membro de corpo editorial da Revista Brasileira de Medicina do Trabalho, Membro de corpo editorial da Boletim da Saúde e Membro de corpo editorial da Acta Fisiatrica (USP). Tem experiência na área de Medicina , com ênfase em Saúde Coletiva. Atuando principalmente nos seguintes temas: Estresse ocupacional, Profissionais de processamento de dados, Saúde Ocupacional, Analistas de sistemas, Trabalho com terminal de vídeo.
(Texto gerado automaticamente pela aplicação CVLattes)

Última atualização do currículo em 22/06/2011

Endereço para acessar este CV:

<http://lattes.cnpq.br/2791180805469253>



Dados pessoais

Nome	Lys Esther Rocha
Nome em citações bibliográficas	ROCHA, L. E.
Sexo	Feminino
Endereço profissional	Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Departamento de Medicina Legal Ética Médica Medicina Social e do Trabalho. Av. Dr. Arnaldo, 455 Jd. América 01246-903 - Sao Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30618419 Fax: (11) 30618408 URL da Homepage: http://

Formação acadêmica/Titulação

- 1991 - 1996** Doutorado em Medicina (Medicina Preventiva) (Conceito CAPES 5) .
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: Estresse ocupacional em profissionais de processamento de dados: condições de trabalho e repercussões na vida e saúde dos analistas de sistemas, *Ano de Obtenção:* 1996.
Orientador: Myriam Debert Ribeiro.
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ,CNPq ,Brasil .
Palavras-chave: Estresse ocupacional; Profissionais de processamento de dados; Saúde Ocupacional; Analistas de sistemas; Trabalho com terminal de vídeo.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Medicina / *Subárea:* Saúde Coletiva / *Especialidade:* Saúde Ocupacional.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Medicina / *Subárea:* Saúde Coletiva / *Especialidade:* Medicina do Trabalho.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Medicina / *Subárea:* Saúde Coletiva / *Especialidade:* Estresse Ocupacional.
Setores de atividade: Saúde Humana; Mercado de Trabalho e Mão-De-Obra; Informática.
- 1984 - 1989** Mestrado em Medicina (Medicina Preventiva) (Conceito CAPES 5) .
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: Tenossinovite como doença do trabalho no Brasil: a atuação dos trabalhadores, *Ano de Obtenção:* 1989.
Orientador: Amélia Cohn.
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ,CNPq ,Brasil .
Palavras-chave: Saúde Ocupacional; Doença do Trabalho; Tenossinovite; Saúde dos Trabalhadores; Informática.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Medicina / *Subárea:* Saúde Coletiva / *Especialidade:* Saúde Ocupacional.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Medicina / *Subárea:* Saúde Coletiva / *Especialidade:* Medicina do Trabalho.
Setores de atividade: Saúde Humana; Mercado de Trabalho e Mão-De-Obra; Informática.
- 1997 - 1999** Especialização em Ergonomia de Sistemas de Produção . (Carga Horária: 700h).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
- 1986 - 1986** Especialização em Igiene Degli Ambiente Confinati . (Carga Horária: 460h).
Istituto Superiore Di Sanità.
Bolsista do(a): Ministerio de Affari Steri Governo Italiano .
- 1980 - 1982** Especialização em Medicina Social e Medicina do Trabalho . (Carga Horária: 3000h).
Universidade Federal da Bahia, UFBA, Brasil.
Bolsista do(a): Instituto Nacional de Assistência Médica do Ministério da Previdência e Ass .
- 1974 - 1979** Graduação em Medicina .
Faculdade de Medicina do Abc.

“Deleita-te no Senhor e Ele te concederá os desejos do teu coração.

Salmos 37:4-5.