



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA  
DOUTORADO EM SAÚDE COLETIVA**

**PAULO SÉRGIO DE ANDRADE CONCEIÇÃO**

**TUMORES DE CÉREBRO E EXPOSIÇÃO A SOLVENTES  
ORGÂNICOS**

**Salvador  
2009**

**PAULO SÉRGIO DE ANDRADE CONCEIÇÃO**

**TUMORES DE CÉREBRO E EXPOSIÇÃO A SOLVENTES  
ORGÂNICOS**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Saúde Coletiva, área de concentração em Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Martins Carvalho  
Co-orientador: Prof. Dr. Marco Antônio V. Rêgo

Salvador  
2009

Ficha Catalográfica

---

C744t Conceição, Paulo Sérgio de Andrade.

Tumores de cérebro e exposição a solventes orgânicos / Paulo Sérgio de Andrade Conceição. – Salvador: P.S.A.Conceição, 2009.

116f.

Orientador: Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup>. Fernando Martins Carvalho.

Co-orientador: Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup>. Marco Antônio V. Rêgo.

Tese (doutorado) – Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia.

1. Tumores Cerebrais. 2. Mortalidade - Tendência. 3. Solventes Orgânicos  
4. Exposição Ocupacional. I. Título.

CDU 616

---



Universidade Federal da Bahia  
Instituto de Saúde Coletiva – ISC  
Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva

**Paulo Sergio de Andrade Conceição,**

**“Tumores de Cérebro e exposição a Solventes  
Orgânicos”**

A Comissão Examinadora abaixo assinada aprova a Tese, apresentada em sessão pública ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Data de defesa: 30 de abril de 2009

Banca Examinadora:

Prof. Fernando Martins Carvalho – Orientador – FAMED/UFBA

Prof.ª Rita de Cassia Pereira Fernandes – FAMED/UFBA

Prof.ª Marlene Silva – Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Prof. Sergio Koifman – FIOCRUZ/RJ

Prof. Marco Antônio Vasconcelos Rêgo – FAMED/UFBA

Salvador  
2009

Aos meus queridos pais e às minhas queridas filhas Bia e Mari

## AGRADECIMENTOS

*Primeiramente agradeço a Deus por ter conseguido concluir este importante Projeto. Reconheço ser difícil escrever os agradecimentos, pois corro o risco de não fazer justiça a tantos que me ajudaram neste projeto de estudos e já para dirimir possíveis polêmicas, deixo claro que a ordem na qual cito os nomes não indica qualquer grau de maior participação. Tenho muito que agradecer aos meus familiares. Aos pais, pelo exemplo de perseverança, aos manos Dice, Miro e Tácio, professores pós-graduados e a mana Mira, que mesmo morando noutro país, sempre se lembrava de enviar palavras de encorajamento. À Rosana pela torcida constante por mim e pelo cuidado atencioso das nossas filhas, aos primos Mauro e Deda, que de longe ou de perto sempre estiveram me apoiando, dando força e confortando. Aos sobrinhos Mó, João e Tiago pela maturidade, cuidado e animação e à prima Zó, por todo o apoio quando me mudei para Aracaju. A trajetória para este doutorado - para simplificar escolhi começar a partir da graduação e não antes - teve início como bolsista de iniciação científica do Departamento de Medicina Preventiva, sob a orientação do Prof. Eduardo Mota, desde o meu segundo ano de medicina. Na época eu tinha muito pouca noção de qual seria o campo da saúde coletiva, mas cheguei com uma demanda bem específica, queria fazer pesquisa! Tempos do velho DOS, da era pré-internet (como alguém conseguia fazer pesquisa?). Após a graduação, cursei a Residência em Medicina Social, com concentração em Saúde do Trabalhador. Foram vários os professores, preceptores que destaco em função do exemplo e dedicação com a Universidade e os serviços de saúde nos quais estavam inseridos, como o hoje Prof. Marco Rêgo, na época coordenador do Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador - CESAT, pois era um dos que mais apoiavam a área de Saúde do Trabalhador da Residência, a Profa. Lígia Vieira, os preceptores do Distrito Sanitário de Pau da Lima, Rita Rêgo, Isabela Salles, Rosa Virgínia, Vanda e os preceptores dos estágios Rita Fernandes e Mônica Angelim, entre outros. A experiência no CESAT foi também de grande importância, não somente pelo crescimento profissional, mas também pelos laços de amizade. Primeiro como coordenador da Unidade de Estudos e Projetos e depois como membro da equipe que*

*consolidava e disseminava as informações em Saúde do Trabalhador, junto com Norma Souto e Delsuc Evangelista. Também vários outros colegas do CESAT, como Mauro Khouri, Leticia Nobre, Alexandre Jacobina, Sílvia, Cássia que contribuíam com a proposta de manter essa instituição como um centro de estudos, articulado às ações de assistência e de vigilância em saúde do trabalhador. Lembro que deixei assustados alguns colegas quando me propus a fazer o doutorado sem antes cursar o mestrado, mas registro o apoio e a credibilidade que desde primeira hora os professores Marco Rêgo e Fernando Carvalho depositaram em mim e no meu Projeto. No doutorado destaco a aproximação e cumplicidade que tivemos com os colegas, principalmente da epidemiologia e o papel dos professores, aos quais agradeço em nome do Prof. Eduardo Mota e em nome da Profa. Vilma Santana que desde meu tempo do CESAT estimulava-me para publicar artigos e também pela gentil cessão de referências que ela já tinha sobre o tema do meu estudo. Completar programa de doutorado em geral é uma tarefa árdua e certamente impossível de se concluir sozinho. Para mim foi um exercício extra, pois desafiado a pedir ajuda (até então) passei a ser um verdadeiro “suplicante”, seja para conseguir sensibilizar alguns serviços de saúde a nos cederem os dados dos pacientes, seja para fazer a coleta nos hospitais e demais serviços e por aí vai. Na coleta contamos com bolsistas de iniciação científica, mas também estudantes de medicina que voluntariamente nos ajudaram. Ressalto o trabalho de Grazielle Cerqueira que mesmo depois de formada ainda continuou nos auxiliando na coleta e organização das informações, e dos demais estudantes: Luciana Pimentel, Maria Dias, Luíza Vieira e Anderson. A coordenação de campo do projeto, já foi outra história... exatamente no início da coleta, por conta de novas atividades profissionais, mudei-me para outro Município. Por sorte pudemos contar com a ajuda voluntária de Liege Servo e de Jussara Rêgo para esta tarefa. Não se pode esquecer o apoio de Isabela, Mira, Emiliana e Neuma do CESAT com a logística da coleta no seu início. Os colegas do Ministério do Trabalho, meu vínculo mais recente, também estiveram na torcida pelo meu Projeto. Destaco o apoio de Acássia, de Arilda e de Fernando Guedes. Não é só, quero ainda agradecer aos entrevistadores, principalmente Flávia, Patrícia e Tiago, pois se empenharam mais no contato prévio com os participantes para obter o consentimento ou na localização de endereços que*

*pareciam impossíveis de achar (e outro tanto foi mesmo impossível, mas não por falta de esforço). Tiago, por ser também sobrinho, era “beneficiado” com as tarefas mais difíceis. Destaco o papel dos higienistas que auxiliaram no projeto.*

*Desde o início Mina Kato e Albertinho ajudaram na definição de variáveis de interesse e na construção dos instrumentos de coleta. Mina mesmo mudando-se para os Estados Unidos continuou analisando os questionários e as fichas de exposição (aproveito para agradecer aos inventores da internet e da comunicação via voip!!!.) e depois, incorporaram-se ao projeto Alexandre Jacobina e Ana Galvão para esta avaliação. A Profa. Marilda Gonçalves da Fiocruz-BA nos auxiliou na discussão dos marcadores moleculares dos tumores de cérebro. A colega Marília Bahiense foi bastante eficaz em auxiliar na localização daquelas referências difíceis e também na revisão da citação destas nos artigos. Na análise dos dados contei ainda com a ajuda do Prof. Annibal Silvany Neto, que também cedeu artigos sobre o tema do meu estudo. Agradeço muito a todos os participantes ou seus familiares por terem aceitado ser entrevistados e em geral com excelente cooperação. A coleta nos hospitais e demais serviços nunca foi fácil, mas em geral contamos com ajuda de colegas, de distintas áreas e do pessoal de apoio dos SAME, serviços de imagem e outros. Vai ser impossível não ser injusto, pois estivemos em contato com 32 serviços, mas queria agradecer a todos em nome de Márcio Brandão, neurocirurgião, Marcos Machado, radiologista, Roque Andrade, oncologista e dos patologistas Marco Antônio, Aristides Cheto, Iguaracyra Araújo e Eduardo Studart. Agradeço ainda ao CNPq pelo apoio financeiro e pela concessão de bolsas de iniciação científica e de apoio técnico e também ao CESAT através de reprodução de questionários e cessão de veículo para realização de entrevistas e de auditório para realização de treinamentos com os entrevistadores. Por fim, gostaria de observar que os encontros importantes com grande parte dos aqui citados deu-se em diferentes esferas, como bolsista-preceptor, residente-preceptor, colega-colega, doutorando-professor, orientando-orientador... e noto com prazer que muitos são hoje também professores da UFBA. Fechando, agradeço muito a todos que neste período crítico final de encerramento da tese, sempre buscaram trazer palavras amigas e de encorajamento, pois com certeza foram muito úteis!*

## RESUMO DA TESE

O presente trabalho teve os objetivos de: descrever a tendência da taxa de mortalidade por tumores de cérebro no Estado da Bahia de 1980 a 2006; avaliar os resultados das investigações que direta ou indiretamente estudaram a associação entre a exposição a solventes orgânicos e o desenvolvimento dos tumores de cérebro; e, analisar a associação entre tumores do cérebro e a exposição a solventes orgânicos. Para a análise da tendência da mortalidade utilizou-se a base de dados de óbitos do Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM do Ministério da Saúde e utilizou-se a regressão de Poisson ou binomial negativa quando havia super-dispersão. A revisão de literatura sobre solventes e tumores de cérebro foi conduzida no *MEDLINE/PubMed* usando como termos para a localização: solventes, ocupacional, ambiental e tumor de cérebro. Para o teste da associação da exposição aos solventes e o desenvolvimento dos tumores de cérebro foi realizado um estudo caso-controle não pareado de casos incidentes de tumores primários benignos e malignos do cérebro na Região Metropolitana de Salvador (RMS), Bahia. Os resultados mostraram que de 1980 a 2006 a taxa padronizada de óbitos por tumores de cérebro na Bahia variou de 0,42/100.000 para 2,99/100.000, observando-se um crescimento médio anual de 1,7% da mortalidade de 1980 a 1995, sendo mais expressivo de 1996 a 2006, com aumento anual de 9,9%. Na revisão da literatura, embora houvesse resultados discordantes, verificaram-se cinco estudos com estimativa da exposição a solventes e que tiveram resultados estatisticamente significantes da associação com tumores de cérebro, variando de 1,1 a 8,5. No presente estudo, a exposição ocupacional a solventes esteve associada aos tumores de cérebro em geral, OR 2,64 (IC 83% 1,12-6,18) e particularmente aos tumores astrocíticos, OR 6,60 (IC 83% 2,05-21,24), mas, não se associou de forma significativa com os meningiomas. Os solventes apareceram fortemente associados aos tumores de cérebro, embora a medida não tenha sido precisa devido ao pequeno número de casos expostos. Levando-se em conta o princípio da precaução, recomenda-se mais cautela na utilização dos solventes orgânicos e sua substituição por produtos de menor potencial de risco, sempre que possível.

**Descritores:** tumores de cérebro; tendência de mortalidade; solventes orgânicos, exposição ocupacional

## SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	06
RESUMO DA TESE	09
APRESENTAÇÃO DA TESE	11
REFERÊNCIAS DA TESE	21
<b>ARTIGO 1</b>	<b>26</b>
<i>TENDÊNCIA DA MORTALIDADE POR TUMORES DE CÉREBRO NO ESTADO DA BAHIA, BRASIL, 1980 A 2006</i>	
RESUMO	27
ABSTRACT	28
INTRODUÇÃO	29
MÉTODOS	30
RESULTADOS	32
DISCUSSÃO	33
REFERÊNCIAS	40
<b>ARTIGO 2</b>	<b>50</b>
<i>EXPOSIÇÃO A SOLVENTES ORGÂNICOS E TUMORES DE CÉREBRO: UMA REVISÃO DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS</i>	
RESUMO	51
ABSTRACT	52
INTRODUÇÃO	53
MÉTODOS	54
RESULTADOS	55
DISCUSSÃO	64
REFERÊNCIAS	72
<b>ARTIGO 3</b>	<b>83</b>
<i>EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL A SOLVENTES ORGÂNICOS E TUMORES DE CÉREBRO</i>	
RESUMO	84
INTRODUÇÃO	86
MÉTODOS	87
RESULTADOS	91
DISCUSSÃO	94
REFERÊNCIAS	100
CONCLUSÕES DA TESE	112
<b>ANEXOS DA TESE</b>	<b>116</b>
<b>RELAÇÃO DE ANEXOS:</b>	
- FORMULÁRIOS DE APROVAÇÃO DOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP	
- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	
- QUESTIONÁRIO DA PESQUISA	
- FICHA DE HISTÓRICO OCUPACIONAL	
- FICHA DE DETALHAMENTO DA EXPOSIÇÃO AOS SOLVENTES	
- MANUAL DO ENTREVISTADOR	
- SERVIÇOS DE SAÚDE DE ORIGEM DOS CASOS COLETADOS	

---

# APRESENTAÇÃO DA TESE

## APRESENTAÇÃO

A presente tese foi escrita no formato de artigos para publicação em periódicos indexados, dentro da área temática da epidemiologia dos tumores de cérebro. Estudou-se a evolução da tendência temporal da mortalidade por tumores de cérebro e a associação entre a ocorrência destes tumores com a exposição aos solventes orgânicos.

Foram elaborados três artigos, assim intitulados:

1. “Tendência da mortalidade por tumores de cérebro no Estado da Bahia, Brasil, 1980 a 2006”;
2. “Exposição a solventes orgânicos e tumores de cérebro: uma revisão de estudos epidemiológicos”; e,
3. “Exposição ocupacional a solventes orgânicos e tumores de cérebro”.

A seguir discutem-se os fatores de riscos para os tumores de cérebro, o processo de carcinogênese, a exposição a solventes e o desenvolvimento de tumores de cérebro e as justificativas do estudo. Encontra-se resumidamente ao final desta apresentação, os objetivos e a metodologia dos três artigos.

## Introdução

Tem ocorrido um aumento da incidência e da mortalidade por tumores de cérebro no mundo e também no Brasil. Embora seja reconhecida a influência de fatores como o maior acesso ao diagnóstico, envelhecimento da população e as mudanças da forma de registro dos tumores para a explicação deste aumento, investigações prévias apontam que a introdução de novos cancerígenos ou exposições mais prolongadas a cancerígenos conhecidos, também justificam as mudanças temporais na ocorrência destes tumores.<sup>1,2,3,4</sup>

As neoplasias são a segunda causa de morte no Brasil. Somente no ano de 2006, morreram 155.796 pessoas devido a estas patologias. As neoplasias do encéfalo e outras partes do sistema nervoso central (SNC) foram a sétima causa de morte por câncer, com 6.418 ocorrências neste ano (MS/SVS/DASIS/SIM, 2009).

A sobrevida média estimada para todos os tumores do SNC é de 25% em cinco anos. Para o glioblastoma multiforme, tipo histológico de curso mais agressivo, o prognóstico é pior, apenas 3% a 5% dos acometidos sobrevivem cinco anos.<sup>2,5,6,7</sup>

Em estudos de revisão da epidemiologia destes tumores, algumas características têm sido comumente apontadas. Os tumores de cérebro mais comuns são os astrocíticos. As taxas de incidência e de mortalidade por estes tumores em todas as faixas etárias e nos distintos grupos étnicos são maiores entre os homens. No entanto, os meningiomas ocorrem mais entre as mulheres. Em ambos os sexos a incidência declina após um pico nas crianças abaixo de 10 anos e continua a crescer após os 25 anos, com nova elevação na faixa etária acima de 65 anos<sup>1,6,8</sup>

## Fatores de risco para os tumores de cérebro

Dentre os possíveis fatores causais dos tumores de cérebro já levantados em investigações prévias, encontram-se: radiação ionizante<sup>2,4</sup>, campos eletromagnéticos de baixa frequência, descritos como possível fator de risco isoladamente<sup>9,10,11,12</sup> ou como modificador de efeito da associação de agentes químicos com os gliomas<sup>13</sup>; solventes orgânicos<sup>14,15,16</sup>; agrotóxicos<sup>17,18</sup>; alguns cosméticos, particularmente tinturas de cabelo<sup>19</sup>; alguns fatores alimentares, como a ingestão de carnes defumadas que é fonte de nitrosaminas<sup>20</sup>; a utilização de telefones celulares (mais particularmente relacionado ao neurinoma do acústico<sup>21</sup>) e história familiar de câncer.<sup>22</sup>

Os estudos que avaliaram associação dos tumores de cérebro com riscos ocupacionais descreveram excesso de casos em vários ramos de atividade econômica, como: indústria da borracha<sup>23</sup> petroquímica<sup>24,25,26</sup>, aeronáutica<sup>27</sup> e têxtil<sup>28</sup>. Foi descrita associação também com algumas ocupações como, agricultores<sup>29,30</sup>, pedreiros, pintores, operadores de máquinas industriais, soldadores, operadores de veículos<sup>26,28</sup>, cozinheiros<sup>31</sup> e trabalhadores da saúde<sup>32</sup>, incluindo os patologistas.<sup>33,34</sup>

Dentre os fatores ambientais já apontados, a radiação ionizante - demonstrada pelo risco aumentado de tumores de cérebro em indivíduos que receberam radioterapia após diagnóstico de outros cânceres na infância - é o único fator consistentemente reportado. Outros fatores relacionados são algumas síndromes genéticas hereditárias, como a neurofibromatose tipos 1 e 2 e a síndrome de Li-Fraumeni, a agregação familiar e a imunossupressão, esta última relacionada ao linfoma cerebral. Porém, estes fatores em conjunto podem explicar pequena parte das ocorrências.<sup>2,4,5,35,36,37,38,39</sup>

## Processo de carcinogênese e os tumores de cérebro

O processo de carcinogênese é um processo de múltiplos estágios que envolve diversas alterações nos genes bem como também nos mecanismos de expressão deles. Diversas barreiras precisam ser ultrapassadas para a ocorrência dos cânceres: mecanismos de controle do ciclo celular, fatores de regulação da divisão celular, morte celular programada, erradicação celular mediada por mecanismos imunológicos, dentre outros.<sup>40</sup>

A iniciação do processo carcinogênico se dá quando uma célula normal ou um conjunto de células se transforma em célula cancerosa a partir de vários eventos mutagênicos. Esta iniciação pode ser decorrente de condições hereditárias e/ou através da exposição a agentes exógenos. A célula cancerígena é capaz, então, de se proliferar descontroladamente. Alterações genéticas subsequentes mantidas por parte dessas células anormais resultam uma massa tumoral heterogênea.<sup>40</sup>

Em condições normais, os proto-oncogenes, os genes supressores de tumores e os genes de reparação do DNA participam do processo de regulação do crescimento celular. No entanto, uma progressiva acumulação de mutações nestes genes propicia a transformação celular para um estado maligno. Estas mutações colaboram para a superação das barreiras contra o crescimento celular desordenado, já citadas acima.<sup>40</sup>

Existem duas vias não-excludentes de mutação na direção da proliferação celular. Uma que é a estimulação dos proto-oncogenes com a formação de proteínas que promovem a proliferação e diferenciação celular e a outra, que é a inibição da supressão tumoral, facilitando o processo de transformação neoplásica.<sup>41</sup>

Determinados carcinógenos ambientais ou ocupacionais agem mais particularmente numa ou noutra fase do desenvolvimento do câncer. Os que agem na fase de iniciação necessitam de longo tempo de indução entre a exposição e o desfecho. No entanto, os agentes que atuam na fase de promoção do tumor, como parece ser o exemplo dos campos eletromagnéticos

de baixa tensão associado ao desenvolvimento de tumores de cérebro, apresentam tempo curto de indução com relação ao início da exposição.<sup>10,41</sup>

Os tumores do SNC são classificados pela Organização Mundial de Saúde – OMS/WHO<sup>42</sup> considerando-se que cada tumor origina-se de um tipo celular específico. Os tumores são classificados ainda em quatro graus de malignidade. Somente para exemplificar, cita-se a classificação dos tumores astrocíticos, que são os mais comuns: astrocitoma de células gigantes subependimário e astrocitoma pilocítico (WHO grau I); astrocitoma (WHO grau II); astrocitoma anaplásico (WHO grau III); e, glioblastoma multiforme (WHO grau IV), o de pior prognóstico. Os indicadores histopatológicos associados com a anaplasia nos gliomas incluem: atipia celular, atividade mitótica, celularidade, proliferação vascular e presença de necrose.<sup>43</sup>

Os genes que contribuem para o desenvolvimento dos tumores cerebrais e demais neoplasias malignas podem classificar-se em duas categorias principais: os genes supressores tumorais e os proto-oncogenes. As alterações genéticas dos tumores de sistema nervoso são variadas: perda de fragmentos do DNA dos cromossomos 10p, 17p, 13q e 9, ampliações do receptor do fator de crescimento epidérmico EGFR (sigla em inglês), mutação do gene supressor do tumor TP53, dentre outros, algumas mais características de um ou outro tipo de tumor, mas não presente em todos os casos.<sup>4,5,39,44,45</sup>

Exemplificando com um dos tipos de tumor, o glioblastoma multiforme (GBM), pode se desenvolver primariamente sem evidência de lesão anterior menos maligna, conhecido como GBM primário ou *de novo*, no qual a alteração genética característica é a amplificação do gene EGFR; ou pode resultar da progressão de um tumor de mais baixo grau (quando é denominado de GBM secundário) a partir da aquisição de novas alterações genéticas, como por exemplo, mutação no gene TP 53 ou perda da heterozigosidade - LOH (sigla em inglês) do cromossomo 17,<sup>40,45</sup> uma vez que a mutação de deleção quando ocorre num *locus* gênico de supressão tumoral pode favorecer a transformação neoplásica.

## Exposição a solventes e desenvolvimento de tumores de cérebro

Os solventes são substâncias capazes de dissolver outra substância para formar uma mistura uniformemente dispersa (solução). Os solventes orgânicos são obtidos principalmente do petróleo, mas também podem derivar do gás natural, do carvão mineral e de algumas madeiras. São classificados como hidrocarbonetos alifáticos, aromáticos e halogenados; álcoois; glicóis; cetonas; epóxios; fenóis; e cresóis, e são frequentemente utilizados como desengordurantes, desengraxantes, extratores, na síntese química e outros. Os solventes podem entrar no organismo através da inalação, da ingestão ou pela via cutânea, e a toxicidade depende da extensão da absorção, da distribuição e do metabolismo. Qualquer que seja a porta de entrada, os solventes alcançam a corrente sanguínea e se distribuem para os diversos órgãos.<sup>46,47,48</sup>

A exposição crônica a solventes orgânicos pode implicar diversas alterações decorrentes da neurotoxicidade, incluindo demência, perda de memória e dificuldade de concentração observadas tanto em exame clínico quanto através de testes psicométricos.<sup>49,50,51</sup> O efeito carcinogênico já foi demonstrado para o benzeno, que está associado ao desenvolvimento de leucemia e linfoma não-Hodgkin. Outros solventes como tricloroetileno, tolueno, xileno e estireno são classificados como suspeitos de provocar câncer em humanos.<sup>47,52,53,54</sup>

Nos estudos experimentais com os solventes orgânicos já se comprovou a ocorrência de tumores de outros sítios,<sup>53,55</sup> embora ainda não se tenha demonstrado a ocorrência de tumores de SNC.

Os solventes orgânicos em geral não demonstram genotoxicidade nem mutagenicidade nos testes em bactérias,<sup>56</sup> porém, já se evidenciou que o benzeno é genotóxico para células sanguíneas humanas.<sup>55</sup> A maioria dos solventes apresenta toxicidade para alguns órgãos-alvo, que pode estar relacionada à indução de proliferação celular. Por esta razão, acredita-se que a citotoxicidade pode ser um possível mecanismo de carcinogenicidade dos solventes.<sup>47</sup>

## Justificativas

Investigações prévias tem demonstrado o aumento da incidência e da mortalidade por tumores de cérebro no mundo. Porém, pouco se sabe sobre a evolução temporal destes tumores no Brasil e não foi localizado na revisão da literatura nenhum estudo sobre a tendência de mortalidade por estes agravos no Estado da Bahia.

A etiologia dos tumores de cérebro ainda é pouco conhecida. Dentre os fatores ambientais já apontados, a exposição à radiação ionizante é o único consistentemente reportado. Outros possíveis fatores relacionados são algumas síndromes genéticas hereditárias, como a neurofibromatose tipos 1 e 2 e a síndrome de Li-Fraumeni. Porém, estes fatores em conjunto explicam apenas uma pequena parte das ocorrências.

Raras pesquisas estudaram especificamente a associação entre tumores de cérebro e a exposição a solventes orgânicos. Daí a proposição de se revisar os estudos observacionais que avaliaram esta associação diretamente, bem como os estudos que avaliaram estes tumores associando-os a uma potencial exposição aos solventes orgânicos, visando melhor entender a possível participação destes agentes na gênese dos tumores de cérebro.

Por fim, como os solventes têm comprovada ação citotóxica e, com particular tropismo para o SNC, estimulam a proliferação celular e são relacionados ao surgimento de outros tipos de tumores, considerou-se plausível testar a hipótese de que a exposição aos solventes orgânicos pode estar associada com o desenvolvimento dos tumores de cérebro.

### Dos objetivos do estudo

Avaliar a tendência da mortalidade por tumores de cérebro na Bahia;

Revisar os estudos que direta ou indiretamente estudaram a associação entre a exposição a solventes orgânicos e o desenvolvimento dos tumores de cérebro; e,

Analisar a associação entre a ocorrência de tumores de cérebro e a exposição a solventes orgânicos.

### Dos métodos

Esta tese foi elaborada sob a forma de três artigos. A metodologia dos artigos está descrita em cada um deles. Resumidamente apresentam-se abaixo os três artigos:

#### *Artigo 1: TENDÊNCIA DA MORTALIDADE POR TUMORES DE CÉREBRO NO ESTADO DA BAHIA, BRASIL, 1980 A 2006*

OBJETIVO: descrever a tendência da taxa de mortalidade por tumores de cérebro no Estado da Bahia de 1980 a 2006. MÉTODOS: os dados sobre os óbitos e sobre a população foram obtidos no SIM/DATASUS e no IBGE/DATASUS, respectivamente. Calcularam-se as taxas de mortalidade por sexo, faixa etária, taxas brutas e taxas padronizadas por idade e ajustadas pelo número de óbitos por causa mal definida. Para a análise da tendência temporal utilizou-se a regressão Poisson ou binomial negativa quando havia super-dispersão.

#### *Artigo 2: EXPOSIÇÃO A SOLVENTES ORGÂNICOS E TUMORES DE CÉREBRO: UMA REVISÃO DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS*

OBJETIVO: Revisar na literatura estudos sobre a associação entre tumores de cérebro e a exposição ocupacional a solventes orgânicos. MÉTODOS: A busca foi conduzida no MEDLINE/PubMed (via National

Library of Medicine) usando como termos para a localização: solventes, ocupacional, ambiental e tumor de cérebro ou câncer de cérebro, em estudos em adultos, publicados no período de 1983 a 2008.

*Artigo 3: EXPOSIÇÃO A SOLVENTES ORGÂNICOS E TUMORES DE CÉREBRO*

**OBJETIVO:** Analisar a associação entre tumores do cérebro e exposição a solventes orgânicos. **MÉTODOS:** Realizado um estudo caso-controle não pareado de casos incidentes de tumores primários benignos e malignos do cérebro na Região Metropolitana de Salvador (RMS), Bahia. A exposição ocupacional e ambiental aos solventes foi avaliada por higienistas industriais a partir do histórico de atividades ocupacionais e das experiências de exposições ambientais. O modelo da regressão logística múltipla não condicional foi utilizado para estimar a associação, ajustando-se simultaneamente por potenciais confundidores e para descrever a modificação de efeito.

A seguir são apresentados os três artigos na íntegra. Ressalta-se que embora tenham metodologias distintas, como fazem corpo de um mesmo eixo temático, parte da revisão bibliográfica e da discussão é comum aos três artigos.

Encontra-se no final da presente tese um tópico com as suas conclusões, onde se resume os principais achados dos artigos e são apontadas sugestões de avaliações complementares para avanço do conhecimento sobre o tema estudado.

## REFERÊNCIAS

1. Thomas TL, Waxweiler RJ: Brain tumors and occupational risk factors. *Scand J Work Environ Health* 12:1-15, 1986.
2. Preston-Martin S, Mack WJ. Neoplasm of the nervous system. *In: Schottenfeld, D, Fraumeni JF eds. Cancer Epidemiology and Prevention, 2<sup>nd</sup> Edition, Oxford University Press, New York, p. 1231-1281, 1996.*
3. Monteiro GTR, Koifman S: Mortalidade por tumores de cérebro no Brasil, 1980-1998. *Cad Saúde Pública* 19:1139-1151, 2003.
4. Baldwin RT, Preston-Martin S: Epidemiology of brain tumors in childhood – a review. *Toxicol Applied Pharm* 199:118-31, 2004.
5. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS: Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro-Oncology* 4:278-99, 2002.
6. Ohgaki H, Kleihues P: Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol* 109:93-108, 2005.
7. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Ilíasova D et al.: Brain tumor epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer* 113 (7 Suppl):1953-68, 2008.
8. Preston-Martin S: Descriptive epidemiology of primary tumors of the brain, cranial nerves and cranial meninges in Los Angeles County. *Neuroepidemiology*, 8:283-95, 1989.
9. Floderus B, Persson T, Stenlund C, Wennberg A, Ost A, Knave B: Occupational exposure to electromagnetic fields in relation to leukemia and brain tumors: a case-control study in Sweden. *Cancer Causes Control* 4:465-76, 1993.
10. Mattos IE, Koifman S: Mortalidade por câncer em trabalhadores de companhia geradora de eletricidade do Estado de São Paulo, Brasil. *Rev Saude Publica*, 30: 564-75, 1996.
11. Karipidis KK, Benke G, Sim MR, Yost M, Giles G: Occupational exposure to low frequency magnetic fields and the risk of low grade and high grade glioma. *Cancer Causes Control* 18:305-13, 2007.
12. Karipidis KK, Benke G, Sim MR, Kauppinen T, Giles G: Occupational exposure to ionizing and non-ionizing radiation and risk of glioma. *Occupational Medicine* 57:518-24, 2007.
13. Navas-Acién A, Pollán M, Gustavsson P, Floderus B, Plato N, Dosemeci M: Interactive effect of chemical substances and occupational electromagnetic field exposure on the risk of gliomas and meningiomas in Swedish men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11:1678-83, 2002.

14. Heineman EF, Cocco P, Gomez MR, Dosemeci M, Stewart PA, Hayes RB, Zahm SH, Thomas TL, Blair A: Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons and risk of astrocytic brains cancer. *Am J Ind Med* 26:155-169, 1994.
15. Rodvall Y, Ahlbom A, Spännare B, Nise G: Glioma and occupational exposure in Sweden, a case-control study. *Occup Environ Med*, 53:526-37, 1996.
16. Pan SY, Ugnat AM, Mao Y: Occupational risk factors for brain cancer. *J Occup Environ Med* 47:704-17, 2005.
17. Bassil KL, Vakil C, Sanborn M, Cole DC, Kaur JS, Kerr KJ: Cancer health effects of pesticides. Systematic review. *Can Fam Physician* 53:1704-11, 2007.
18. Samanic CM, De Roos AJ, Stewart PA, Rajaraman P, Walters MA, Inskip PD: Occupational exposure to pesticides and risk of adult brain tumors. *Am J Epidemiol* 167:976-985, 2008.
19. Bluhm EC, Zahm SH, Fine HA, Black PM, Loeffler JS, Shapiro WR, Selker RG, Inskip PD: Personal hair dye use and risks of glioma, meningioma, and acoustic neuroma among adults. *Am J Epidemiol* 165:63-71, 2007.
20. Pereira RA, Koifman S: Associação entre fatores da dieta e tumores de cérebro em adultos: uma revisão da literatura. *Cad Saude Publica* 17:1313-34, 2001.
21. Kundi M, Mild K, Hardell L, Mattsson MO: Mobile telephones and cancer-a review of epidemiological evidence. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 7:351-84, 2004.
22. Hemminki K, Li X: Association of brain tumors with other neoplasms in families. *Eur J Cancer* 40: 253-59, 2004.
23. Veys CA: A study of mortality patterns at a tyre factory 1951-1985: a reference statistic dilemma. *Occupational Medicine* 54:330-35, 2004.
24. Waxweiler RJ, Alexander V, Leffingwell SS, Haring M, William J: Mortality from brain tumor and other causes in a cohort of petrochemical workers. *J Natl Cancer Inst* 70:75-81, 1983.
25. Delzell E, Beall C, Rodu B, Lees PSJ, Breyse PN, Cole P: Case-series investigation of intracranial neoplasms at a petrochemical research facility. *Am J Ind Med* 36:450-58, 1999.
26. Carozza SE, Wrensch M, Miike R, Newman B, Olshan AF, Savitz DA, Yost M, Lee M: Occupation and adult gliomas. *Am J Epidemiol* 152:838-46, 2000.
27. Park RM, Silverstein MA, Green MA, Mirer FE: Brain cancer mortality at a manufacturer of aerospace electromechanical systems. *Am J Ind Med* 17:537-52, 1990.
28. Kaplan S, Etlin S, Novikov I, Modan B: Occupational risks for the development of brain tumors. *Am J Ind Med* 31:15-20, 1997.

29. Musicco M, Filippini G, Bordo BM, Melotto A, Morello G, Berrino F: Gliomas and occupational exposure to carcinogens: case-control study. *Am J Epidemiol* 116(5):782-90, 1982.
30. Brownson RC, Reif JS, Chang JC, Davis JR: An analysis of occupational risks for brain cancer. *Am J Public Health* 80:169-72, 1990.
31. Ménégos F, Little J, Colonna M, Arslan A et al. Contacts with animals and human as risk factors for adult brain tumours. An international case-control study. *Eur J Cancer* 38: 696-704, 2002.
32. Santana VS, Silva M, Loomis DP: Brain neoplasms among Naval Military men. *Int J Occup Environ Health* 5:88-94, 1999.
33. Harrington JM, Oakes D: Mortality study of British pathologists 1974-80. *Br J Ind Med* 41:188-91, 1984.
34. Stroup NE, Blair A, Erikson GE: Brain cancer and other causes of death in anatomists. *J Natl Cancer Inst* 77:1217-24, 1986.
35. Thomas TL, Fonham ET, Norman SA, Stemhagen A, Hoover RN: Occupational risk factors for brain tumors. A case-referent death-certificate analysis. *Scand J Work Environ Health* 12:121-7, 1986.
36. Berleur MP, Cordier S: The role of chemical, physical, or viral exposures and health factors in neurocarcinogenesis: implications for epidemiologic studies of brain tumors. *Cancer Causes Control* 6:240-56, 1995.
37. Clapp RW, Jacobs MM, Loechler EL: Environmental and occupational causes of cancer: new evidence 2005-2007. *Rev Environ Health* 23:1-37, 2008.
38. Connely JM, Malkin MG: Environmental risk factors for brain tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 7:208-14, 2007.
39. Savitz D, Trichopoulos D: Brain cancer. In: *Textbook of cancer epidemiology*, Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D (eds.) Oxford University Press, New York, 2002, p. 486-503.
40. Ecsedy J, Hunter D: The origin of cancer. In: *Textbook of cancer epidemiology*, Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D (eds.) Oxford University Press, New York, 2002, p. 29-53.
41. Wunsch Filho V, Koifman S: Tumores malignos relacionados com o trabalho. In: *Patologia do Trabalho*, Mendes, R. (org.), 2ª edição. Ed. Atheneu, São Paulo, 2003, p. 989-1040.
42. Kleihues P, Cavenee WK.: Pathology and genetics of tumors of the nervous system. International Agency for Research on Cancer (IARC), WHO, 1997.
43. Rocha JCC: Câncer do sistema nervoso central. In: *Genética Molecular do Câncer*, MSG Produção Editorial, São Paulo, 2000, p.230-241.

44. Kleihues P, Aguzzi A, Ohgaki H: Genetic and environmental factors in the etiology of human brain tumors. *Toxicology Letters*, 82/83:601-05, 1995.
45. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Delattre JY: Primary brain tumors in adults. *Lancet*, 361:323-331, 2003.
46. IARC. Some organic solvents, resin monomers and related compounds, pigments and occupational exposure in paint manufacture and painting. *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 47: 45-43, 1989.
47. Lynge E, Anttila A, Hemminki K: Organic solvents and cancer. *Cancer Causes Control* 8:406-19, 1997.
48. Bruckner JV, Warren A: Toxic effects of solvents and vapors. In: Klaassen CD, Watkins JB eds. *Essentials of toxicology*. McGraw-Hill New York, 361-71, 2003.
49. King MD, Day RE, Oliver JS, Lush M, Watson JM: Solvent encephalopathy. *Br Med J* 283:663-4, 1981.
50. Edling C, Ekberg K, Ahlborg Jr.G, Alexandersson R, Barregård L, Ekenvall L, Nilsson L, Svensson BG: Long term follow up of workers exposed to solvents. *Br J Ind Med*, 47: 75-82, 1990.
51. White RF, Proctor SP: Solvents and neurotoxicity. *Lancet* 349:1239-43, 1997.
52. Chen R, Seaton A: A meta-analysis of mortality among workers exposed to organic solvents. *Occupational Medicine*, 46:337-344. 1996.
53. National Toxicology Program NTP. 11<sup>th</sup> Report on Carcinogens. Disponível em <<http://ntp.niehs.nih.gov>>
54. IARC Monografias de avaliação de riscos de carcinogênicos para humanos. Disponível em <<http://monographs.iarc.fr>>
55. Maltoni C, Ciliberti A, Cotti G, Conti B, Belpoggi F: Benzene, an experimental multipotential carcinogen: results of the long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. *Environ Health Perspect* 82:109-24, 1989
56. National Toxicology Program NTP. *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 466:1-231, 1999.

## **ARTIGOS DA TESE**

---

# ARTIGO 1

TENDÊNCIA DA MORTALIDADE POR TUMORES DE  
CÉREBRO NO ESTADO DA BAHIA, BRASIL, 1980 A 2006

# TENDÊNCIA DA MORTALIDADE POR TUMORES DE CÉREBRO NO ESTADO DA BAHIA, BRASIL, 1980 A 2006

## RESUMO

**OBJETIVO:** Descrever a tendência da taxa de mortalidade por tumores de cérebro no Estado da Bahia de 1980 a 2006. **MÉTODOS:** Dados sobre os óbitos e a população foram obtidos no SIM/DATASUS e no IBGE/DATASUS, respectivamente. Calcularam-se as taxas de mortalidade por sexo, faixa etária, taxas brutas e taxas padronizadas por idade e ajustadas pelo número de óbitos por causa mal definida. Para a análise da tendência temporal utilizou-se a regressão Poisson ou binomial negativa quando havia super-dispersão. **RESULTADOS:** De 1980 a 2006 a taxa padronizada de óbitos variou de 0,42/100.000 para 2,99/100.000 na Bahia. Observou-se um crescimento médio anual de 1,7% da mortalidade por tumores de cérebro de 1980 a 1995, sendo mais expressivo de 1996 a 2006 com aumento anual de 9,9%. Na cidade de Salvador, observou-se elevação de 0,8% ao ano até 1995 e de 5,7% ao ano a partir de 1996. Neste segundo período houve incremento em todas as faixas de idade, maior entre os de indivíduos de 70 ou mais anos de idade. **CONCLUSÕES:** Observou-se uma clara tendência de aumento dos tumores de cérebro, que em parte pode ser decorrente do maior acesso ao diagnóstico, porém a maior variação em determinadas faixas etárias e as diferenças entre sexos devem ser mais bem investigadas em função da possível implicação de fatores de riscos ambientais e ocupacionais.

**DESCRITORES:** tumor de cérebro; câncer de cérebro; tendência de mortalidade; distribuição de Poisson.

## TRENDS IN MORTALITY OF BRAIN TUMOR, STATE OF BAHIA, BRAZIL, 1980 A 2006

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To describe the trend of mortality rate of brain tumors in Bahia from 1980 to 2006. **METHODS:** Data on deaths and population were obtained in the Mortality Information System and in the Brazilian Institute of Geography and Statistics. It was calculated the mortality rates by sex, age group, crude rates and standardized rates by age and adjusted by the number of deaths due to ill-defined. For the analysis of temporal trends was used the Poisson regression or negative binomial when there were super-dispersion. **RESULTS:** From 1980 to 2006 the standardized rate of deaths ranged from 0.42 per 100,000 to 2.99 per 100,000 in Bahia. There was an average annual growth of 1.7% of the mortality of brain tumors from 1980 to 1995, being more expressive from 1996 to 2006 with annual increase of 9.9%. In the city of Salvador, there was increase of 0.8% per year until 1995 and 5.7% per year since 1996. In this second period there was an increase in all age groups, higher among individuals 70 years of age or older. **CONCLUSIONS:** A clear trend of increase in tumors of brain observed may in part be due to the increased access to diagnosis, but the greater variation in certain age groups and gender differences should be further investigated in the light of possible involvement of occupational and environmental risk factors.

**KEY WORDS:** brain tumor, brain cancer, mortality trends, Poisson distribution.

## INTRODUÇÃO

As neoplasias são a segunda causa mais comum de morte no Brasil. Somente no ano de 2006, morreram 155.796 pessoas devido a estas patologias. As neoplasias do encéfalo e outras partes do sistema nervoso central (SNC) foram a sétima causa de morte por câncer, com 6.418 ocorrências neste ano (MS/SVS/DASIS/SIM, 2009).<sup>1</sup>

Os tumores de cérebro, mesmo quando classificados como benignos, podem cursar com sintomas graves e vários prejuízos à saúde, a depender da sua localização dentro do crânio. A sobrevida média estimada para todos os tumores do SNC é de 25% em cinco anos. Para o glioblastoma multiforme, tipo histológico de curso mais agressivo, o prognóstico é pior, apenas 3% a 5% dos acometidos sobrevivem cinco anos.<sup>2,3,4,5,6</sup>

A comparação dos padrões de ocorrência dos tumores de cérebro em distintas partes do mundo é dificultada pelas diferentes categorizações deste grupo de doenças, pois alguns registros de câncer englobam apenas os tumores malignos e outros incluem também os benignos e os de comportamento incerto.<sup>2,4</sup> Porém, em geral, as avaliações têm apontado o aumento da ocorrência destes tumores.<sup>3,5,7</sup>

Contudo, tem sido objeto de controvérsia a explicação do porquê deste aumento. Dentre as explicações, aponta-se que pode ser atribuído ao maior acesso ao diagnóstico, devido à introdução de exames de imagens de maior resolução; ao envelhecimento da população e também às mudanças de classificação destes tumores. No entanto, investigações prévias sugerem que outros fatores, como exposição aos carcinógenos ambientais também podem ser responsáveis por este incremento.<sup>2,3,4,5,6,7</sup>

Pouco se sabe sobre o padrão de ocorrência dos tumores de cérebro no Brasil. O único estudo localizado que avaliou especificamente o tema<sup>7</sup> considerou uma série histórica de mortalidade até 1998. Dada a relevância dessa doença e a escassez de informações sobre a realidade local, o presente trabalho objetivou descrever a tendência da mortalidade por tumores de cérebro de 1980 a 2006 na Bahia - Brasil, enfatizando a cidade de Salvador, capital do Estado.

## MÉTODOS

Foram considerados como tumores de cérebro todos os tumores primários benignos e malignos do encéfalo, meninges e nervos cranianos, conforme classificação proposta por Preston-Martin<sup>8</sup> e Preston-Martin e Mack<sup>2</sup>, excluindo-se apenas os tumores de medula espinhal, meninges espinhais e de nervos periféricos. De acordo com a Classificação Internacional das Doenças da OMS (CID 9ª revisão, CID 9) os códigos da CID 9 incluídos foram: 191, 192, 225, 237.5/2, 237.6/0 e 237.9/5 e na 10ª revisão (CID –10), os códigos incluídos foram: C70, C71, C72.2 a C72.5, C72.9, D32.0, D32.9, D33.0 a D33.3, D33.7, D33.9, D42.0, D43.0 a D43.3.

Coletaram-se os dados sobre todos os óbitos por tumores de cérebro e por causas mal definidas em residentes na cidade de Salvador e no Estado da Bahia, ocorridos entre 1980 e 2006. Os dados, originários das declarações de óbito, foram coletados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) / DATASUS / Ministério da Saúde que utilizou a CID- 9 para a codificação da causa básica dos óbitos ocorridos de 1980 a 1995 e a CID-10 para os óbitos ocorridos de 1996 a 2006.

Como ocorreu alteração no padrão da tendência de mortalidade a partir da mudança da codificação da causa básica dos óbitos da nona para a décima versão da CID e houve aumento expressivo de número de óbitos em 1996, optou-se por apresentar os resultados em dois períodos: de 1980 a 1995 e de 1996 a 2006. Dessa forma, buscou-se minimizar um possível artefato na tendência de mortalidade que pode ter sido introduzido devido à mudança na forma da classificação dos tumores de cérebro.

Os dados do SIM estão disponíveis para consulta diretamente no *site* <<http://www.datasus.gov.br>> em um aplicativo denominado de *TABNET*, que contém tabulações pré-definidas possibilitando o acesso a diversas informações. Contudo, para o período até 1995 os óbitos por tumor de cérebro não estão incluídos nestas tabulações e a partir de 1996 são incluídos apenas os óbitos por tumores malignos do encéfalo e de outras partes do sistema

nervoso. Por estes motivos, optou-se por fazer o *download* a partir do próprio *site* das bases de dados de mortalidade de todo o período, o que permitiu estudar todos os óbitos por tumores de cérebro, tabulados através do aplicativo *TABWIN*, que também é disponibilizado para *download* nesse *site*.

Os dados foram coletados segundo a faixa etária em anos (0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 e 80 e mais). Os dados sobre a população por faixa etária, para cada ano e local, foram obtidos das estimativas do IBGE publicadas no banco de dados do DATASUS. Na apresentação dos resultados, as faixas etárias foram agrupadas em cinco estratos: menor que 20 anos, 20-29, 30-49, 50-69 e 70 ou mais anos.<sup>7</sup>

Calcularam-se as taxas de mortalidade por sexo e faixa etária, taxas brutas e taxas padronizadas por idade. Para a padronização das taxas, utilizou-se a técnica de ajustamento direto, adotando-se a população mundial padrão do ano de 1960.<sup>9</sup> Para a análise da tendência temporal das taxas de mortalidade utilizou-se a regressão binomial negativa ou a regressão de Poisson, quando se verificava que não havia super-dispersão através da observação da semelhança entre a média e a variância e através do teste do qui-quadrado para a bondade do ajustamento; baixos valores desse teste, acompanhados de valores de  $p > 0,05$ , indicavam a pertinência do uso da regressão de Poisson.

Nesse processo de modelagem, o número observado ou esperado de óbitos por tumor de cérebro foi considerado como variável dependente e os anos calendário do estudo, como variável independente principal. Calcularam-se as razões de densidade de incidência de óbitos (RDI) brutas e padronizadas no modelo, a partir dos óbitos observados e esperados, respectivamente.

A RDI indica a variação anual das taxas durante o período estudado, sendo que os valores acima da unidade correspondem a uma tendência de aumento e os valores inferiores a unidade, uma tendência de diminuição. Por ser melhor compreendida, a variação anual foi expressa em percentual. Utilizou-se o teste da razão de verossimilhança para verificar diferenças das estimativas entre os modelos com e sem a variável “número de óbitos mal

definidos". Quando houve diferença significativa, utilizou-se o valor da tendência ajustada por esta variável.

Os dados foram organizados em planilhas do *software* Excel e analisados no *software* STATA, versão 10. Como não houve procedimento amostral, ou seja, todos os óbitos registrados no período foram incluídos no estudo, os resultados das tendências descritas não foram avaliados quanto à significância estatística.

## RESULTADOS

A maioria dos tumores de cérebro foi classificada como maligna, correspondendo a 92,7% no período de 1980-1995 e 95,5% de 1996-2006. Os meningiomas representaram uma pequena parte dos diagnósticos, 7,4% (47 óbitos) de 1980-1995, decrescendo sua participação proporcional para 3,1% (78 óbitos) no segundo período.

Em Salvador, a taxa de mortalidade por tumores de cérebro, padronizada pela idade, variou de 1,30 para 5,88 por 100.000 habitantes de 1980 a 2006. Na Bahia esta taxa variou de 0,42 para 2,99 no mesmo período. A participação feminina no total de óbitos por esta causa cresceu de 44,4% no período inicial para 49,7% de 1996-2006, numa razão entre homens e mulheres de praticamente 1:1 (Tabelas 1 e 2).

Na avaliação de todo o período de 27 anos (1980-2006) observou-se um aumento médio anual da taxa padronizada por idade de 7,8% em Salvador e de 10,6% na Bahia, sendo o incremento mais pronunciado em ambos os locais entre as mulheres (Tabela 3).

Contudo, ao avaliar separadamente a tendência nos períodos de 1980 a 1995 e de 1996 a 2006, por sexo e por faixa etária (Tabelas 4 e 5) observou-se grande variação entre as faixas etárias. Houve decréscimo da taxa de mortalidade entre crianças e adultos jovens na Bahia no período inicial e em Salvador em ambos os períodos, mas houve aumento da mortalidade noutras faixas etárias, principalmente entre os idosos. O maior decréscimo médio anual

foi observado entre as mulheres menores de 20 anos no período de 1980 a 1995 (-12,9% em Salvador e -9,0% na Bahia). O maior incremento médio anual foi também observado entre as mulheres, porém na faixa etária igual ou superior a 70 anos, chegando a 23,3%, no período de 1980-1995 em Salvador.

No período de 1996 a 2006 houve uma clara tendência de aumento em ambos os sexos, sendo mais pronunciado para o Estado e entre os homens. Neste intervalo de tempo de apenas pouco mais de uma década, a taxa padronizada de mortalidade quase duplicou entre as mulheres e quase triplicou entre os homens. A evolução da tendência da mortalidade está demonstrada nos gráficos 1 e 2.

Calculou-se a distribuição da taxa de mortalidade por faixa etária observando-se uma expressiva elevação com o aumento da idade, particularmente de 30-49 anos para 50-69 e desta faixa para a dos mais idosos. A Tabela 6 mostra os valores da taxa para o ano de 2006 e o Gráfico 3, a representação da curva de aumento com a idade.

## DISCUSSÃO

A ocorrência dos tumores de cérebro já tem sido estudada há vários anos. Zimmerman<sup>10</sup> cita algumas séries de contagens de casos destes tumores iniciadas desde 1927, porém na época, não se avaliava a tendência da ocorrência. Ressalte-se que naquele período grande parte do diagnóstico era dependente da realização de procedimentos invasivos ou da autópsia, já que não eram disponíveis os exames de imagem atuais.

No oeste da Europa, na América do Norte e na Austrália as taxas de mortalidade por tumores do sistema nervoso (todos os tipos histológicos, incluso os meningeomas) variam de 4 a 7 por 100 mil habitantes por ano entre os homens e de 3 a 5 entre as mulheres.<sup>5,6</sup>

Nos Estados Unidos no período de 1991 a 1995 a taxa de mortalidade por tumores de cérebro ajustada pela idade foi de 2,5 óbitos por 100 mil entre os afro-americanos e 4,5 entre os brancos. A mortalidade cresceu no grupo

etário de 65 ou mais anos, porém, decresceu entre 1975 e 1995 entre os mais jovens.<sup>3,11</sup> Como a taxa de sobrevivência por tumores de cérebro alterou pouco no período, esta não deve ser a explicação para a redução da mortalidade.<sup>3</sup> No entanto, o achado é condizente com a redução da incidência destes agravos observada neste País nas faixas etárias mais jovens, conforme apresentado a seguir.

Segundo os dados do Consórcio para Epidemiologia do Tumor de Cérebro<sup>5</sup> a taxa mundial de mortalidade por tumores malignos primários de cérebro é de 2,8 por 100 mil habitantes entre os homens e 2,0 para as mulheres, sendo maior nos países desenvolvidos (homens 4,1 por 100 mil e mulheres 2,7) do que nos países menos desenvolvidos (2,2 por 100 mil em homens e 1,6 para as mulheres), ressaltando que a diferença das taxas entre de sexos é consistente ao longo do tempo e nas distintas áreas geográficas.

O valor da taxa de mortalidade padronizada pela idade para a Bahia em 2006 demonstrada no presente estudo ainda foi inferior à taxa do Brasil em 1998<sup>7</sup> e semelhante às taxas gerais mundiais.<sup>5</sup> As taxas da Cidade de Salvador aproximam-se das demonstradas para os países mais desenvolvidos.<sup>4,12</sup> Este fato provavelmente pode ser explicado pelo maior acesso ao diagnóstico na capital em relação ao interior do Estado.

No presente estudo observou-se um incremento da tendência de mortalidade superior ao demonstrado em estudos anteriores conduzidos no Brasil<sup>7</sup> (estudo discutido mais detalhadamente a seguir), Estados Unidos,<sup>11,12</sup> e Canadá,<sup>13</sup> porém com uma semelhança quanto ao achado de que houve maior variação anual entre os idosos. No entanto, a grande disparidade observada no presente estudo na evolução da mortalidade quando avaliada por sexo, faixa etária e período de estudo, certamente merecerá aprofundamento noutras investigações para melhor esclarecimento.

Monteiro e Koifman (2003)<sup>7</sup> estudaram a tendência de mortalidade por tumores de cérebro no Brasil de 1980 a 1998, observando um aumento da mortalidade padronizada pela idade da população mundial, que passou de 2,24 para 3,35 por 100 mil habitantes. O incremento médio anual foi de 2,8%, com ampla variação entre as faixas etárias, de menos de um por cento entre os

menores de 15 anos a até 6,0% entre os indivíduos de 70 ou mais anos. A taxa de mortalidade aumenta progressivamente a partir dos 30 anos de idade, chegando a 13,9 por 100 mil habitantes nos maiores de 70 anos no biênio de 1996 e 1997. O crescimento da mortalidade foi mais expressivo entre as mulheres, tanto para os tumores de encéfalo, quanto para os meningiomas.

Embora a presente investigação tenha avaliado apenas a tendência da mortalidade por tumores de cérebro, para maior compreensão da sua ocorrência, discute-se a seguir alguns estudos que avaliaram a variação da incidência destes agravos.

Nos Estados Unidos, entre os períodos de 1975-1979 e 1991-1995, a incidência cresceu entre as crianças e indivíduos de 70 ou mais anos, ficou estável para a faixa de 15 a 44 anos e decresceu levemente entre as pessoas de 45 a 64 anos de idade.<sup>3,11</sup> Outra investigação da tendência temporal da incidência de tumores primários de cérebro realizada neste País do período de 1985-1999,<sup>12</sup> demonstrou incremento médio anual de 1,1%, que foi mais expressivo entre os indivíduos de 65 anos ou mais (2,2%). Ainda nos EUA, um estudo que levou em conta o período de 1977 a 2000<sup>14</sup> também observou o aumento da incidência, mais expressivo entre os idosos e que houve um incremento maior de subtipos específicos de tumores de cérebro, inclusive os malignos, provavelmente decorrente da melhor acurácia do diagnóstico.

No Canadá<sup>13</sup> no período de 1969 a 1985 foi observado o aumento médio anual da incidência dos tumores de cérebro de 1,6% entre os homens e 2,0% entre as mulheres abaixo de 65 anos. Dentre os mais idosos, o aumento foi de 5,4% e 5,9%, respectivamente. Na França<sup>15</sup> nenhuma tendência significativa foi encontrada em todas faixas etárias combinadas, nem dentre os mais jovens. Já na população maior de 65 anos foi encontrado um aumento médio anual de 5,0%.

Tem sido discutido se o aumento da ocorrência dos tumores de cérebro poderia ser explicado apenas pelo melhor acesso ao diagnóstico com a introdução de exames de imagem de melhor resolução e pelas mudanças na classificação destes tumores.

Com o intuito de avaliar esta possibilidade do incremento decorrente do melhor diagnóstico, verificou-se no Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde SIA/SUS, disponível em <<http://www.datasus.gov.br>>, o quantitativo de exames realizados de tomografia computadorizada e ressonância magnética de crânio. Porém uma limitação é que o SIA/SUS agrega as informações dos procedimentos de saúde pagos pelo sistema público de saúde apenas a partir de julho de 1994. Já se realizavam exames de tomografia computadorizada de crânio antes deste período, contudo foi em 1998 que se passou a realizar exames de Ressonância Nuclear Magnética pelo SUS, com uma intensificação a partir do ano de 2000. O incremento mais expressivo na taxa de mortalidade por tumores de cérebro foi verificado a partir de 1996, coincidente com o período de maior realização destes exames de imagem.

No entanto, entre os idosos de ambos os sexos e principalmente do sexo feminino, foi observado no presente estudo um incremento significativo desde o período de 1980 a 1995. No estudo realizado com dados de mortalidade por tumores de cérebro no Brasil<sup>7</sup> também já se observou ampliação da ocorrência destes tumores entre os indivíduos acima de 50 anos no período de 1980 a 1989, ou seja, antes da implementação dos exames de imagem de melhor resolução.

A CID-10 classifica os tumores de cérebro subdividindo-os por neoplasia maligna, neoplasia benigna e neoplasia de comportamento incerto ou desconhecido e também por localização (encéfalo, nervos cranianos, meninges encefálicas e outras partes do sistema nervoso central). Em grande parte, esta classificação permite a correspondência com a anterior, porém as mudanças na forma de registro ou de classificação podem ter resultado na inclusão de óbitos como tumores de cérebro, antes classificados de outra forma.<sup>7</sup>

Em todo o período estudado, mais de 90% dos tumores de cérebro identificados foram classificados como malignos de encéfalo e de outras partes do sistema nervoso (191 e 192 da CID-9 e C70-C72 da CID-10). Portanto, não seria o maior registro dos tumores benignos e de comportamento incerto que explicariam a tendência de aumento verificada. Deve ser ressaltado que o SIM

registra a causa básica do óbito e não todas as causas associadas, o que possivelmente justifica a proporção inferior dos tumores benignos.

Como o incremento na taxa de mortalidade foi muito expressivo e consistente ao longo do tempo, é muito pouco provável que o acaso possa explicar a variação encontrada.

Parece inegável que o aumento do acesso ao diagnóstico através de exames não invasivos tem participação na explicação do incremento das taxas de mortalidade pelos tumores de cérebro. No entanto, as diferenças de aumento por faixas etárias e por sexo, bem como as diferenças de ocorrência por tipo histológico já identificadas em investigações prévias,<sup>2,4,7,13,15</sup> indicam a necessidade de identificação de outras possíveis explicações, como a introdução de novos carcinógenos, exposições ambientais e/ou ocupacionais mais prolongadas ou ainda, o menor contato com fatores de proteção.

Diversos carcinógenos ambientais como radiação ionizante, campos eletromagnéticos, radiações de baixa frequência, solventes orgânicos, tintura de cabelo e agrotóxicos<sup>2,5</sup> são suspeitos de estarem associados à ocorrência dos tumores de cérebro. Já se encontrou aumento do risco de ocorrência destes tumores em diversas ocupações como agricultores, pintores, operadores de máquinas industriais, soldadores e operadores de veículos<sup>16,17,18</sup> e militares da marinha<sup>19</sup>, nas quais se presume a presença de riscos químicos, mas também em outras categorias sem estas exposições como a de professores de escolas primárias e clérigos.<sup>20</sup>

Existe descrição de aumento da ocorrência destes tumores também em distintos ramos de atividade econômica como: geração e distribuição de energia elétrica, indústria da borracha, petroquímica, têxtil e silvicultura.<sup>20,21</sup> No entanto, até o momento, somente a exposição a radiação ionizante terapêutica tem sido apontada consistentemente como fator de risco.<sup>6,22,23,24</sup>

As exposições ambientais e ocupacionais associadas à ocorrência dos tumores sólidos podem necessitar de tempos longos de indução e de latência até a observação dos seus efeitos. Portanto, os tumores diagnosticados na década de 80 e 90 podem ter sido decorrentes de exposições da década de 50 e 60 ou anteriores. Diversas mudanças no ambiente do trabalho e no ambiente

em geral vêm ocorrendo desde então, podendo implicar fatores de riscos e de proteção, bem como novas interações ainda desconhecidas. São exemplos destas mudanças o trabalho das mulheres em algumas atividades fabris antes mais restritas aos homens, a exposição a uma maior variedade de produtos químicos, a maior utilização de equipamentos ou dispositivos que emitem ou utilizam radiações de baixa frequência, entre outras situações.

Uma alternativa para melhor compreender o fenômeno deste aumento de ocorrência dos tumores de cérebro seria a análise por coorte de nascimento, constituída de pessoas nascidas em determinados períodos, que seriam acompanhadas no tempo para avaliar possíveis diferenças das taxas anuais de mortalidade ou de outros eventos.<sup>25</sup> Este tipo de análise poderia evidenciar diferentes padrões de mortalidade, como num estudo conduzido no Canadá<sup>13</sup> que mostrou entre as pessoas de 60 anos ou mais, importante aumento nas taxas de mortalidade nas coortes mais recentes, de indivíduos nascidos a partir do ano de 1900. Porém, na presente investigação este tipo de análise não seria possível em função de não terem sido acessadas as declarações de óbito, mas os bancos de dados de mortalidade já consolidados.

Uma das limitações dos estudos de tendência de mortalidade é justamente quanto à qualidade da informação e a consistência ou não na forma com que se faz o registro e a consolidação dos dados, inclusive que pode variar ao longo do tempo, conforme se observou no presente estudo. Outro problema pode decorrer por mudança no padrão de acesso aos serviços de saúde, alterando a chance de se obter o diagnóstico da causa da morte.<sup>25</sup>

No entanto, o presente estudo possui alguns aspectos positivos que podem ser ressaltados: avaliou toda a série histórica disponível de mortalidade, totalizando 27 anos de observação, incluindo todos os tumores benignos e malignos de cérebro; apresentou os resultados por dois períodos, até 1995 e de 1996 em diante, levando em conta que houve a mudança de classificação da causa básica de óbitos da CID-9 para a CID-10; além disto, apresentou os números absolutos de óbitos e as taxas brutas e padronizadas de maneira que, acredita-se, pode favorecer a comparação com outros estudos.

Observa-se ainda que ao fazer o ajustamento da tendência de mortalidade pela proporção de óbitos por causas mal definidas, certamente reduziu o possível efeito de aumento da tendência que decorreria da redução da proporção de óbitos por causas mal definidas.

Portanto, diante desse quadro de tendência crescente da mortalidade encontrado e que restam fatores que devem ser mais bem esclarecidos como as grandes diferenças encontradas na distribuição por sexo e por faixa etária, considera-se a necessidade de novas investigações para monitoramento da evolução destes agravos, bem como a realização de estudos confirmatórios para se testar o envolvimento de possíveis fatores de riscos já levantados em investigações prévias, com o intuito de resultar em melhor controle das exposições possivelmente implicadas.

Sugere-se também a realização de estudos com metodologia qualitativa de análise nos quais poderiam ser colhidas informações de indivíduos que conviveram com a temática nas décadas passadas, seja no diagnóstico, tratamento ou na consolidação das informações de mortalidade nas bases de dados, e também que tenham conhecimento sobre as mudanças de padrões de exposição aos fatores ambientais que, porventura, possam estar envolvidos.

## REFERÊNCIAS

1. BRASIL. DATASUS, Ministério da Saúde. Informações de Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do SUS – SIH/SUS e Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM. Disponível em [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br) Acessado em 08 de abril de 2009.
2. Preston-Martin S, Mack WJ. Neoplasm of the nervous system. In: Schottenfeld, D, Fraumeni JF eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2<sup>nd</sup> Edition, Oxford University Press, New York, p. 1231-1281,1996.
3. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS: Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro-Oncology* 4:278-99, 2002.
4. Ohgaki H, Kleihues P: Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol* 109:93-108, 2005.
5. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D et al.: Brain tumor epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer* 113 (7 Suppl):1953-68, 2008.
6. Ohgaki H: Epidemiology of brain tumors. In: Verma M (ed.) *Methods in molecular Biology, Cancer Epidemiology*, vol. 472, Humana Press, New York, p. 323-342, 2009.
7. Monteiro GTR, Koifman S: Mortalidade por tumores de cérebro no Brasil, 1980-1998. *Cad Saúde Pública* 19:1139-1151, 2003.
8. Preston-Martin S. Descriptive epidemiology of primary tumors of the brain, cranial nerves and cranial meninges in Los Angeles County. *Neuroepidemiology* 8:283-95, 1989.
9. Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57). Department of Public Health, Tohoku University of Medicine, Sendai, Japan. 1960.
10. Zimmerman HM: Brain tumors: their incidence and classification in man and their experimental production. *Ann N Y Acad Sci* 159:337-59, 1969.
11. Legler LA, Ries LAG, Smith MA, Warren JL, Heineman EF, Kaplan RS, Linet MS: Brain and other central nervous system cancers: recent trends in incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 16:1382-90, 1999.
12. Hoffman S, Propp JM, McCarthy BJ: Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985-1999. *Neuro-Oncology* 8:27-37, 2006.
13. Mao Y, Desmeules M, Semenciw RM, Hill G, Gaudette L, Wigle DT: Increasing brain cancer rates in Canada. *Can Med Assoc J* 145(12): 1583-91, 1991.
14. Hess KR, Broglio KR, Bondy ML: Adult glioma incidence trends in the United States, 1977-2000. *Cancer* 101(10): 2293-99, 2004.

15. Fleury A, Menegoz F, Grosclaude P, Daures JP, Henry-Amar M, Raverdy N, Schaffer P, Poisson M, Delattre JY: Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in France. *Cancer* 79(6): 1195-202, 1997.
16. Brownson RC, Reif JS, Chang JC, Davis JR: An analysis of occupational risks for brain cancer. *Am J Public Health* 80:169-72, 1990.
17. Demers PA, Vaughan TL, Schommer RR: Occupation, socioeconomic status and brain tumor mortality: a death certificate-based case-control study. *J Occup Med* 33:1001-06, 1991.
18. Kaplan S, Etlin S, Novikov I, Modan B: Occupational risks for the development of brain tumors. *Am J Ind Med* 31:15-20, 1997.
19. Santana VS, Silva M, Loomis DP: Brain neoplasms among Naval Military men. *Int J Occup Environ Health* 5:88-94, 1999.
20. Carozza SE, Wrensch M, Miike R, Newman B, Olshan AF, Savitz DA, Yost M, Lee M: Occupation and adult gliomas. *Am J Epidemiol* 152:838-46, 2000.
21. Pan SY, Ugnat AM, Mao Y: Occupational risk factors for brain cancer. *J Occup Environ Med* 47:704-17, 2005.
22. Thomas TL, Waxweiler RJ: Brain tumors and occupational risk factors. *Scand J Work Environ Health* 12:1-15, 1986.
23. Connely JM, Malkin MG: Environmental risk factors for brain tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 7:208-14, 2007.
24. Clapp RW, Hoffman K: Cancer mortality in IBM Endicott plant workers, 1969-2001. *Environ Health* 7:13, 2008.
25. Pereira MG: Variáveis relativas ao tempo. In: Pereira MG. *Epidemiologia – teoria e prática*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p.245-67, 1995.

**Tabela 1. Distribuição do número de óbitos e taxas de mortalidade bruta (TB) e padronizada (TP) pela população mundial por 100.000 habitantes por tumor de cérebro em Salvador, segundo sexo - 1980 a 2006.**

Ano	Homens			Mulheres			Total
	N	TB	TP	N	TB	TP	TP
1980	08	1,12	1,82	06	0,76	0,91	1,30
1981	14	1,92	3,42	07	0,86	1,15	2,01
1982	09	1,19	1,61	09	1,07	1,18	1,37
1983	05	0,64	0,55	05	0,57	0,41	0,47
1984	04	0,49	0,66	08	0,89	1,09	0,86
1985	08	0,96	1,64	10	1,07	1,67	1,65
1986	11	1,28	1,82	06	0,62	0,99	1,34
1987	09	1,02	1,39	12	1,21	1,57	1,52
1988	11	1,21	1,98	07	0,69	1,02	1,43
1989	13	1,40	2,04	07	0,67	1,03	1,51
1990	12	1,26	2,36	07	0,65	0,96	1,55
1991	12	1,28	1,74	05	0,45	0,51	1,06
1992	10	1,01	1,32	13	1,17	1,69	1,56
1993	08	0,78	1,19	07	0,60	0,92	1,02
1994	14	1,34	2,31	11	0,94	1,37	1,77
1995	07	0,66	0,96	16	1,35	1,75	1,46
1996	26	2,50	2,93	30	2,56	2,92	2,96
1997	35	3,31	3,92	42	3,53	4,67	4,38
1998	39	3,64	4,86	30	2,49	3,09	3,87
1999	28	2,58	3,22	40	3,28	4,01	3,70
2000	27	2,34	3,13	47	3,63	4,16	3,70
2001	43	2,87	5,08	33	2,50	3,02	3,83
2002	49	4,12	5,52	43	3,22	3,74	4,47
2003	49	4,07	5,28	52	3,84	4,33	4,72
2004	55	4,50	6,36	41	2,99	3,23	4,48
2005	50	3,97	5,46	77	5,44	6,40	5,99
2006	64	5,00	7,17	61	4,24	4,91	5,88

**Tabela 2. Distribuição do número de óbitos e taxas de mortalidade bruta (TB) e padronizada (TP) pela população mundial por 100.000 habitantes por tumor de cérebro na Bahia, por sexo - 1980 a 2006.**

Ano	Homens			Mulheres			Total
	N	TB	TP	N	TB	TP	TP
1980	22	0,04	0,63	09	0,19	0,23	0,42
1981	25	0,52	0,71	16	0,33	0,37	0,53
1982	22	0,45	0,54	23	0,46	0,51	0,52
1983	11	0,22	0,23	15	0,29	0,26	0,25
1984	14	0,27	0,30	18	0,34	0,41	0,35
1985	18	0,34	0,48	15	0,28	0,38	0,43
1986	23	0,43	0,55	17	0,31	0,38	0,46
1987	20	0,37	0,45	21	0,38	0,46	0,46
1988	22	0,39	0,49	15	0,26	0,36	0,43
1989	25	0,44	0,59	12	0,20	0,27	0,43
1990	23	0,40	0,55	08	0,13	0,19	0,37
1991	21	0,36	0,51	13	0,21	0,25	0,38
1992	26	0,44	0,57	24	0,39	0,51	0,54
1993	27	0,44	0,56	21	0,34	0,46	0,51
1994	24	0,39	0,55	25	0,40	0,55	0,55
1995	29	0,46	0,64	29	0,45	0,59	0,62
1996	61	0,98	1,18	72	1,13	1,28	1,23
1997	63	0,97	1,17	80	1,24	1,50	1,35
1998	94	1,48	1,78	72	1,10	1,27	1,51
1999	75	1,17	1,36	84	1,27	1,44	1,40
2000	91	1,40	1,70	104	1,57	1,84	1,77
2001	105	1,60	1,93	110	1,64	1,92	1,92
2002	136	2,06	2,49	114	1,69	1,87	2,17
2003	141	2,12	2,59	139	2,04	2,37	2,48
2004	164	2,49	2,97	121	1,76	1,94	2,43
2005	147	2,15	2,63	190	2,71	3,11	2,88
2006	187	2,71	3,37	163	2,31	2,65	2,99

**Tabela 3. Tendência das taxas de mortalidade por tumores de cérebro padronizadas por idade, segundo sexo, em Salvador e na Bahia de 1980 a 2006.**

	Sexo		
	Masculino	Feminino	Total
Local	Incremento médio anual (%)		
Salvador	8,1	8,6	7,8
Bahia	9,9	11,8	10,6

**Tabela 4. Tendência das taxas de mortalidade por tumor de cérebro, segundo faixas etárias e taxas de mortalidade padronizadas por idade em Salvador de 1980-1995 e de 1996-2006.**

Faixa etária	1980-1995		1996-2006	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
	<b>Incremento médio anual (%)</b>			
<20	1,0	-12,9	-0,4	-3,0
20-29	0,2*	-8,0	-4,2	4,2
30-49	-6,0	0,8	0,3	5,8
50-69	-1,3	3,5	11,6	3,0
≥70	-0,4	23,3	16,1	10,9
<b>Total**</b>	0,4	4,2	7,7	3,1
<b>Total homens e mulheres</b>	0,8		5,7	

\* Ajustada pelo número de óbitos por causa mal definida \*\* Padronizada pela idade (população mundial, 1960)

**Tabela 5. Tendência das taxas de mortalidade por tumor de cérebro, segundo faixas etárias e taxas de mortalidade padronizadas por idade na Bahia, de 1980-1995 e de 1996-2006.**

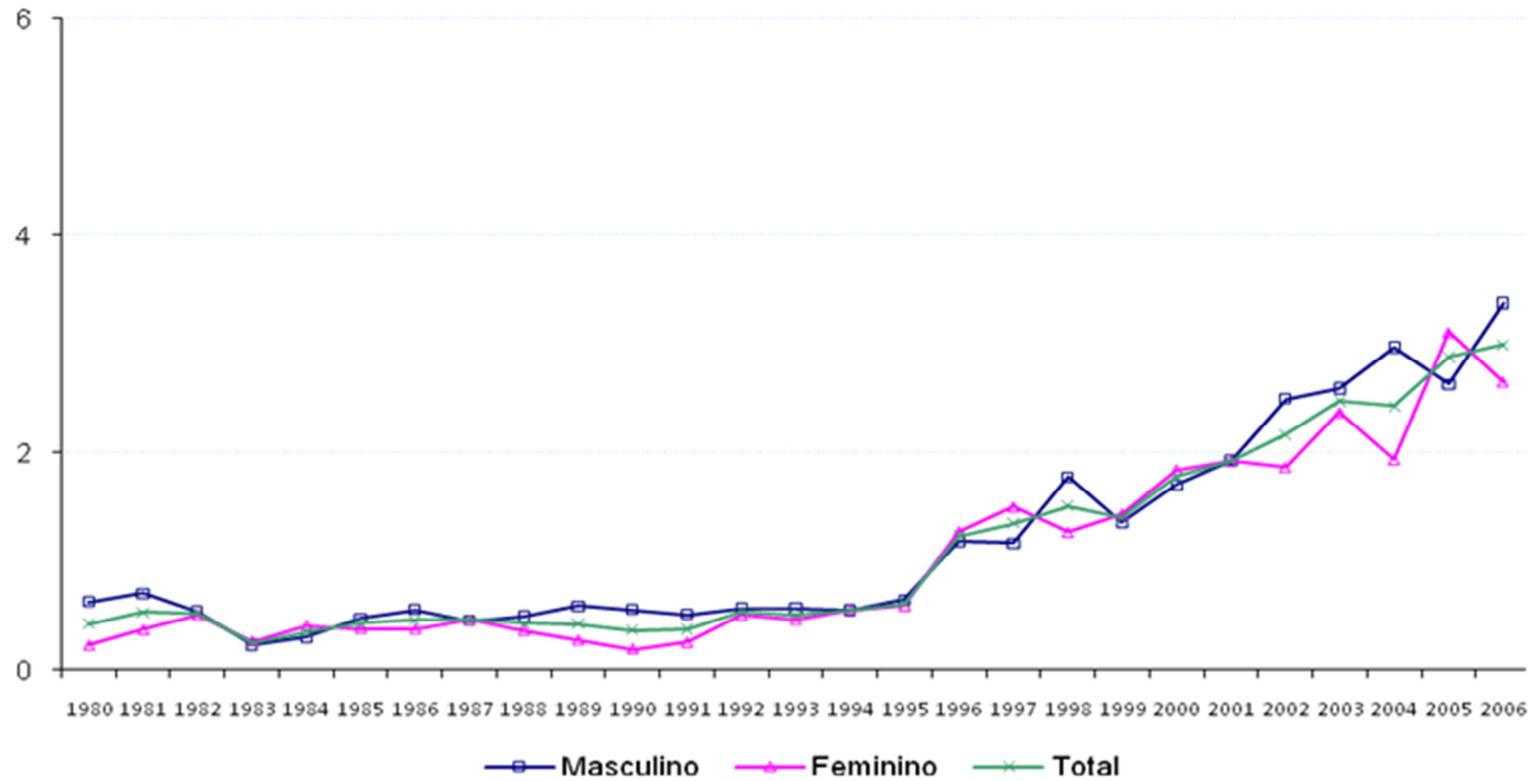
Faixa etária	1980-1995		1996-2006	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
	<b>Incremento médio anual (%)</b>			
<20	-0,4	-9,0	5,6	4,8
20-29	-2,1	-1,1	2,8	7,3
30-49	-1,2	3,5	10,6	7,6
50-69	1,3*	5,5	12,7	8,6
≥70	6,5	14,5	14,9	11,6
<b>Total**</b>	-1,4*	4,1*	11,0	8,6
<b>Total homens e mulheres</b>	1,7		9,8	

\* Ajustada pelo número de óbitos por causa mal definida \*\* Padronizada pela idade (população mundial, 1960).

**Gráfico 1. Evolução das taxas de mortalidade por tumores de cérebro padronizadas pela população mundial , por 100.000 habitantes, Salvador, 1980-2006**



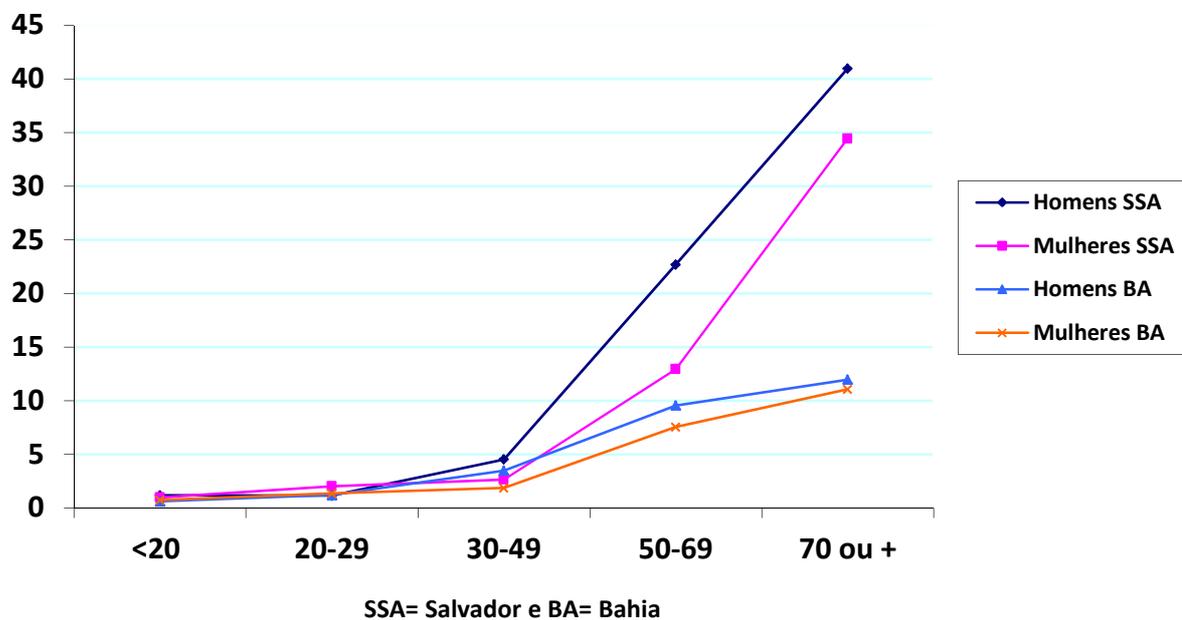
**Gráfico 2. Evolução das taxas de mortalidade por tumores de cérebro padronizadas pela população mundial , por 100.000 habitantes, Bahia, 1980-2006**



**Tabela 6. Distribuição das taxas de mortalidade por tumores de cérebro por 100.000 habitantes em Salvador e no Estado da Bahia, segundo faixas etárias e sexo, em 2006.**

Faixa etária	Salvador			Estado da Bahia		
	Homens	Mulheres	Total	Homens	Mulheres	Total
<20	1,17	0,98	1,07	0,61	0,73	0,67
20-29	1,14	2,02	1,61	1,20	1,35	1,28
30-49	4,52	2,65	3,51	3,48	1,86	2,68
50-69	22,69	12,95	17,16	9,56	7,54	9,15
≥70	40,97	34,44	36,65	11,97	11,05	11,46

**Gráfico 3. Distribuição das taxas de mortalidade por tumores de cérebro por 100.000 habitantes em Salvador e no Estado da Bahia, segundo faixas etárias e sexo, em 2006**



---

## ARTIGO 2

EXPOSIÇÃO A SOLVENTES ORGÂNICOS E TUMORES DE  
CÉREBRO: UMA REVISÃO DE ESTUDOS  
EPIDEMIOLÓGICOS

# EXPOSIÇÃO A SOLVENTES ORGÂNICOS E TUMORES DE CÉREBRO: UMA REVISÃO DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

## RESUMO

**OBJETIVO:** Revisar os resultados das investigações que direta ou indiretamente estudaram a associação entre a exposição a solventes orgânicos e o desenvolvimento dos tumores de cérebro. **MÉTODO:** Uma busca foi conduzida no *MEDLINE/PubMed* (via National Library of Medicine) usando como termos para a localização: solventes, ocupacional, ambiental e tumor de cérebro ou câncer de cérebro, nos estudos em adultos publicados no período de 1983 a 2008. Todos os títulos e resumos dos artigos foram lidos, sendo revisados pessoalmente pelo autor os estudos que avaliaram especificamente a associação dos solventes e tumores de cérebro, bem como estudos de efeitos gerais dos solventes ou estudos de riscos de cânceres desde que incluíssem os tumores de cérebro. **RESULTADOS:** Foram revisados 25 estudos. Apenas nove deles tiveram estimativas de exposição ao grupo de solventes orgânicos ou a solventes específicos. Nos demais a exposição foi presumida pelo ramo de atividade ou pelo título da ocupação. Somente um estudo foi desenhado especificamente para estudar a associação dos solventes com os tumores de cérebro. Nos estudos mais gerais foi encontrada associação positiva com tumores de cérebro tanto em funções com riscos de exposição a solventes tanto em outras onde não se presumem exposições químicas. Cinco dos nove estudos que estimaram a exposição a solventes mostraram associação positivas e estatisticamente significantes com tumores de cérebro que variaram de 1,1 a 8,5. **CONCLUSÃO:** Os solventes orgânicos estão possivelmente associados aos tumores de cérebro, mas pouco se sabe sobre quais agentes em particular estariam implicados. Justifica-se a realização de mais estudos que busquem especificamente avaliar a associação de solventes orgânicos e os tumores de cérebro. Considerando-se a possível associação, recomenda-se maior cautela na utilização destas substâncias, principalmente nas atividades e processos nos quais se pode substituí-las por outras com menor potencial de risco.

**DESCRITORES:** solventes orgânicos, tumores de cérebro, câncer de cérebro, exposição ocupacional, exposição ambiental, revisão.

# EXPOSURE TO ORGANIC SOLVENTS AND BRAIN TUMOR: A REVIEW OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To evaluate the results of research that directly or indirectly studied the association between exposure to organic solvents and the development of brain tumors. **METHODS:** The search was conducted in MEDLINE/PubMed in studies in adults, published in the period 1983 to 2008, in Portuguese, English or Spanish. Used as terms for the location: solvents, occupational, environmental and brain tumor or brain cancer. All available titles and abstracts of the articles were read by the author personally. Were selected for full text review of the studies that contained measures of association, both those directly evaluated the relationship of exposure to solvents with tumors of the brain, and studies of general effects of solvents or from studies of cancer risks, provided that include brain tumors. **RESULTS:** Twenty five studies were reviewed. Only nine of them had estimates of exposure to the group of organic solvents or specific solvents. In others, the exposure was predicted by the industry or the job title. Only one study was specifically designed to study the association of solvent with brain tumors. In the more general studies was found a positive association with brain tumors in both occupations at risk of exposure to solvents and in which no chemical exposures are presented. Five of the nine studies that estimated exposure to solvents showed positive and statistically significant association with brain tumors that ranged from 1.1 to 8.5. **CONCLUSION:** The organic solvents are possibly associated with brain tumors, although little is known about which particular agents were involved. It is necessary further researches to evaluate the association between exposure to organic solvents and brain tumors. It is suggested more caution in the use of these substances and their replacement by others with less potential risk in the activities and processes in which this is possible.

**KEY WORDS:** organic solvents, brain tumors, brain cancer, occupational exposure, environmental exposure, review.

## INTRODUÇÃO

Tem ocorrido um aumento da incidência e da mortalidade por tumores de cérebro em diversas regiões do mundo e no Brasil. Maior acesso ao diagnóstico, envelhecimento da população e as modificações da forma de registro dos tumores tem sido apontadas como explicações para este aumento. Entretanto investigações prévias apontam que a introdução de novos cancerígenos ou exposições mais prolongadas a cancerígenos conhecidos, também justificam as mudanças temporais na ocorrência destes tumores.<sup>1,2,3,4</sup>

Diversas ocupações já foram descritas com risco aumentado para estes tumores, como agricultores, pintores, operadores de máquinas industriais, soldadores, operadores de veículos<sup>5,6,7</sup> e militares da marinha,<sup>8</sup> onde se presume a presença de riscos químicos, mas também em outras categorias sem esta exposição, como a de professores de escolas primárias e clérigos.<sup>9</sup>

Já foram relatadas associações dos tumores de cérebro com distintos ramos de atividade econômica como: petroquímico, têxtil<sup>10,11</sup> geração e distribuição de energia elétrica,<sup>12</sup> em meio a outros. Dentre os agentes possivelmente implicados encontram-se os campos eletromagnéticos, as radiações de baixa frequência,<sup>12,13,14,15</sup> os solventes orgânicos<sup>10,14</sup>, tintura de cabelo<sup>16</sup> e agrotóxicos.<sup>17,18</sup>

Contudo, os estudos de revisão que avaliaram fatores de riscos para os tumores de cérebro<sup>1,2,4,19,20,21</sup> concluíram que a radiação ionizante ainda é o único fator ambiental consistentemente reportado.

Poucas pesquisas estudaram especificamente a associação entre tumores de cérebro e a exposição a solventes orgânicos. O presente estudo objetivou revisar na literatura os resultados dos estudos observacionais que investigaram esta associação diretamente ou que incluíram esta patologia relacionando a uma potencial exposição aos solventes orgânicos.

## MÉTODOS

Foram selecionados estudos que investigaram fatores de riscos para os tumores de cérebro que incluíssem a exposição aos solventes orgânicos. Como existiam poucos estudos prévios que avaliaram especificamente esta associação, foram também revisados: os estudos de fatores gerais de riscos para os tumores de cérebro que contivessem a exposição a solventes orgânicos; estudos sobre agravos relacionados à exposição a solventes, que abarcassem os tumores de cérebro; e os estudos de mortalidade geral ou de mortalidade por câncer que incluíssem os tumores de cérebro e nos quais se pudesse presumir a exposição aos solventes pelo ramo de atividade da indústria, como exemplo, o trabalho em refinaria de petróleo, ou pelo título de ocupação, como pintor ou mecânico de automóveis.

Foram considerados válidos os estudos epidemiológicos observacionais e os estudos de mortalidade proporcional de tumores malignos, benignos ou de comportamento incerto de cérebro e sistema nervoso central, desde que apresentassem medidas de associação.

Foram excluídas da revisão algumas coortes retrospectivas de mortalidade cujos resultados já haviam sido sumarizados no estudo de Wong e Raabe em 2000,<sup>22</sup> haja vista a semelhança da execução dos artigos, dos resultados encontrados e da discussão dos mesmos. Excluiu-se ainda da revisão, uma atualização de dados<sup>23</sup> com apenas 115 óbitos adicionais a uma base de quase 32 mil óbitos estudados por Clapp em 2006<sup>15</sup>, considerando que não acrescentou novas informações. Os estudos de revisão de fatores de riscos para os tumores de cérebro também não foram incluídos na presente revisão, porém são citados na discussão.

A busca de artigos foi integralmente feita pelo pesquisador, na base de informações do MEDLINE/PubMed (via National Library of Medicine) usando como termos para a localização: solventes, ocupacional, ambiental e tumor de cérebro ou câncer de cérebro (em inglês: *solvents, occupational, environmental and brain cancer*) nos estudos em adultos (nesta base de dados são considerados adultos os indivíduos com 19 ou mais anos de idade) publicados

no período de 1983 a 2008 e escritos em língua portuguesa, espanhola ou inglesa.

A seleção foi feita por leitura dos títulos dos artigos e resumos. Quando incluíam os termos de busca ou remetiam à investigação de fatores de riscos, tanto quando eram citados os tumores de cérebro, juntamente com exposição a solventes, ou estes tumores associados a funções ou a atividades com exposição presumida aos solventes, a leitura da íntegra dos artigos era realizada. Foram avaliados o desenho do estudo, a população estudada, a medida da exposição, a magnitude da associação e a significância estatística.

Os textos foram obtidos diretamente no PUBMED (acesso livre), no portal de periódicos da CAPES ou por requisição direta aos autores. A revisão foi complementada pela inclusão de estudos citados nas investigações previamente selecionadas.

Para complementação da avaliação do tema, foi revisado o banco de teses disponível no Portal de Periódicos da CAPES. A tese localizada foi citada na discussão do presente artigo, mas não fez parte da revisão, por não se enquadrar como artigo publicado.

Construiu-se uma tabela resumo com todos os artigos revisados, apresentados em ordem cronológica da data de publicação. Na parte descritiva do texto, são apresentados os artigos e resultados, no entanto, pode-se complementar as informações com a consulta à tabela.

## RESULTADOS

Na busca de artigos no MEDLINE/Pubmed com os limites “humanos” e “adultos” e utilizando-se as expressões: ‘câncer cérebro solvente’, ‘câncer cérebro ocupacional’ e ‘câncer cérebro ambiental’, são encontrados 62, 332 e 472 estudos, respectivamente. Porém, ressalta-se que muitos destes artigos se repetiram em mais de uma destas buscas.

Ao todo 25 artigos preencheram os critérios de inclusão, todos escritos na língua inglesa e 21 deles (84,0%) desenvolvidos nos Estados Unidos (EUA). Os quatro demais foram realizados no Canadá, China, Israel e Suécia. Treze

estudos avaliaram indivíduos de ambos os sexos, porém um destes<sup>2</sup> apresentou dados de ocupação somente para homens. Outros dez foram realizados somente com homens e dois somente com mulheres.

Quanto aos desenhos de estudos, 14 foram de casos-controle, seis coortes retrospectivas de mortalidade, três séries de casos onde se estudou a incidência proporcional e duas meta-análises. Observa-se que o desenho mais escolhido pelos autores é condizente com o objeto estudado, considerando a sua raridade. As coortes retrospectivas foram em geral conduzidas ou patrocinadas por empresas com grande número de trabalhadores. Nestes casos, a execução da pesquisa foi facilitada pelo fato de serem disponíveis os registros de ocupação e as datas de entrada, permanência e saída dos trabalhadores dessas empresas. Estes estudos tiveram o seguimento por longos períodos de tempo, o que possibilitou avaliar um evento raro.

#### Revisão dos artigos

Em 1978 uma suspeita de excesso de mortes por tumores de cérebro dentre os empregados de uma planta petroquímica no Texas (EUA) foi notificada aos órgãos governamentais responsáveis pela saúde segurança no trabalho (Occupational Safety and Health Administration – OSHA e National Institute for Occupational and Safety Health - NIOSH). Dessa notificação resultou a investigação e publicação dos três estudos que são citados a seguir.

Austin e Schnatter,<sup>24</sup> do Departamento de Epidemiologia da própria empresa, estudaram uma coorte retrospectiva de mortalidade com 6.588 homens brancos empregados no período de 1941 a 1977, comparados com a população geral. Encontraram uma razão padronizada de mortalidade SMR (sigla em inglês, *standardized mortality ratio*) de 200 ( $p < 0,05$ ) dentre os que permaneceram empregados por seis meses ou mais e foram alguma vez remunerados por hora (“horistas”). Neste mesmo grupo de empregados, considerando a duração do emprego antes da apresentação clínica do tumor a SMR foi de 248 ( $p < 0,05$ ) para os com mais de 10 anos de emprego e de 337, para os com mais de 20 anos, porém, não estatisticamente significante.

Sob a coordenação da OSHA e da NIOSH, Waxweiler *et al.*<sup>25</sup> analisaram a mesma coorte, incluindo todos os homens e ampliaram o seguimento incluindo os óbitos até 1979. No grupo total de empregados a SMR para tumores de cérebro foi de 181 (96-309). Quando consideraram somente os empregados que faleceram pelo menos após 15 anos do primeiro vínculo na empresa, a SMR aumentou para 263 (158-411). Os autores analisaram ainda o tempo que permaneceram com o vínculo empregatício e encontraram uma relação dose-resposta, com uma SMR igual a 147 (48-341), para os que tiveram menos de 10 anos, 357 (116-832) entre 10 e 19 anos e 377 (172-715) para os que permaneceram empregados por 20 anos ou mais.

O terceiro artigo foi um estudo caso-controle aninhado numa coorte retrospectiva de mortalidade.<sup>26</sup> Foram considerados casos 21 óbitos confirmados de tumor primário de cérebro ocorridos dentre os ex-empregados da empresa e como controles, dois grupos de 80 ex-trabalhadores da mesma empresa, já falecidos e cujas causas das mortes eram conhecidas. Um grupo foi composto por indivíduos que faleceram por diversas causas, inclusive neoplasias, e o outro excluía os indivíduos que faleceram por neoplasias. Foi avaliada a exposição a 42 substâncias químicas, dentre elas o benzeno, o óxido de etileno e o cloreto de vinila. Um problema importante deste estudo foi que para cerca de 50% dos casos e 60% dos controles a exposição aos agentes químicos não foi classificada. Os autores relataram que os indivíduos controle estiveram mais expostos a um número maior de agentes químicos do que os casos, mas não apresentaram os resultados das OR (odds ratio), apenas referiram que as diferenças não foram estatisticamente significantes.

Ainda no Texas (EUA) e na década de 80 foi desenvolvido mais um estudo caso-controle aninhado numa coorte retrospectiva de mortalidade de três refinarias de petróleo,<sup>27</sup> em função de achados prévios de mortalidade elevada de tumores de cérebro, câncer de estômago, leucemia e outros cânceres. Encontrou-se uma OR estatisticamente significativa, quase três vezes maior entre trabalhadores da categoria de movimentação de petróleo e derivados, porém, a média de tempo empregado nesta categoria foi superior entre os controles, o que os autores consideraram não ser consistente com um fator etiológico ocupacional.

Outro estudo caso-controle foi conduzido em quatro estados norte-americanos escolhidos em função do conhecimento prévio de que tinham uma maior proporção de indivíduos empregados em indústrias químicas e refinaria de petróleo.<sup>28</sup> Os casos e controles foram selecionados das estatísticas vitais de mortalidade de 1978 a 1981. Foram incluídos como casos 300 homens brancos com 30 ou mais anos de idade, que tiveram como causa morte os tumores astrocíticos. Os controles foram homens brancos, residentes na mesma área, pareados, por frequência, por idade e por ano da morte. Os autores não encontraram risco elevado de morte para o grupo “alguma vez trabalhou” em indústria química. Já para “trabalhou em refinaria” encontrou-se forte associação (OR=3,9 para todos e OR=6,7 para quem trabalhou na produção ou manutenção), mas, somente para quem trabalhou até cinco anos, reduzindo a OR com o aumento do tempo de exposição, o que, segundo os autores, coloca em dúvida a existência da associação. Quanto à exposição aos solventes foi demonstrado um risco aumentado (OR de 1,6 para exposição moderada por mais de 20 anos), no entanto, a associação foi menor para os indivíduos identificados como de exposição alta, o que os autores creditaram ao pequeno número de pessoas nesta categoria.

Com o intuito de avaliar o risco de exposições químicas e sua associação aos tumores de cérebro em duas unidades nucleares nos EUA, foi realizado um estudo caso-controle aninhado numa coorte de mortalidade com 89 casos e 356 controles.<sup>29</sup> Houve elevado risco de câncer do sistema nervoso central, OR 7,0 (1,2-41,1), para quem trabalhou mais de 20 anos (9 casos). Não foi detectada associação estatisticamente significativa para os agentes químicos testados.

Preston-Martin<sup>30</sup> estudou a série de 8.612 casos de tumores benignos e malignos de cérebro, do período de 1972 a 1985, coletada pelo Programa de Vigilância do Câncer de Los Angeles – EUA, fazendo uma ampla descrição dos fatores demográficos, sociais e ocupacionais. Comparou com o número esperado de tumores assumindo-se que a distribuição por religião, local de nascimento, ocupação e ramo de atividade para os tumores de SNC fosse a mesma para todos os sítios de cânceres combinados. A análise por ocupação restringiu-se ao grupo de homens brancos, de 25 a 64 anos. A autora

encontrou uma elevada razão de incidência proporcional (RIP) por meningeomas para atendentes de garagens e de postos de gasolina, 629,5 ( $p \leq 0,05$ ) e na indústria de petróleo e carvão, 252,2 ( $p \leq 0,05$ ). Quanto aos gliomas na indústria de calçados (exceto borracha), a RIP foi de 462,2 ( $p \leq 0,05$ ), sem casos observados de meningeomas.

Brownson *et al.*<sup>5</sup> conduziram um estudo caso-controle com dados do Registro de Câncer do Missouri (EUA) para avaliar os riscos ocupacionais dos tumores de cérebro. Para o conjunto dos tumores de cérebro, a OR mais elevada, ajustada por idade e hábito de fumar, foi de 6,1 (1,6-26,1) para profissionais de ciências sociais - única que o intervalo de confiança não incluiu a unidade, embora, muito amplo. Separando apenas pela série de tumores astrocíticos, encontrou-se uma OR de 1,9 (1,0-4,1) para mecânicos de automóveis que, segundo os autores, trata-se de profissionais potencialmente expostos a solventes, óleos lubrificantes e hidrocarbonetos. Destaca-se que para cerca de um terço dos elegíveis para a pesquisa, não foi possível classificar a ocupação. Outra deficiência do estudo foi a inclusão entre os controles, de indivíduos que tiveram leucemia e linfomas, cânceres nos quais os solventes, particularmente o benzeno, estão implicados na sua etiologia.

Outro estudo caso-controle baseado em declarações de óbito foi desenvolvido para investigar as relações entre tumor de cérebro com ocupações e nível sócio-econômico.<sup>6</sup> Na análise por ocupação encontrou-se associação com algumas funções onde a exposição a solventes deve ser relevante, como mecânicos industriais OR 2,8 (0,6-12,8) e pintores, OR 1,5 (0,5-4,3). Quanto aos ramos de atividade, chamou-se a atenção para uma associação muito forte encontrada para trabalho em refinarias, OR 8,8 (2,2-35,2), para os tumores astrocíticos.

Uma coorte histórica foi conduzida com 14.457 empregados civis de ambos os sexos, de uma base da força aérea em Utah (EUA) que trabalharam entre 1952 a 1956 com seguimento até 1982<sup>31</sup>. Foram encontrados déficits significativos de mortalidade geral e na mortalidade por cânceres na comparação com a população geral. Somente houve casos de câncer do SNC entre os homens, com SMR de 68 (39-110). Avaliando-se somente os homens expostos ao tricloroetileno, a SMR foi de 89 (41-170) e também não foi

estatisticamente significativa e nem houve um padrão de aumento com o incremento do tempo da exposição a esta substância: < 5 anos, SMR 73, 5-25 anos, SMR 163 e > 25 anos, SMR 57.

Dentre os estudos revisados, apenas o realizado por Heineman *et al.* (1994)<sup>32</sup> teve como objetivo principal avaliar a associação entre solventes e câncer de cérebro. Os autores fizeram uma nova análise dos dados coletados no estudo caso-controle desenvolvido em quatro estados norte-americanos com homens brancos.<sup>28</sup> Foi desenvolvida uma complexa metodologia de avaliação ambiental para seis hidrocarbonetos alifáticos clorados (tetracloroeto de carbono, clorofórmio, cloreto de metileno, metilclorofórmio, tetracloroetileno e tricloroetileno) e para o grupo de solventes orgânicos em conjunto. Foram consideradas a probabilidade, intensidade e duração da exposição. Quanto aos solventes orgânicos a OR variou de 1,1 (0,6-1,7) para a probabilidade baixa de exposição a 1,7 (1,1-2,6) para a probabilidade alta e com 21 ou mais anos de duração. Entre os agentes testados, a maior associação encontrada foi com o cloreto de metileno, que chegou a oito vezes mais para os trabalhadores com 21 anos ou mais de exposição, na maior intensidade, mesmo ajustando-se pela exposição aos demais agentes estudados.

Em outra investigação, Heineman *et al.* (1995).<sup>33</sup> estudaram uma série de 276 casos incidentes de tumores benignos e malignos do cérebro, em mulheres, reportados ao Registro de Câncer em Xangai-China. Foi construída uma matriz de exposição semelhante à do estudo de 1994,<sup>32</sup> porém, somente para avaliação de solventes orgânicos, benzeno, pesticidas e campos eletromagnéticos. Foi encontrada associação positiva com a exposição a solventes, razão de incidência padronizada (SIR) de 1,3 (1,1-1,6) e 2,0 (1,2-2,8). Para exposição ao benzeno a SIR foi de 1,7 (1,1-2,6) e 1,8 (1,1-2,8), na probabilidade baixa e alta de exposição, respectivamente.

Ainda na década de 90 foi publicado outro estudo caso-controle de base populacional de casos incidentes de gliomas numa região da Suécia.<sup>34</sup> A OR para os homens que referiram exposição a solventes, desengraxantes e agentes de limpeza foi de 2,6 (1,3-5,2) e, entre as mulheres, foi de 0,4 (0,1-2,0). Entre os homens, as OR para a exposição aos solventes foram: benzeno 5,5 (1,4-21,3); tolueno 3,4 (0,6-19,3); xileno 3,3 (0,6-18,6) e tricloroetileno 2,4

(0,9-6,4). O índice Kappa de concordância da exposição auto-referida a solventes com a avaliação de higienistas ficou no nível considerado de boa reprodutibilidade,<sup>35</sup> sendo semelhante para casos e controles.

Em 1996 foi publicada a primeira meta-análise de mortalidade de trabalhadores expostos a solventes orgânicos.<sup>36</sup> De um total de 55 coortes retrospectivas de mortalidade revisadas, 25 apresentaram medidas de óbitos por câncer de cérebro e do sistema nervoso central, mas os autores não especificaram quais foram estes estudos. A exposição a solventes foi presumida pelo título da ocupação, por exemplo: pintor, patologistas, trabalhadores têxteis; e pelo ramo de atividade, como, refino de petróleo, produção de borracha ou indústria química. O grupo de comparação foi a população geral dos países. Os autores encontraram déficit significativo de mortes gerais e de morte por cânceres em todos os sítios. A SMR por cânceres de cérebro foi de 98,2 (80,4-120,9).

Kaplan *et al.*<sup>7</sup> avaliaram fatores de riscos ocupacionais para o desenvolvimento dos tumores de cérebro através de um estudo caso-controle de base populacional em Israel. Eles levantaram 139 casos incidentes entre 1987 e 1991, sendo a maioria de meningiomas, 80 (57,6%). Considerando apenas este tipo histológico, a maior associação encontrada por ramo de atividade foi para o setor da construção civil, OR 9,8 (1,0-92,9), e para a ocupação de tecelões e alfaiates, OR de 3,7 (1,1-13,5). Para os demais tumores de cérebro, a OR entre motoristas e operadores de veículos foi de 4,3 (1,3-4,2) e para pintores OR 1,7 (0,2-12,9). Referiram ter analisado por agentes químicos, porém estes resultados não foram apresentados, sendo apenas relatada a ausência de associação estatisticamente significativa.

Dentre os artigos revisados, os de Cocco *et al.*<sup>37,38</sup> foram os com maior número de casos. Os autores desenvolveram um estudo caso-controle baseado em declarações de óbito, com mais de 28.000 casos provenientes de 24 estados norte-americanos.<sup>37</sup> Encontraram associação fraca com a exposição a solventes, OR 1,2 (0,9-1,7) em mulheres afro-americanas. No segundo artigo,<sup>38</sup> somente foram analisadas as mulheres desta mesma base de dados e desenvolvidas matrizes de exposição para outras substâncias. A OR para exposição a solventes foi de 1,1 (1,1-1,2) e manteve-se praticamente

inalterada quando se avaliou pela probabilidade e intensidade, baixa, média e alta desta exposição.

De 1986 a 1989 três casos de tumor de cérebro foram diagnosticados entre pessoas que tinham trabalhado em um laboratório de um grande estabelecimento de pesquisa petroquímica em Illinois, EUA, fato que gerou uma investigação de série de casos na empresa.<sup>39</sup> Os pesquisadores identificaram 17 casos, todos em homens, que preencheram o critério de inclusão. A comparação de casos observados/esperados foi realizada utilizando-se estimativas do Registro Central de Tumores de Cérebro dos EUA. Considerando todo o estabelecimento, não houve diferença entre casos observados/esperados, SIR 1,0 (0,4-2,2). Contudo, ter trabalhado em um dos laboratórios (identificado como B500) elevou a SIR para 3,5 (1,3-7,7), com diferenças para setores deste laboratório, alcançando 5,4 (1,5-14,0) no setor B503. Dentre os agentes químicos aos quais estes trabalhadores estiveram expostos, foram citados: solventes orgânicos, plásticos – monômeros e polímeros, catalisadores metálicos e organo-metálicos e em uma menor extensão, ácidos aromáticos, porém sem melhor caracterização da exposição.

Carozza *et al.*<sup>9</sup> conduziram estudo caso-controle de base populacional de casos incidentes de gliomas em São Francisco (EUA), com objetivo de buscar possíveis associações entre as ocupações e os tumores de cérebro. Utilizaram a história de vida de trabalho e não somente a última ocupação ou a mais usual, bem como avaliaram o tempo de exposição e tempo entre o início da exposição e o diagnóstico do câncer (que denominaram de latência). Considerando o período de latência de 10 ou mais anos, encontraram uma OR de 4,9 (0,6-42,2) para trabalhadores de petróleo e gás e OR de 1,8 (0,4-7,2) para pintores. Não pôde ser calculada a OR para tempo de trabalho acima de 10 anos nestas funções, pela ausência de controles expostos. Não houve grande diferença na OR para estas duas ocupações quando pesquisadas por diferentes grupos histológicos dos tumores.

Numa meta-análise de 28 estudos retrospectivos de mortalidade por câncer, excluídos os linfo-hematopoiéticos, realizados nos EUA, Canadá, Austrália, Reino Unido, Suécia, Itália e Finlândia,<sup>22</sup> as medidas sumarizadas das SMR demonstraram um déficit significativo de mortalidade por todas as

causas e por todas as neoplasias. Quanto ao câncer de cérebro, a SMR foi praticamente igual a unidade, 1,01 (0,93-1,09).

Tsai e Wendt<sup>40</sup> e Tsai *et al.*<sup>41</sup> conduziram estudos retrospectivos de mortalidade e de morbidade (absenteísmo no trabalho) dentre empregados de uma refinaria e de uma planta petroquímica nos EUA, encontrando déficits de mortalidade geral e na mortalidade por cânceres. A SMR por tumores de cérebro foi de 0,23 no primeiro estudo e 1,25 no segundo, ambos não estatisticamente significantes.

Pan *et al.*<sup>10</sup> estudaram 1.009 casos incidentes de tumores malignos de cérebro em homens e mulheres, do período de 1994 a 1997, como parte do Sistema Nacional de Vigilância do Câncer no Canadá, que tinha o objetivo de avaliar o papel dos fatores ambientais na etiologia de 19 diferentes tipos de câncer. Os controles foram escolhidos dentre indivíduos sem diagnóstico prévio de câncer e pareados por frequência pelo conjunto de casos de câncer, por idade, sexo e província de origem. Um questionário contendo informações sobre 18 agentes de riscos, título de ocupação, ramo de atividade, história de vida de trabalho, e hábitos de vida foi enviado via postal aos participantes. A exposição ao benzeno esteve associada positivamente aos cânceres de cérebro entre homens, OR 1,56 (1,05-2,3), mas não entre as mulheres OR 0,48 (0,14-1,62).

Clapp<sup>15</sup> estudou uma coorte de mortalidade com 31.941 óbitos ocorridos de 1969 a 2001 entre trabalhadores e ex-trabalhadores de uma grande fábrica de computadores nos EUA. Os dados foram obtidos por ordem judicial, devido a um litígio, e a empresa forneceu informações de exposição ocupacional para apenas cerca de um terço dos falecidos. No entanto, o autor declara que o número de óbitos informados foi aparentemente completo. Encontrou razão de mortalidade proporcional - RMP elevada e estatisticamente significativa para o total de cânceres e para cânceres do SNC entre os homens (355 observados/185 esperados).

Buffler *et al.*<sup>42</sup> avaliaram possíveis exposições ocupacionais relacionadas aos tumores de cérebro através de um estudo caso-controle aninhado numa coorte de mortalidade. Foram identificados 15 casos e

pareados 150 controles. Os autores não encontraram nenhuma associação significativa dos tumores de cérebro com exposição a agentes químicos e físicos no ambiente do trabalho. Relataram uma OR de 1,47 para o trabalho com computadores e de 1,62 relacionadas a imunizações devido a viagens, porém também não significantes.

## DISCUSSÃO

Os solventes são compostos utilizados para dissolver ou suspender materiais para facilitar a sua aplicação. São usados como agentes de limpeza e desengraxantes ou para a síntese de novos produtos. Denominam-se solventes orgânicos aqueles que possuem carbono em sua composição. As moléculas de carbono podem estar estruturadas na forma de cadeias, no caso dos alifáticos, a exemplo os hidrocarbonetos clorados alifáticos (clorofórmio, tricloroetileno e outros) ou na forma de anéis, quando são denominados de aromáticos (benzeno, xileno, tolueno e outros). Há outras classes de solventes que são os alcoóis e as cetonas. A maior parte da exposição a solventes envolve uma mistura de produtos químicos.<sup>43,44</sup>

Os solventes orgânicos são em geral absorvidos pela pele, trato gastrointestinal e respiratório. A maioria deles atravessa a barreira hematoencefálica, provocando algum grau de depressão do sistema nervoso central. Grande parte dos solventes é produzida a partir do refino do petróleo, mas também podem ser obtidos do gás natural, do carvão mineral e de algumas madeiras. É difícil estimar o número de trabalhadores potencialmente expostos a estas substâncias e considera-se que praticamente toda a população possa eventualmente estar exposta ambientalmente a estes produtos.<sup>43,44</sup>

Os efeitos da exposição crônica a solventes orgânicos em humanos já têm sido objeto de investigação, principalmente quanto à ação neuropsiquiátrica, incluindo demência, perda de memória e dificuldade de concentração.<sup>45</sup> Quanto à ação carcinogênica, o benzeno é carcinógeno confirmado para leucemia e linfoma não-Hodgkin e outros solventes são classificados como suspeitos de provocar câncer em humanos.<sup>36,43,46,47</sup>

Embora a temática seja de interesse geral, a maioria dos estudos revisados foi realizada nos EUA. Quase todos, à exceção do de Heineman,<sup>32</sup> foram exploratórios, sem uma hipótese particular de pesquisa. Devido à carência de investigações específicas relacionando os tumores de cérebro e exposição a solventes, foram incluídos também artigos que descreviam riscos gerais de tumores de cérebro, como os que testaram ocorrência de associação com alguma ocupação ou algum ramo de atividade, nas quais era possível haver a exposição a solventes.

Pelo grande número de medições realizadas, as avaliações exploratórias podem revelar associações positivas e negativas somente por chance, conforme os próprios autores salientaram na discussão dos artigos.<sup>5,6,7,9,27,37</sup> Esta característica pode ser uma explicação para os valores díspares encontrados e associações fortes em grupos ocupacionais nos quais não se identificam os possíveis fatores de riscos.

Outra debilidade apontada é a forma de coleta da informação sobre a ocupação. Verifica-se a utilização de dados secundários de ocupação, nos quais não se pode controlar a qualidade da informação, além do problema de se coletar o dado ao mesmo tempo do diagnóstico, nos registros de câncer ou no momento do óbito, no caso das estatísticas de mortalidade. Estes fatores normalmente resultam na anotação da ocupação atual, que pode não espelhar a ocupação mais habitual ao longo da vida do trabalhador.<sup>5,6</sup>

A caracterização da exposição baseada somente em título da ocupação e ramo de atividade usual traz em si diversas limitações. Além de não levar em conta a história de vida de trabalho, faz uma generalização como se todos os indivíduos estivessem expostos, independente do setor de trabalho. De modo mais adequado, além de se identificar quais os trabalhadores efetivamente expostos, deve-se diferenciar por duração e por intensidade da exposição.

Outra generalização comum nos estudos que pode deslocar a estimativa no sentido da hipótese nula é a consideração dos solventes orgânicos em conjunto, já que se trata de um grupo químico bastante heterogêneo e apenas alguns destes solventes podem estar associados à formação de cânceres. Esta fragilidade decorre da dificuldade de identificação precisa dos agentes aos

quais os trabalhadores estão expostos, além de ser bastante comum a exposição a uma mistura de solventes nos ambientes de trabalho.<sup>1,9,19,28,48,49</sup>

Um dos pontos mais críticos na condução dos estudos caso-controle é a escolha dos indivíduos do grupo controle. Esse grupo deve fornecer uma estimativa não enviesada da prevalência da característica em estudo (exposição de interesse) na população sem a doença.

Como exemplo da dificuldade na escolha dos controles, toma-se a situação de quatro dos estudos revisados, do tipo caso-controle aninhado em uma coorte de mortalidade,<sup>26,27,29,42</sup> nos quais os controles escolhidos foram trabalhadores da mesma coorte e pareados por alguns atributos como sexo, idade e tempo de permanência na empresa. Nesta situação na qual todos os casos procedem de um grupo específico - trabalhadores de uma mesma empresa ou de um mesmo ramo de atividade, a comparação com controles da população geral certamente forneceria uma estimativa enviesada, uma vez que os casos (trabalhadores) poderiam ter exposições específicas dificilmente encontradas na população geral.

No entanto, a comparação com trabalhadores das mesmas empresas, pode ter levado a um superpareamento (*overmatching*), pois alguma variável relacionada à exposição pode ter sido pareada. Outra consequência é que os grupos de estudo podem ficar muito semelhantes, gerando dificuldade na identificação de possíveis diferenças entre eles, principalmente em uma situação de poucos casos e de associações fracas.<sup>27,50,51</sup>

Observou-se um critério variável de definição de caso nos estudos revisados. Porém, certamente seria mais recomendável estudar a etiologia dos tumores de cérebro por tipo histológico, considerando certamente terem distintas explicações de causalidade. As diferenças observadas para algumas associações desta revisão quando pesquisados os tumores astrocíticos e os meningiomas separadamente, reforçam esta recomendação.<sup>5,6,19,30</sup>

Thomas e Waxweiler (1986)<sup>1</sup> em estudo de revisão selecionaram seis categorias de exposição comuns nos ambientes de trabalho de grupos ocupacionais com risco elevado de tumores de cérebro (solventes orgânicos, óleos lubrificantes, acrilonitrila ou cloreto de vinila, formaldeído,

hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e compostos fenólicos), sendo que destes os solventes orgânicos representaram a exposição potencial mais comumente associada, aparecendo em 18 das 26 ocupações ou atividades citadas. Dentre os 15 artigos revisados que estudaram trabalhadores em refinarias e petroquímicas (onde se presume que a exposição aos solventes seja um dos possíveis fatores de risco), em cinco deles foi encontrada associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) com tumores de cérebro, sendo que a medida de associação variou de 2,06 a 4,1.

Austin e Schnatter<sup>24</sup> e Waxweiler et al.,<sup>25</sup> investigando uma coorte retrospectiva de mortalidade em uma planta petroquímica, também encontraram associações positivas com tumores de cérebro. Este segundo artigo reporta, inclusive, gradiente de aumento da associação com o aumento de tempo no emprego.

No entanto, em duas meta-análises,<sup>36,22</sup> não foi encontrado excesso de mortalidade por tumores de cérebro entre trabalhadores da indústria do petróleo e nem de outros ramos de atividade com potencial exposição a solventes, na comparação com os óbitos esperados na população geral. Uma explicação mencionada pelos autores foi o efeito do trabalhador sadio. Esse viés é decorrente do fato de que a morbidade e mortalidade podem ser mais baixas entre os empregados, em função da seleção da força de trabalho para a admissão no emprego, do acompanhamento periódico de saúde e das melhores condições de vida decorrente da manutenção do emprego.<sup>52</sup>

No conjunto de estudos incluídos na revisão de Wong e Raabe<sup>22</sup> foram observadas 562 mortes por câncer de cérebro, praticamente igual ao número esperado de óbitos, 558. Certamente, uma contribuição maior deste estudo poderia ser alcançada com a descrição dos setores de trabalho e ocupação dos falecidos, pois, eventuais agregações em alguns deles, ofereceriam pistas sobre a causalidade da patologia e sobre os possíveis agentes envolvidos.

Exemplo disto foi visto em um estudo de série de casos com apenas 17 ocorrências. Os autores salientaram que a agregação de casos entre cientistas e técnicos, em determinado prédio da companhia, e o fato de que muitos dos casos trabalharam em pesquisas similares, indicariam excesso devido à

exposição ocupacional, embora ponderassem também que pode ter se dado por acaso ou em uma associação confundida pelo status sócio-econômico.<sup>39</sup> Outro exemplo foi um estudo que apresentou a OR para a refinaria como um todo e para os trabalhadores somente da operação e manutenção, que foi de quase três pontos acima.<sup>28</sup>

Nos estudos gerais de mortalidade foram encontradas associações positivas com tumores de cérebro, tanto em funções com riscos de exposição a solventes quanto em funções que não se presumiram exposições químicas.

Nenhum dos estudos apresentou informações de medições ambientais de agentes específicos. Dos 25 estudos revisados, apenas nove explicitaram estimativas de exposição ao grupo de solventes orgânicos ou a solventes específicos, baseado em matrizes de exposição elaboradas por higienistas industriais.<sup>10,28,29,31,32,33,34,37,38</sup> Nos demais, a exposição foi apenas presumida pelo ramo de atividade ou pelo título da ocupação.

Na presente revisão não foram avaliadas quantas associações foram positivas e quantas negativas, dada a dificuldade de comparação entre as classificações destas variáveis, aliado ao fato dos autores não terem explicitado todos os resultados. No entanto, observou-se que dos nove estudos citados acima que estimaram a exposição a solventes, cinco mostraram associações positivas e estatisticamente significantes, sendo que a medida da associação variou de 1,1 a 8,5.<sup>28,32,33,34,38</sup>

A exposição ao benzeno foi estimada em cinco estudos. Um deles<sup>29</sup> revelou associação negativa, OR de 0,57 e noutro<sup>38</sup>, a OR foi de 1,1, porém, ambas não estatisticamente significantes. Nos demais encontraram-se associações positivas e estatisticamente significantes com tumor cerebral, variando de 1,56 a 5,5.<sup>10,33,34</sup> Contudo, dentre esses três últimos estudos citados, Rodvall *et al.*<sup>34</sup> não encontraram associação entre solventes orgânicos e tumor de cérebro em mulheres e Pan *et al.*<sup>10</sup> mostraram associação entre exposição a benzeno e esses tumores somente entre os homens.

É possível que tenha havido diferença entre sexos na categorização da exposição ou ainda que as mulheres estivessem expostas em menor

intensidade não implicando aumento da ocorrência dos tumores. De qualquer modo, esse fato deve ser mais bem apreciado, já que apenas as diferenças hormonais entre os homens e as mulheres não explicariam o achado.

Carpenter et al.<sup>29</sup> encontraram associação dos solventes alifáticos clorados (tricloroetileno, tetracloroetileno e metilclorofórmio) com os tumores de cérebro, considerando o tempo de latência, mostrando gradiente de variação da OR do nível baixo para o nível alto de exposição, ainda que não estatisticamente significante. No outro grupo de solventes testado (xileno, tolueno e metil etil cetona) não houve indivíduos no grupo de maior exposição e a OR decresceu do nível de baixa para o de média exposição, mas também de forma não estatisticamente significante. Porém, a introdução do benzeno e dos solventes do segundo grupo no ambiente de trabalho, provavelmente deve ter sido posterior, considerando a inexistência de casos expostos com mais de três anos de duração da exposição.

As pesquisas que estimaram a exposição ao tricloroetileno não detectaram associação com os tumores de cérebro.<sup>31,32</sup> Em estudo de revisão<sup>53</sup> também não foi encontrada associação do tetracloroetileno com os tumores cerebrais. Em contrapartida, o cloreto de metileno (também um solvente clorado alifático) esteve oito vezes mais associado à neoplasia cerebral naqueles indivíduos mais expostos e com duração maior de 21 anos, mesmo controlado pela exposição aos demais solventes.<sup>32</sup>

Não foram encontradas pesquisas brasileiras sobre a associação entre tumores de cérebro e exposição aos solventes sob a forma de artigos no PUBMED/MEDLINE. No entanto, em busca adicional no banco de teses do portal de periódicos da CAPES, foi localizada uma investigação sobre a relação entre fatores ambientais e neoplasias intracranianas, em geral. O estudo foi um caso-controle de base hospitalar na Região Metropolitana do Rio de Janeiro, com 240 casos incidentes de neoplasias benignas e malignas de cérebro e 268 controles.<sup>14</sup> A associação positiva de maior magnitude encontrada foi pela exposição a solventes, OR 7,35 (1,62-33,25), 13 casos, ajustada por exposição à luminosidade noturna e história familiar de câncer.

Nos estudos experimentais com os solventes orgânicos já, se comprovou a ocorrência de tumores de outros sítios, mas ainda não se demonstrou a ocorrência de tumores de SNC<sup>46,54</sup>. Os solventes orgânicos em geral não demonstram genotoxicidade nem mutagenicidade nos testes em bactérias, contudo demonstrou-se que o benzeno é genotóxico para células sanguíneas humanas<sup>54,55</sup>. Discute-se ainda que a citotoxicidade pode fazer parte do mecanismo da carcinogênese induzida por solventes.<sup>43</sup>

Deve-se ressaltar, no entanto que a ausência de confirmação experimental da neurocarcinogênese de agentes suspeitos de carcinogenicidade deve ser vista com cautela, uma vez que os modelos animais nem sempre têm correspondência com os quadros etiopatológicos em humanos, além do que muitos tumores podem ser pequenos e serem perdidos nos estudos de até dois anos em ratos.<sup>19,56</sup>

Mesmo decorridos mais de 20 anos da primeira revisão localizada sobre os fatores de riscos dos tumores de cérebro,<sup>1</sup> pouco se avançou neste conhecimento e as revisões mais atuais<sup>4,20</sup> limitam-se a reconhecer apenas a radiação ionizante como único fator ambiental consistentemente reportado.

Entretanto, Clapp *et al.*<sup>21</sup>, reunindo as evidências recentes de causas de câncer, propuseram classificar alguns fatores causais na categoria de suspeitos, definindo-os a partir da evidência de relação causal, mesmo existindo estudos com achados discordantes, uma vez que os achados positivos de estudos mais bem desenhados e melhor conduzidos devem resultar em ação de maior precaução e em investigação científica adicional. Nesta categoria de agentes suspeitos para os tumores de cérebro, os autores incluíram: pesticidas, radiações não ionizantes (micro-ondas e frequências eletromagnéticas), solventes orgânicos (benzeno, cloreto de metileno, tolueno e xileno), tinturas de cabelo, as nitrosaminas e os compostos N-nitrosos (encontrados na indústria metalúrgica, da borracha e também em alimentos, como na carne defumada e nos embutidos).

Portanto, levando-se em conta que os solventes têm comprovada neurotoxicidade aguda e crônica; são carcinógenos confirmados de outros tumores; e ainda, os achados positivos de associação entre exposição aos

solventes e os tumores de cérebro encontrados nos estudos que detalharam melhor esta exposição, considera-se que a exposição aos solventes orgânicos pode estar associada com o desenvolvimento dos tumores de cérebro. Embora pouco se tenha estudado sobre quais os possíveis solventes implicados, pela literatura avaliada na presente revisão, pode-se destacar como possíveis fatores de risco a exposição ao benzeno e ao cloreto de metileno.

Justifica-se a realização de mais estudos que busquem especificamente avaliar a associação de solventes orgânicos e os tumores de cérebro. Considerando-se o princípio da precaução, recomenda-se uma maior cautela na utilização destas substâncias, sugerindo-se a sua substituição por agentes com menor potencial de risco, sempre que possível.

## REFERÊNCIAS

1. Thomas TL, Waxweiler RJ: Brain tumors and occupational risk factors. *Scand J Work Environ Health* 12:1-15, 1986.
2. Preston-Martin S, Mack WJ. Neoplasm of the nervous system. In: Schottenfeld, D, Fraumeni JF eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2<sup>nd</sup> Edition, Oxford University Press, New York, p. 1231-1281, 1996.
3. Monteiro GTR, Koifman S: Mortalidade por tumores de cérebro no Brasil, 1980-1998. *Cad Saúde Pública* 19:1139-1151, 2003.
4. Baldwin RT, Preston-Martin S: Epidemiology of brain tumors in childhood – a review. *Toxicol Applied Pharm* 199:118-31, 2004.
5. Brownson RC, Reif JS, Chang JC, Davis JR: An analysis of occupational risks for brain cancer. *Am J Public Health* 80:169-72, 1990.
6. Demers PA, Vaughan TL, Schommer RR: Occupation, socioeconomic status and brain tumor mortality: a death certificate-based case-control study. *J Occup Med* 33:1001-06, 1991.
7. Kaplan S, Etlin S, Novikov I, Modan B: Occupational risks for the development of brain tumors. *Am J Ind Med* 31:15-20, 1997.
8. Santana VS, Silva M, Loomis DP: Brain neoplasms among Naval Military men. *Int J Occup Environ Health* 5:88-94, 1999.
9. Carozza SE, Wrensch M, Miike R, Newman B, Olshan AF, Savitz DA, Yost M, Lee M: Occupation and adult gliomas. *Am J Epidemiol* 152:838-46, 2000.
10. Pan SY, Ugnat AM, Mao Y: Occupational risk factors for brain cancer. *J Occup Environ Med* 47:704-17, 2005.
11. Musicco M, Filippini G, Bordo BM, Melotto A, Morello G, Berrino F: Gliomas and occupational exposure to carcinogens: case-control study. *Am J Epidemiol* 116(5):782-90, 1982.
12. Navas-Acién A, Pollán M, Gustavsson P, Floderus B, Plato N, Dosemeci M: Interactive effect of chemical substances and occupational electromagnetic field exposure on the risk of gliomas and meningiomas in Swedish men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11:1678-83, 2002.
13. Kundi M, Mild K, Hardell L, Mattsson MO: Mobile telephones and cancer—a review of epidemiological evidence. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 7:351-84, 2004.
14. Monteiro GTR: *Fatores ambientais associados às neoplasias intracranianas: estudo caso-controle na região metropolitana do Rio de Janeiro*. Rio de Janeiro. Tese de Doutorado apresentada à ENSP. 248 p., 2004. Disponível em Banco de Teses no Portal de Periódicos da CAPES <<http://www.capes.gov.br>>.
15. Clapp R: Mortality among US employees of a large computer manufacturing company: 1969-2001. *Environmental Health: A Global Access Science Source* 5:30, 2006.

16. Bluhm EC, Zahm SH, Fine HA, Black PM, Loeffler JS, Shapiro WR, Selker RG, Inskip PD: Personal hair dye use and risks of glioma, meningioma, and acoustic neuroma among adults. *Am J Epidemiol* 165:63-71, 2007.
17. Bosetti C, Mclaughlin JK, Tarone RE, Pira E, La Vecchia C: Formaldehyde and cancer risk: a quantitative review of cohort studies through 2006. *Ann Oncol* 19:29-43, 2008.
18. Bassil KL, Vakil C, Sanborn M, Cole DC, Kaur JS, Kerr KJ: Cancer health effects of pesticides. Systematic review. *Can Fam Physician* 53:1704-11, 2007.
19. Berleur MP, Cordier S: The role of chemical, physical, or viral exposures and health factors in neurocarcinogenesis: implications for epidemiologic studies of brain tumors. *Cancer Causes Control* 6:240-56, 1995.
20. Connely JM, Malkin MG: Environmental risk factors for brain tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 7:208-14, 2007.
21. Clapp RW, Jacobs MM, Loechler EL: Environmental and occupational causes of cancer: new evidence 2005-2007. *Rev Environ Health* 23:1-37, 2008.
22. Wong O, Raabe GK: A critical review of cancer epidemiology in the petroleum industry, with a meta-analysis of a combined database of more than 350,000 workers. *Regul Toxicol Pharmacol*, 32:78-98, 2000.
23. Clapp RW, Hoffman K: Cancer mortality in IBM Endicott plant workers, 1969-2001. *Environ Health* 7:13, 2008.
24. Austin SG, Schnatter R: A cohort mortality study of petrochemical workers. *J Occup Med* 2: 304-12, 1983.
25. Waxweiler RJ, Alexander V, Leffingwell SS, Haring M, William J: Mortality from brain tumor and other causes in a cohort of petrochemical workers. *J Natl Cancer Inst* 70:75-81, 1983.
26. Austin SG, Schnatter R: A case-control study of chemical exposures and brain tumors in petrochemical workers. *J Occup Med* 25: 313-20, 1983.
27. Thomas LT, Waxweiler RJ, Crandall MS, White DW, Moure-Eraso R, Fraumeni JF: Cancer mortality patterns by work category in three Texas oil refineries. *Am J Ind Med* 6:3-16, 1984.
28. Thomas TL, Stewart PA, Stemhagen A, Correa P, Norman SA, Bleecker ML, Hoover RN: Risk of astrocytic brain tumors associated with occupational chemical exposures. A case-referent study. *Scand J Work Environ Health* 13:417-23, 1987.
29. Carpenter AV, Flanders D, Frome EL, Tankersley WG, Fry SA: Chemical exposures and central nervous system cancers: a case-control study among workers at two nuclear facilities. *Am J Ind Med* 13:351-62, 1988.
30. Preston-Martin S. Descriptive epidemiology of primary tumors of the brain, cranial nerves and cranial meninges in Los Angeles County. *Neuroepidemiology* 8:283-95, 1989.

31. Spirtas R, Stewart PA, Lee JS, Marano DE, Forbes CD, Grauman DJ, Pettigrew HM, Blair A, Hoover RN, Cohen JL. Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility. I Epidemiological results. *Br J Ind Med* 48:515-30, 1991.
32. Heineman EF, Cocco P, Gomez MR, Dosemeci M, Stewart PA, Hayes RB, Zahm SH, Thomas TL, Blair A: Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons and risk of astrocytic brains cancer. *Am J Ind Med* 26:155-169, 1994.
33. Heineman EF, Gao YT, Dosemeci M, McLaughlin JK: Occupational risk factors for brain tumors among women in Shanghai, China. *J Occup Environ Med* 37:288-93, 1995.
34. Rodvall Y, Ahlbom A, Spännare B, Nise G: Glioma and occupational exposure in Sweden, a case-control study. *Occup Environ Med*, 53(8):526-37, 1996.
35. Rosner B. *Fundamental of biostatistics*. Duxbury, 5<sup>th</sup> ed., 2000, 424p.
36. Chen R, Seaton A: A meta-analysis of mortality among workers exposed to organic solvents. *Occupational Medicine*, 46(5):337-344. 1996.
37. Cocco P, Dosemeci M, Heineman EF: Occupational risk factors for cancer of the central nervous system: a case-control study on death certificates from 24 U.S. states. *Am J Ind Med* 33:247-55, 1998.
38. Cocco P, Heineman EF, Dosemeci M. Occupational risk factors for cancer of the central nervous system (CNS) among US women. *Am J Ind Med* 36:70-74, 1999.
39. Delzell E, Beall C, Rodu B, Lees PSJ, Breyse PN, Cole P: Case-series investigation of intracranial neoplasms at a petrochemical research facility. *Am J Ind Med* 36:450-58, 1999.
40. Tsai SP, Wendt JK: Health findings from a mortality and morbidity surveillance of refinery employees. *Am J Epidemiol* 11:466-76, 2001.
41. Tsai SP, Wendt K, Cardarelli KM, Fraser AE: A mortality and morbidity study of refinery and petrochemical employees in Louisiana. *Occup Environ Med* 60:627-33, 2003.
42. Buffler PA, Kelsh MA, Kalmes RM, Lau EC, Chapman PS, Wood SM, Brorby GP, Silva JM, Hooper HC, Rizzo BD, Wood R. A nested case-control study of brain tumors among employees at a petroleum exploration end extraction research facility. *J Occup Environ Med* 49:791-802, 2007.
43. Lynge E, Anttila A, Hemminki K: Organic solvents and cancer. *Cancer Causes Control* 8:406-19, 1997.
44. Bruckner JV, Warren A: Toxic effects of solvents and vapors. In: Klaassen CD, Watkins JB eds. *Essentials of toxicology*. McGraw-Hill New York, 361-71, 2003.
45. Edling C, Ekberg K, Ahlberg Jr.G, Alexandersson R, Barregård L, Ekenvall L, Nilsson L, Svensson BG: Long term follow up of workers exposed to solvents. *Br J Ind Med*, 47: 75-82, 1990.

46. National Toxicology Program NTP. 11<sup>th</sup> Report on Carcinogens. Disponível em <<http://ntp.niehs.nih.gov>>.
47. IARC Monografias de avaliação de riscos de carcinogênicos para humanos. Disponível em <<http://monographs.iarc.fr>>.
48. Monson RR: Occupation. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2<sup>nd</sup> Edition, Oxford University Press, New York, p. 373-405, 1996.
49. Rêgo, MAV. Non-Hodgkin's lymphoma risk derived from exposure to organic solvents: a review of epidemiologic studies. *Cad Saúde Pública* 14 Suppl 3: 41-66, 1998.
50. Rothman KJ, Greenland S: Case-control studies. In: Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*, 2<sup>nd</sup> Edition, LW & W New York, p.93-114, 1998a.
51. Rothman KJ, Greenland S: Matching. In: Rothman, KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*, 2<sup>nd</sup> Edition, LW & W Ed., p.147-161, 1998b
52. Stellman JM, Stellman SD: Cancer at the workplace. *CA Cancer J Clin* 46:70-92, 1996.
53. Mundt KA, Birk T, Burch MT: Critical review of the epidemiological literature occupational exposure to perchloroethylene and cancer. *Int Arch Occup Environ Health* 76:473-91, 2003.
54. Maltoni C, Ciliberti A, Cotti G, Conti B, Belpoggi F: Benzene, an experimental multipotential carcinogen: results of the long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. *Environ Health Perspect* 82:109-24, 1989
55. National Toxicology Program NTP. *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 466:1-231, 1999.
56. Huff J: Chemical and cancer in humans: first evidence in experimental animals. *Environ Health Perspect* 100:201-10, 1993.

**Tabela 1 – Estudos que avaliaram a relação dos tumores de cérebro com potencial exposição ocupacional a solventes orgânicos, por data de publicação.**

<b>Autores/ País/ano</b>	<b>Desenho</b>	<b>População fonte</b>	<b>Classificação da doença</b>	<b>Exposição</b>	<b>Resultados</b>
Austin e Schnatter, EUA, 1983 (24)	Coorte retrospectiva de mortalidade	<b>Grupo exposto:</b> 6.588 homens brancos empregados de uma planta petroquímica no Texas de 1941-1977; <b>Grupo não exposto:</b> população geral dos EUA	CID (8ª) 191 e 192	Trabalhar na planta petroquímica, duração do emprego	Empregados por 6 meses ou mais, alguma vez remunerados por hora (horistas): SMR 200 p<0.05; Empregados por 6 meses ou mais, alguma vez remunerados por hora (horistas) por tempo de latência (duração da sobrevivência antes do tumor): >10 anos SMR 248 p< 0.05 e > 20 anos SMR 337 NES
Waxweiler et al, EUA, 1983(25)	Coorte retrospectiva de mortalidade	<b>Grupo exposto:</b> 7.595 homens, empregados de uma planta petroquímica no Texas de 1941-1979; <b>Grupo não exposto:</b> população geral dos EUA	CID (7ª): 193, 223, 237	Trabalhar na planta petroquímica, duração do emprego	SMR 181 (96-309); após pelo menos 15 anos do primeiro vínculo na Empresa SMR 263 (158-411); após 15 anos do primeiro vínculo e por tempo de emprego: < 10 anos SMR 147 (48-341), 10-19 anos SMR 357 (116-832) e ≥ 20 anos SMR 377 (172-715)
Austin e Schnatter, EUA, 1983(26)	Caso-controle aninhado	<b>Casos:</b> 21 óbitos por tumores de cérebro de ex-trabalhadores de uma planta petroquímica no Texas; <b>controles:</b> dois grupos de 80 ex-trabalhadores desta mesma empresa, sendo um grupo composto por óbitos por diversas causas inclusive neoplasias e o outro que excluía as neoplasias	Meningiomas e Gliomas	Dados existentes na Empresa, título da ocupação; exposição a 42 agentes químicos, considerando exposto se havia trabalhado na planta que o produzia e não exposto se nunca tivesse trabalhado	Não apresenta as OR nem testes estatísticos. Para cerca de 50,0% dos casos e 60,0% controles não foi classificada a exposição aos agentes químicos. Os controles estiveram mais expostos a um número maior de agentes químicos do que os casos. Embora não apresentados os testes estatísticos, os autores referiram que as diferenças não foram estatisticamente significantes.
Thomas et al, EUA, 1984(27)	Caso-controle aninhado	<b>Casos:</b> 31 óbitos por tumores de cérebro de homens, ex-trabalhadores de três refinarias de petróleo do Texas, ocorridos de 1947 a 1977; <b>controles:</b> 93 homens ex-trabalhadores das mesmas refinarias, falecidos por outras causas (não cita critérios de exclusão), pareados por raça, por idade ao falecer, data do óbito e data do primeiro emprego na refinaria	Não informado. Usa a denominação: tumor de cérebro	Os trabalhadores forma categorizados pelo título da ocupação e pelo setor de trabalho em 11 categorias de atividades, desde etapas iniciais do refino a manutenção e atividades de apoio	Recepção, movimentação e armazenamento de petróleo e derivados, OR= 2,8 (IC 90% 1,1-6,8), 7 casos, média duração emprego dos casos = 3,0 anos, média dos controles = 13,8 anos; Produção de óleos lubrificantes (2º passo do refino), OR = 1,6 (IC 90% 0,7-3,5), 9 casos, média duração emprego dos casos = 1,0 ano, média dos controles = 8,2 anos; Manutenção, OR= 1,2 (IC 90% 0,4-3,1), 23 casos, média duração emprego dos casos = 11,8 anos, média dos controles = 11,6 anos
Thomas et al, EUA, 1987(28)	Caso-controle baseado em declarações de óbito	<b>Casos:</b> 300 homens brancos, com 30 ou mais anos de idade provenientes de New Jersey, Philadelphia, Pennsylvania e Lousiana com causa morte de tumores astrocíticos do período de 1978 a 1981; <b>controles:</b> 386 homens brancos, residentes na mesma área, pareados por frequência por idade e por ano da morte, com causa da morte que não incluisse epilepsia, doenças cérebro vascular, suicídio e homicídio	CID 9ª 191,192, 225, 239-7	Coleta através de questionários com respondentes substitutos. Título da ocupação, duração, exposição a solventes e a outras substâncias químicas	OR 1,3 (0,8-1,9) alguma vez exposto a solventes. Com a duração da exposição: < 5 anos, OR 0,7; 5-19 anos OR 1,0 e ≥ 20 anos OR 1,5. De acordo com a estimativa de exposição e duração ≥ 20 anos: baixa exposição OR 1,4; moderada exposição OR 1,6 e alta exposição OR 1,1. Nenhum das associações encontradas foi estatisticamente significante

Abreviaturas: ES= estatisticamente significante; IC= intervalo de confiança; CID= classificação internacional de doenças; CID-O= classificação internacional de doenças para oncologia; NES= não estatisticamente significantes; OR= odds ratio; PIR = razão de incidência proporcional; PMR= razão de mortalidade proporcional RR = risco relativo; SIR= razão padronizada de incidência; SMR= razão padronizada de mortalidade; SNC= sistema nervoso central;

Tabela 1 (cont.)

Autores/ País/ano	Desenho	População fonte	Classificação da doença	Exposição	Resultados
Carpenter, EUA, 1988(29)	Caso- controle aninhado em coorte de mortalidade	<b>Casos:</b> 89 óbitos por tumores primários de SNC, em homens e mulheres, ocorridos entre 1943 e 1979 entre trabalhadores e ex-trabalhadores de duas unidades nucleares (uma de processamento de urânio e outra de pesquisa de geração de energia); <b>controles:</b> 356 trabalhadores das mesmas unidades pareados por raça, sexo, unidade de trabalho e ano de nascimento e de emprego. Não cita critérios de exclusão e poderiam ser falecidos ou não.	CID 8ª 191 e 192	Estimada por higienista a exposição a 26 agentes químicos (asbestos, berílio, benzeno, hidrocarbonetos clorados (solventes grupo 1), dentre outros) a partir dos registros das empresas	Tempo de latência $\geq 10$ anos e alguma vez exposto a: benzeno, OR= 0,57 ( $p=0,35$ ), 20 casos; hidrocarbonetos clorados alifáticos (solventes grupo 1), OR= 1,26 ( $p=0,72$ ), 21 casos e a xileno, tolueno e metil etil cetona (solventes grupo 2), OR= 1,37 ( $p=0,55$ ), 19 casos. Nível provável de exposição e tempo de latência $\geq 10$ anos: benzeno baixo, OR= 0,66 ( $p=0,50$ ), 19 casos, médio, OR= 0,30 ( $p=0,31$ ), 1 caso, não teve nível alto; solventes grupo 1, baixo, OR= 1,11 ( $p=0,88$ ), 9 casos, médio OR= 1,51 ( $p=0,58$ ), 8 casos e alto, OR=1,72 ( $p=0,55$ ), 4 casos; solventes grupo 2, baixo OR= 1,88 ( $p=0,26$ ), 18 casos, médio, OR=0,69 ( $p=0,75$ ), 1 caso, não teve exposto nível alto
Preston- Martin, EUA, 1989(30)	Série de casos – estudo de incidência proporcional	Série de 8.612 casos de tumores primários de cérebro, benignos e malignos, registrados pelo Programa de Vigilância do Câncer de Los Angeles de 1972-1985, ambos os sexos, sem restrição de idade. <b>Comparação</b> com número esperado de tumores assumindo-se que a distribuição por religião, local de nascimento, ocupação e ramo dos tumores de SNC fosse a mesma que para todos os sítios de cânceres combinados	ICD-O: 9384, 9391-9394, 9400-9421, 9440-9442, 9450-9460, 9470,9471, 9530-9570	Ocupação e ramo de atividade coletado pela equipe do Programa de Vigilância do Câncer nos registros dos hospitais. Análise apenas para homens brancos de 25 a 64 anos	Na análise por ocupação, carpinteiros PIR 60,2 para gliomas (NES) e 274,2 ( $p\leq 0,01$ ) para meningiomas; atendentes de garagens e de postos de gasolina, PIR 71,9 (NES) para gliomas e 629,5 ( $p\leq 0,05$ ) para meningiomas. Por ramos de atividade: indústria de petróleo e carvão PIR 113 para gliomas (NES) e 252,2 ( $p\leq 0,05$ ) para meningiomas; indústria de calçados (exceto borracha), PIR 462,2 ( $p\leq 0,05$ ), sem casos observados de meningiomas
Brownson <i>et al</i> , EUA, 1990(5)	Caso- controle baseado dados registro de câncer	<b>Casos:</b> 312 homens brancos com diagnóstico confirmado de câncer de cérebro identificados no Registro de Câncer de Missouri, Columbia, EUA de 1984 a 1988; <b>Controles:</b> 1.248 homens brancos, com diagnóstico de câncer de outras localizações, randomicamente selecionados no mesmo Registro de Câncer e período, pareados por frequência, por faixa etária.	ICD-O 191 e 192. Analisou separadamente tumores da série astrocítica e outros tipos de tumores de cérebro	Ramo de atividade e título de ocupação, conforme coletados no Registro de Câncer	Para todos tumores de cérebro, ajustado por idade e hábito de fumar, OR 2,8 (1,0-8,3) para trabalhadores de gráficas e imprensa; A OR mais elevada encontrada por ocupação foi de 6,1 (1,6-26,1) para profissionais de ciências sociais, sendo a única que não incluiu a unidade, porém com intervalo muito longo. Separando apenas pela série astrocítica encontrou OR 1,9 (1,0-4,1) para mecânicos de automóveis.
Demers <i>et al</i> , EUA, 1991 (6)	Caso- controle baseado em declarações de óbito	<b>Casos:</b> 904 homens brancos falecidos por tumores primários de cérebro, Estado de Washington de 1969 a 1978, com pelo menos 20 anos de idade na época do óbito, excluídos os sem registro da ocupação; <b>Controles:</b> selecionados randomicamente um por caso, homens brancos, pareados por ano de óbito com até um ano de diferença de idade, excluídos os sem registro da ocupação e os óbitos por outros tumores do sistema nervoso e por leucemia.	CID 8ª 191, 192.9, 225, 238.1	Título da ocupação, ramo de atividade	Ajustou as OR por idade, status sócio-econômico e por ano de morte. Mecânicos industriais e de manutenção, todos tumores de cérebro: OR 2,8 (0,6-12,8) e para gliomas, OR 2,0 (0,3-14,4); pintores, todos tumores OR 1,5 (0,5-4,3) e OR 1,2 (0,3-4,8) só para gliomas. Associação estatisticamente significativa e mais forte encontrada foi para trabalhadores de serviços de limpeza: OR 2,7 (1,1-6,7) considerando só os tumores astrocíticos. Por ramos de atividades encontrou OR 8,5 (1,1 - 63,4) na silvicultura e OR 8,8 (2,2-35,2) trabalho em refinarias, ambas para os tumores astrocíticos.

Abreviaturas: ES= estatisticamente significante; IC= intervalo de confiança; CID= classificação internacional de doenças; CID-O= classificação internacional de doenças para oncologia; NES= não estatisticamente significantes; OR= odds ratio; PIR = razão de incidência proporcional; PMR= razão de mortalidade proporcional RR = risco relativo; SIR= razão padronizada de incidência; SMR= razão padronizada de mortalidade; SNC= sistema nervoso central;

Tabela 1 (cont.)

Autores/ País/ano	Desenho	População fonte	Classificação da doença	Exposição	Resultados
Spirtas <i>et al</i> , EUA, 1991(31)	Coorte retrospectiva de mortalidade	<b>Grupo exposto:</b> 14.457 empregados civis, homens e mulheres, de uma base da força aérea em Utah que trabalharam entre 1952 a 1956 com seguimento até 1982; <b>Grupo não exposto:</b> população geral dos EUA e de Utah	Não informado. Refere câncer do sistema nervoso central	Títulos de ocupação, exposição a agentes químicos específicos	SMR por todas as causas de óbito 92 (90-95); SMR por óbitos por câncer 90 (83-97); SMR por câncer do SNC 68 (39-110). SMR câncer do SNC homens expostos ao tricloroetileno (TCE) 89 (41-170) e pela exposição cumulativa a esta substância: < 5 anos 73, 5-25 anos 163 e > 25 anos 57, não estatisticamente significantes. Não foram observados câncer de SNC entre as mulheres
Heineman <i>et al</i> , EUA, 1994(32)	Caso-controle baseado em declarações de óbito (ré-análise do estudo de Thomas, 1987)	<b>Casos:</b> 300 homens brancos, com 30 ou mais anos de idade provenientes de New Jersey, Philadelphia, Pennsylvania e Louisiana com causa morte de tumores astrocíticos do período de 1978 a 1981; <b>controles:</b> 386 homens brancos, residentes na mesma área, pareados por frequência por idade e por ano da morte, com causa da morte que não incluisse epilepsia, doenças cérebro vascular, suicídio e homicídio	CID 9ª 191,192, 225, 239-7	Coleta através de questionários com respondentes substitutos, incluindo título de ocupação, tarefas, ramos de atividade. Desenvolveu matrizes de exposição a hidrocarbonetos alifáticos clorados específicos e à categoria geral de solventes orgânicos considerando a probabilidade, intensidade e duração da exposição	A OR ajustada por idade e área do estudo. A OR para exposição a solventes orgânicos foi de 1,1 (0,6-1,7) para a baixa probabilidade de exposição e 1,4 (0,9-2,1) para a alta probabilidade. Nesta última, considerando a duração $\geq 21$ anos, a OR eleva-se para 1,7 (1,1-2,6), valor de $p < 0,01$ para a tendência. Na probabilidade e exposição cumulativa alta a solventes a OR=1,7 (1,0-2,7). A exposição ao cloreto de metileno, controlado por idade, área, emprego em atividades relacionadas a eletrônicos e pelos demais solventes na média da exposição considerada alta e com $\geq 21$ anos de duração foi de 8,5 (1,3-55,5).
Heineman <i>et al</i> , China, 1995(33)	Série de casos – estudo de incidência proporcional	<b>Grupo de estudo:</b> 276 casos incidentes de tumores primários de cérebro em mulheres de 30 ou mais anos de idade, identificados no Registro de Câncer de Xangai, China, no período de 1980-1984; <b>grupo de comparação:</b> casos esperados por taxas de incidência específicas por idade do Registro de Câncer de Xangai, para o número de mulheres por ocupação e ramo de atividade, de acordo com o Censo Populacional de 1982.	Não informado. Refere que o Registro de Câncer coleta informações dos tumores de cérebro benignos e malignos	Título de ocupação e ramo de atividade conforme coletado pelo Registro de Câncer. Um higienista avaliou a probabilidade e intensidade da exposição para quatro agentes (solventes orgânicos benzeno, pesticidas e correntes eletromagnéticas a partir da ocupação	Razões ajustadas por idade. Agricultores de grãos, SIR= 6,5 (1,3-19,1), trabalhadores de manufatura de produtos de borracha, SIR=5,0 (1,6-11,6). Por ramos de atividade o único ES foi o setor de transporte e de reparo de veículos, SIR= 2,3 (1,1-4,3). Pelas exposições, solventes orgânicos, SIR= 1,3 (1,1-1,6) e com a alta probabilidade de exposição, SIR= 2,0 (1,3-3,0). Benzeno separadamente, SIR= 1,7 (1,1-2,6) e alta probabilidade, SIR= 1,8 (1,1-2,8)

Abreviaturas: ES= estatisticamente significante; IC= intervalo de confiança; CID= classificação internacional de doenças; CID-O= classificação internacional de doenças para oncologia; NES= não estatisticamente significantes; OR= *odds ratio*; PIR = razão de incidência proporcional; PMR= razão de mortalidade proporcional RR = risco relativo; SIR= razão padronizada de incidência; SMR= razão padronizada de mortalidade; SNC= sistema nervoso central.

Tabela 1 (cont.)

Autores/ País/ano	Desenho	População fonte	Classificação da doença	Exposição	Resultados
Rodvall <i>et al</i> , Suécia, 1996(34)	Caso-controle de base populacional	<b>Casos:</b> 192 casos incidentes de gliomas, indivíduos de ambos os sexos, de 25 a 74 anos de idade, residentes em Uppsala, do período de 1987-1990; <b>controles:</b> 192 indivíduos do mesmo sexo, com idade o mais próxima possível, residente no mesmo distrito e vivos ao mesmo tempo em que o correspondente caso foi elegível. Não cita critérios de exclusão dos controles	CID (1976): 191.	Título de ocupação, ramo de atividade, exposição a determinados agentes químicos	Não encontrou associações estatisticamente significantes por ramo de atividade e nem por ocupações. O RR <sup>T</sup> para exposição auto-estimada à solventes, desengraxantes e agentes de limpeza em homens foi de 2,6 (1,3-5,2) e entre as mulheres foi de 0,4 (0,1-2,0). Dentre os homens, especificou pelo solvente utilizado: benzeno 5,5 (1,4-21,3); tolueno 3,4 (0,6-19,3); xileno 3,3 (0,6-18,6) e tricloroetileno 2,4 (0,9-6,4). O índice Kappa de concordância da exposição auto-referida a solventes com a avaliação de higienistas foi de 0,69 (0,52-0,86) para os casos e 0,58 (0,43-0,72) para os controles
Chen e Seaton, EUA, 1996(36)	Meta-análise de 55 estudos de coortes retrospectivas de mortalidade, dos quais, 25 apresentaram medidas (SMR ou RR), publicados de 1980 a 1993	<b>Grupo exposto:</b> 295.983 trabalhadores de diversos ramos de atividade e ocupação, dos quais se presumiu a exposição a solventes orgânicos, provenientes de coortes realizadas em diversos países; <b>Grupo de comparação:</b> população geral dos países	Não informado. Usa a denominação câncer de cérebro e SNC	Exposição presumida a solventes pelo título da ocupação ou pelo ramo de atividade	Mortalidade por todas as causas, SMR = 86,7 (83,7-89,9); Mortalidade pelo conjunto de cânceres, SMR = 92,3 (87,5-97,4); Mortalidade por câncer de cérebro e SNC = 98,2 (80,4-120,0)
Kaplan, <i>et al</i> , Israel, 1997(7)	Caso-controle de base populacional	<b>Casos:</b> 139 casos incidentes de tumores primários de cérebro, no período de 1987 a 1991, em homens e mulheres de 18 a 74 anos, diagnosticados num centro médico da região central de Israel; <b>controles:</b> 278, dois por cada caso, pareado por idade ( $\pm$ 5 anos), sexo e origem, sendo um controle escolhido dentre uma lista de cinco amigos indicados e o outro dentre os pacientes de ortopedia, sem diagnóstico de nenhum tipo de tumor	CID 9 <sup>a</sup> 191.0, 191.3, 191.9, 225.0, 225.2	Ocupação, ramo de atividade coletado através de questionário. Analisados apenas quem tinha pelo menos um ano de emprego na ocupação ou na atividade	As OR foram ajustadas por idade, sexo e educação. Não encontrou nenhuma associação ES por ramo de atividade. A maior associação encontrada foi para construção OR 9,8 (1,0-92,9) só para meningiomas. Por ocupação, considerando somente os meningiomas a OR para tecelões e alfaiate foi de 3,7 (1,1-13,5); para os demais tumores, a OR entre motoristas e operadores de veículos foi de 4,3 (1,3-4,2) e para pintores OR 1,7 (0,2-12,9)

<sup>Y</sup> Embora tenham conduzido um estudo tipo caso-controle, os autores denominaram a medida de associação como RR.

Tabela 1 (cont.)

Autores/ País/ano	Desenho	População fonte	Classificação da doença	Exposição	Resultados
Cocco <i>et al</i> , EUA, 1998 (37)	Caso-controle baseado em declarações de óbito	<b>Casos:</b> 28.416 homens e mulheres de 24 estados dos EUA, de 25 anos ou mais que a causa da morte foi tumores primários dos cérebro e de outras partes do sistema nervoso, falecidos de 1984 a 1992; <b>Controles:</b> 113.664 indivíduos, pareados por frequência pelos mesmos estados, raça, sexo, idade ( $\pm$ 5 anos), falecidos por causas não malignas, excluindo-se as desordens neurológicas	CID 9ª 191 e 192	Matriz de exposição ocupacional, desenhada para sete riscos ocupacionais (solventes, herbicidas, correntes eletromagnéticas e outros), construída a partir da informação de ocupação e de ramo de atividade da declaração de óbito	Todos os resultados foram apresentados separadamente por sexo e raça (afro-americanos e brancos). Foi observado significativo aumento de risco de câncer SNC para 51 ocupações e 50 ramos de atividade, sendo as maiores OR observadas para trabalhadores homens afro-americanos do ramo de seguridade e de companhias de investimento, OR= 15,1 (1,5-157) e para mulheres brancas operadoras de máquinas têxteis de corte, OR=8,9 (1,6-48,6). Quanto a exposição a solventes, a OR teve pequena variação por sexo e raça, indo de 1,0 (1,0-1,1) em homens brancos a 1,2 (0,9-1,7) em mulheres afro-americanas
Cocco <i>et al</i> , EUA, 1999 (38)	Caso-controle baseado em declarações de óbito	<b>Casos:</b> 12.980 mulheres de 24 estados dos EUA que a causa da morte foi tumores primários dos cérebro e outras partes do sistema nervoso, falecidas de 1984 a 1992; <b>Controles:</b> 51.920 mulheres, dos mesmos estados, falecidas por causas não malignas, excluindo-se as desordens neurológicas, pareadas por frequência, por estado, raça e por idade até mais ou até menos cinco anos.	CID 9ª 191 e 192	Matriz de exposição ocupacional, desenhada para 11 riscos ocupacionais (solventes, benzeno, nitrosaminas, radiação eletromagnética e outros), construída a partir da informação de ocupação e de ramo de atividade da declaração de óbito	As OR foram calculadas ajustadas por nível marital, status sócio-econômico e idade ao morrer. OR por solventes 1,1 (1,1-1,2) e benzeno OR 1,1 (1,0-1,2). A OR de acordo com a probabilidade da exposição a solventes foi de 1,2 para média e alta probabilidade, mas os IC incluem a unidade. Quanto à intensidade da exposição a maior OR foi 1,2 (1,1-1,4) na intensidade média, porém, foi igual a unidade para a alta intensidade.
Delzell <i>et al</i> , EUA 1999 (39)	Série de casos – estudo de incidência proporcional	<b>Grupo de estudo:</b> 17 casos incidentes de tumores de cérebro reportados espontaneamente ou identificados no Registro de Câncer, provenientes de 6.800 trabalhadores e extralaboradores de uma grande unidade de pesquisa petroquímica. <b>Comparação</b> com estimativas de câncer do Registro Central de Tumores de Cérebro dos EUA.	Não cita. Informa os diagnósticos: glioblastoma multiforme, ependimoma, astrocitoma, oligodendroglioma, adenoma pituitário, schwannoma, meningioma.	Trabalhar na unidade de pesquisa em determinados laboratórios e participação em determinados projetos de pesquisa.	Para toda a unidade de pesquisa não houve diferença entre casos esperados/observados de tumores de cérebro, SIR 1,0 (0,4-2,2). Porém, ter trabalhado num dos laboratórios (identificado como B500) o SIR elevou para 3,5 (1,3-7,7), sendo que houve diferenças para setores deste laboratório, chegando a até 5,4 (1,5-14,0) no setor B503
Carozza <i>et al</i> , EUA, 2000(9)	Caso-controle de base populacional	<b>Casos:</b> 492 casos incidentes de gliomas do período de 1991-1994, de ambos os sexos, com 20 ou mais anos de idade, diagnosticados em San Francisco; <b>controles:</b> identificados por ligações aleatórias de números de telefone, 462 indivíduos, pareados por frequência por gênero, grupo etário mais ou menos cinco anos e raça. Não cita critérios de exclusão dos controles	CID-O 2ª edição, códigos de morfologia 9380-9481	História de vida de trabalho, título da ocupação e ramos de atividade	Sem considerar período de latência, trabalhadores de petróleo e gás, OR 4,9 (0,6-42,2) e pintores, OR 1,6 (0,5-4,9). Considerando o período de latência de 10 ou mais anos, encontraram a mesma OR e IC para trabalhadores de petróleo e gás e OR de 1,8 (0,4-7,2) para pintores. Não pôde ser calculada a OR para tempo de trabalho acima de 10 anos nestas funções, pela ausência de controles expostos. Por subgrupos histológicos, para os astrocíticos as OR foram 4,9 (0,5-44,7) e 1,8 (0,5-5,8) e para os outros tumores, 2,5 (0,2-40,0) e 1,8 (0,3-10,3), para trabalhadores de petróleo e gás e para pintores, respectivamente

Abreviaturas: ES= estatisticamente significativo; IC= intervalo de confiança; CID= classificação internacional de doenças; CID-O= classificação internacional de doenças para oncologia; NES= não estatisticamente significantes; OR= *odds ratio*; PIR = razão de incidência proporcional; PMR= razão de mortalidade proporcional RR = risco relativo; SIR= razão padronizada de incidência; SMR= razão padronizada de mortalidade; SNC= sistema nervoso central;

Tabela 1 (cont.)

Autores/ País/ano	Desenho	População fonte	Classificação da doença	Exposição	Resultados
Wong e Raabe, EUA, 2000(22)	Meta-análise de 28 coortes retrospectivas de mortalidade	<b>Grupo exposto:</b> 350.201 trabalhadores de refinarias de petróleo dos EUA, Canadá, Austrália, Reino Unido, Itália, Suécia e Finlândia, com tempos de seguimento variando de 13 a 50 anos, iniciados de 1937 a 1996, a maioria somente com homens ou com pequena proporção de mulheres; <b>Grupo não exposto:</b> população geral destes países	Não informado. Usa a denominação de câncer de cérebro	Trabalhar nas refinarias	SMR por todas as neoplasias 0,86 (0,85-0,86); SMR por câncer de cérebro variou de 0,63 (0,33-1,11) a 2,14 (0,58-5,48). Nenhum dos SMR por câncer de cérebro foi ES. A medida sumarizada deste SMR foi 1,01 (0,93-1,09)
Tsai e Wendt, EUA, 2001(40)	Coorte retrospectiva de mortalidade e de morbidade (causas de absenteísmo no trabalho)	<b>Avaliação de mortalidade – Grupo exposto:</b> 2.728 homens empregados de uma refinaria na Califórnia acompanhados de 1973-1998; <b>grupo não exposto:</b> população dos EUA e população da Califórnia. <b>Avaliação de morbidade – Grupo exposto:</b> 1.455 empregados da mesma refinaria, homens e mulheres, que trabalharam no período de 1990-1998; <b>grupo de comparação:</b> total de empregados das refinarias da Shell nos EUA.	CID 8ª 191 e 192	Trabalhar na refinaria	SMR por todas as causas de óbito 0,84 (0,78-0,90); SMR por óbitos por câncer 0,75 (0,64-0,88); SMR por tumores de cérebro 0,23 (0,06-1,23), baseado em um óbito observado e 4,4 esperados. A SMR por tumores de cérebro dentre os trabalhadores com mais de 10 anos de emprego foi de 0,25, não estatisticamente significativa. Quanto à morbidade foi apresentada pelo conjunto de neoplasias, sem especificar.
Tsai et al, EUA, 2003(41)	Coorte retrospectiva de mortalidade e de morbidade (causas de absenteísmo no trabalho)	<b>Avaliação de mortalidade – Grupo exposto:</b> 4.221 trabalhadores de ambos os sexos de uma refinaria e de uma petroquímica, de 1973-1999; <b>grupo não exposto:</b> população dos EUA e população de Louisiana. <b>Avaliação de morbidade – Grupo exposto:</b> Coorte dinâmica de 2.203 trabalhadores das mesmas indústrias, 1990-1999; <b>grupo não exposto:</b> estimativa de câncer população de Louisiana.	CID 8ª 191 e 192	Trabalhar na refinaria ou na planta petroquímica	SMR por todas as causas de óbito 0,74 (0,68-0,81); SMR por óbitos por câncer 0,82 (0,69-0,96); SMR por tumores de cérebro 1,25 (0,46-2,73). Quanto à morbidade não foi observado nenhum caso de tumor de cérebro. Único câncer aumentado foi o de próstata 1,29 (0,56-2,54).
Pan et al, Canadá, 2005(10)	Caso-controle base populacional	<b>Casos:</b> 1.009 casos incidentes de tumores malignos de cérebro, de ambos os sexos e idade de 20-76 anos, provenientes de oito províncias canadenses, identificados dentre 21.020 casos de 19 tipos de tumores notificados pelos serviços de patologia ao Sistema Nacional de Vigilância do Câncer entre 1994-1997; <b>Controles:</b> 5.039 indivíduos pareados por frequência por sexo, idade ( $\pm$ 5 anos) e Província, sem diagnóstico prévio de nenhum tipo de câncer. O pareamento foi realizado pelo grupo total de casos de câncer (cérebro e os demais)	CID 10ª C71	Questionários enviados via postal com perguntas sobre trabalho com 18 agentes químicos (asbestos, benzeno, pesticidas e outros), e história de vida de trabalho, ramo de atividade	Ajustados por idade, Província de residência, educação, consumo de álcool, tabagismo e total de calorias ingeridas. A OR pela exposição a benzeno em homens 1,56 (1,05-2,3), em mulheres, OR 0,48 (0,14-1,62). Para a informação "alguma vez trabalhou" em determinada ocupação, as maiores associações positivas e ES foram: operadores de indústria de fabricação de máquinas 5,34 (1,16-24,6) e de operação de transporte ferroviário, 5,22 (1,13-24,1). Para a ocupação usual, foram: tricotador na indústria têxtil, 12,42 ((2,0-77,1) e professores de escolas primárias e secundárias, 6,03 (1,46-24,94)

Tabela 1 (cont.)

Autores/ País/ano	Desenho	População fonte	Classificação da doença	Exposição	Resultados
Clapp, EUA, 2006(15)	Coorte retrospectiva de mortalidade	<b>Grupo exposto:</b> total de trabalhadores acompanhados não informado. Foram estudadas 31.941 mortes de trabalhadores e ex-trabalhadores, homens e mulheres, de uma grande fábrica de computadores dos EUA, ocorridas de 1969-2001; <b>Grupo não exposto:</b> feita a comparação com a mortalidade proporcional da população dos EUA, ajustada por idade, sexo e período de ocorrência do óbito	Não informado. Utiliza a denominação câncer do SNC	Trabalhar na fábrica de computadores	PMR todos os cânceres malignos, homens = 106,8 (104,8-108,8) e mulheres = 114,6 (110,3-119,1); PMR câncer SNC, homens = 191,8 (173,2-212,3), 355 óbitos observados e mulheres = 132,4 (100,8-173,8), 55 óbitos observados.  <i>NOTA:O autor calculou também a razão de mortalidade proporcional específica para câncer, não apresentada nesta revisão por ser menos comparável com as medidas apresentadas nos demais artigos revisados.</i>
Buffler et al, EUA, 2007(42)	Caso- controle aninhado	<b>Casos:</b> 15 casos de tumores de cérebro identificados numa coorte de mortalidade numa unidade de exploração e de pesquisa de extração de petróleo; <b>controles:</b> 150 controles pareados.	Não informa. Usa a denominação tumores de cérebro	Trabalhar na unidade de exploração e de pesquisa de extração de petróleo	Não encontraram nenhuma associação significativa dos tumores de cérebro com exposição a agentes químicos e físicos no ambiente do trabalho.

Abreviaturas: ES= estatisticamente significante; IC= intervalo de confiança; CID= classificação internacional de doenças; CID-O= classificação internacional de doenças para oncologia; NES= não estatisticamente significantes; OR= *odds ratio*; PIR = razão de incidência proporcional; PMR= razão de mortalidade proporcional RR = risco relativo; SIR= razão padronizada de incidência; SMR= razão padronizada de mortalidade; SNC= sistema nervoso central;

---

## ARTIGO 3

### EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL A SOLVENTES ORGÂNICOS E TUMORES DE CÉREBRO

# EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL A SOLVENTES ORGÂNICOS E TUMORES DE CÉREBRO

## RESUMO

**OBJETIVO:** Analisar a associação entre tumores do cérebro e a exposição a solventes orgânicos. **MÉTODOS:** Realizado um estudo caso-controle não pareado de casos incidentes de tumores primários benignos e malignos do cérebro na Região Metropolitana de Salvador (RMS), Bahia. A exposição ocupacional e ambiental aos solventes foi avaliada por higienistas industriais a partir do histórico de atividades ocupacionais e das experiências de exposições ambientais. O modelo da regressão logística múltipla não condicional foi utilizado para estimar a associação, ajustando-se simultaneamente por variáveis confundidoras e para descrever modificações do efeito. **RESULTADOS:** Foram avaliados 80 casos e 63 controles, de ambos os sexos. A exposição ocupacional a solventes esteve associada aos tumores de cérebro em geral, OR 2,64 (IC 83% 1,12-6,18) e aos tumores astrocíticos, OR 6,60 (IC 83% 2,05-21,24), controlada pelas demais variáveis, mas, não se associou de forma significativa com os meningiomas. Outros possíveis fatores de riscos encontrados foram o uso de tintura de cabelo e o consumo de álcool. O consumo regular de frutas e a história de doença atópica apareceram como prováveis fatores de proteção para o conjunto dos tumores de cérebro e para os tumores astrocíticos. **CONCLUSÕES:** Os solventes apareceram fortemente associados aos tumores de cérebro, embora a medida não tenha sido precisa devido ao pequeno número de casos expostos. Para melhor esclarecimento da questão, justifica-se a realização de novos estudos desenhados especificamente para avaliar a associação destas substâncias com os tumores de cérebro. Levando-se em conta o princípio da precaução, recomenda-se mais cautela na utilização dos solventes orgânicos e sua substituição por produtos de menor potencial de risco, sempre que possível.

**DESCRITORES:** solventes orgânicos, tumores de cérebro, câncer de cérebro, exposição ocupacional, exposição ambiental

# OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ORGANIC SOLVENTS AND BRAIN TUMOR

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To assess the association between brain tumors and exposure to organic solvents. **METHODS:** It was performed a case-control study non-paired of incident cases of primary benign and malignant brain tumors in the Metropolitan Region of Salvador (RMS), Bahia State, Brazil. The environmental and occupational exposure to solvents was assessed by industrial hygienists from the history of occupational activities and experiences of environmental exposures. The model of unconditional multiple logistic regression was used to estimate the association, while adjusting it for confounding variables and to describe changes in effect. **RESULTS:** It was evaluated 80 cases and 63 controls, of both sexes. Occupational exposure to solvents was associated with all kinds of brain tumors, OR 2.64 (CI 83% 1,12-6,18) and for astrocytic tumors, OR 6.60 (CI 83% 2,05-21,24), controlled for other variables, but wasn't significant associated with meningiomas. Other possible risk factors were the use of hair dye and alcohol consumption. The regular consumption of fruit and history of atopic disease appeared as factors likely to protect all the brain tumors and for astrocytic tumors. **CONCLUSIONS:** The solvents appeared strongly associated with brain tumors, although the measure was not accurate due to the small number of cases exposed. It is recommended more caution in the use of organic solvents and it is suggested carrying out further studies specifically designed to assess the association of these substances with brain tumors.

**KEY WORDS:** organic solvents, brain tumors, brain cancer, occupational exposure, environmental exposure

## INTRODUÇÃO

Os tumores de cérebro são neoplasias raras, porém, em função de sua localização, em geral implicam desfechos desfavoráveis, mesmo quando são classificados como tumores benignos. A sobrevivência média estimada para todos os tumores de sistema nervoso central (SNC) é de 25% em cinco anos. Para tipos histológicos de curso mais benigno como os meningiomas, aproxima-se de 100,0% e para alguns tipos de tumores mais agressivos, como o glioblastoma multiforme o prognóstico é pior, apenas 3% a 5% dos pacientes sobrevivem por cinco ou mais anos.<sup>1,2,3,4</sup>

Pouco se sabe sobre a etiologia dos tumores de cérebro. Dentre os fatores ambientais já apontados, a exposição à radiação ionizante é o único fator consistentemente reportado, considerando os estudos que apontaram o risco aumentado de tumores de cérebro em indivíduos que receberam radioterapia após diagnóstico de outros cânceres na infância.<sup>1,2,5,6</sup> Outros possíveis fatores relacionados são algumas síndromes genéticas hereditárias, como a neurofibromatose tipos 1 e 2 e a síndrome de Li-Fraumeni, a agregação familiar e a imunossupressão, que está relacionada a um tipo de tumor de cérebro, o linfoma cerebral. Porém, estes fatores em conjunto conseguem explicar apenas uma pequena parte das ocorrências.<sup>1,7,8,9,10</sup>

Os solventes são utilizados para dissolver ou suspender materiais para facilitar a sua aplicação ou para a síntese de novos produtos. Grande parte dos solventes é produzida a partir do refino do petróleo e sua aplicação vai desde o uso como diluentes, agentes de limpeza, desengraxantes, até a síntese química de outros produtos. Os solventes orgânicos são em geral absorvidos pela pele, trato gastrointestinal, mas sua via principal de exposição é através da respiração. A maioria dos solventes atravessa a barreira hemato-encefálica, provocando algum grau de depressão do SNC.<sup>11,12</sup>

A exposição crônica a solventes orgânicos pode implicar diversas alterações decorrentes da sua neurotoxicidade, incluindo demência, perda de memória e dificuldade de concentração observadas tanto em exame clínico quanto em testes psicométricos.<sup>13,14,15</sup> O efeito carcinogênico já foi

demonstrado para o benzeno, que está associado ao desenvolvimento de leucemias e linfoma não-Hodgkin. Outros solventes são classificados como suspeitos de provocar câncer em humanos.<sup>11,16,17</sup>

Há mais de 20 anos, Thomas e Waxweiler (1986),<sup>18</sup> em estudo de revisão da literatura sobre fatores de riscos para os tumores de cérebro, já consideraram a exposição aos solventes orgânicos como um dos possíveis fatores ambientais implicados no seu desenvolvimento. Entretanto, poucos estudos debruçaram-se especificamente sobre esta temática. Dentre os estudos que continham estimativas da exposição aos solventes orgânicos alguns demonstraram associações positivas que chegaram a até oito vezes mais dentre os mais expostos,<sup>19,20,21</sup> porém esta associação não foi confirmada noutras avaliações.<sup>22,23</sup>

Levando-se em conta que os solventes têm comprovada neurotoxicidade aguda e crônica, são carcinógenos confirmados para outros tumores e a necessidade de contribuir para o reconhecimento de possíveis fatores ambientais implicados na etiologia dos tumores de cérebro, este estudo objetivou analisar a associação entre a ocorrência destes tumores e a exposição a solventes orgânicos.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo caso-controle de base populacional, não pareado, realizado na Região Metropolitana de Salvador (RMS) no Estado da Bahia, Brasil, que engloba 12 municípios.

Para o cálculo do tamanho da amostra os parâmetros foram baseados na revisão da literatura para a *OR* esperada e na prevalência da exposição entre os controles encontrada em uma investigação prévia,<sup>24</sup> na mesma região do estudo, resultando em uma amostra de 137 casos, calculado de acordo com o proposto por Schlesselman (1982).<sup>25</sup>

Foram considerados como tumores de cérebro todos os tumores primários benignos e malignos do encéfalo, meninges e nervos cranianos,

conforme classificação proposta por Preston-Martin e Mack (1996),<sup>1</sup> excluindo-se apenas os tumores de medula espinhal, meninges espinhais e de nervos periféricos. De acordo com a Classificação Internacional das Doenças da Organização Mundial da Saúde (CID – 10<sup>a</sup> revisão, CID 10), os códigos incluídos foram: C70, C71, C72.2 a C72.5, C72.9, D32.0, D32.9, D33.0 a D33.3, D33.7, D33.9, D42.0, D43.0 a D43.3.

Foram considerados como caso os indivíduos de 20 ou mais anos diagnosticados nos anos de 2006 e 2007 com tumores primários de cérebro residentes na RMS, confirmados através de exame histopatológico. Os casos foram identificados nos serviços de oncologia, neurocirurgia, radiologia e anatomia patológica. Os controles foram identificados nos serviços de diagnósticos por imagem sendo elegíveis os pacientes adultos, residentes na área geográfica do estudo e que realizaram ressonância nuclear magnética ou tomografia de crânio no mesmo período que os casos, porém com resultados não relacionados a tumores primários ou secundários do SNC.

Foi aplicado um questionário pré-codificado que continha informações sobre sexo, idade, escolaridade, antecedentes médicos, histórico familiar, hábitos de vida (alimentação, tabagismo, consumo de álcool), ocupações atual e pregressa, histórico de exposição ocupacional e ambiental a possíveis agentes de risco, como a exposição a solventes, a radiação eletromagnética e radiação ionizante, dentre outras.

Os entrevistadores foram treinados e não eram informados se o entrevistado era caso ou controle, com o objetivo de evitar vieses de informação. No entanto, os entrevistadores pontuavam que os participantes em geral relatavam a sua condição. Portanto, sempre se reforçou nos treinamentos e reciclagens que as entrevistas deveriam ser realizadas da mesma forma, independente do *status* do participante.

Foram realizadas reuniões com a equipe do estudo para avaliação do andamento da coleta, para ratificação da padronização dos procedimentos, esclarecimento de dúvidas, levantamento e resolução de eventuais dificuldades da coleta. Uma amostra dos casos e dos controles foi contatada pelo coordenador da pesquisa para checagem da consistência dos dados coletados.

Todos os questionários foram revisados para verificar erros de codificação, dados ausentes e inconsistências e quando necessário, foi contatado o entrevistado para correção da informação.

A exposição ambiental e ocupacional aos solventes orgânicos foi estimada por três higienistas industriais sem conhecer o *status* de caso ou de controle dos participantes. Avaliaram as informações de título da ocupação usual, história de vida de trabalho, ramos de atividade e experiências de exposição ambiental, como nas atividades de lazer, vizinhança da residência com estabelecimentos com presença ou utilização de solventes, uso de produtos que continham solventes, percepção sensorial da exposição a substâncias químicas em geral e em especial a solventes, exposição dérmica, práticas de trabalho, controles de engenharia, medidas de proteção individual, dentre outras questões.

A exposição ambiental foi considerada de forma dicotômica (exposto ou não exposto). Quanto à exposição ocupacional, foram estabelecidos parâmetros semi-quantitativos da intensidade provável: *nenhuma, pouca, moderada ou muita*. Utilizando-se estes parâmetros e considerando as características dos ambientes e processos de trabalho (como exemplos: ambiente fechado/aberto; pouco/bem ventilado, frequência da utilização do solvente) foi estimada a intensidade da exposição de cada indivíduo do estudo, estabelecendo-se escores. As divergências de classificação foram decididas por consenso. Metodologia semelhante de avaliação da exposição ocupacional já havia sido utilizada por outros autores.<sup>19,24,26,27</sup>

Foi elaborada uma máscara no *software Epi Info* versão 6.04b para a entrada dos dados, com checagem (comando *check*) na digitação para não permitir a entrada de códigos inexistentes.

Inicialmente foi feita a análise descritiva de todas as variáveis, verificando-se as medidas de tendência central, analisando-se a natureza das distribuições e as medidas de dispersão (desvio padrão e variância). A análise de um estudo de caso-controle envolve a comparação entre casos e controles no que se refere à frequência da exposição sob investigação. Esta comparação foi feita através da estimativa do risco relativo, calculada pela *odds ratio (OR)*.<sup>28</sup>

Foram calculados os intervalos de confiança a 95% (IC 95%) e a significância estatística definida pela não inclusão do valor nulo ( $OR= 1$ ) no intervalo.

A análise estratificada foi utilizada como etapa inicial da avaliação das possíveis variáveis confundidoras e modificadoras de efeito da associação principal. Estimou-se a medida da associação para cada estrato da variável, verificando-se a heterogeneidade entre os estratos pela não inclusão da  $OR$  de um estrato no intervalo de confiança da  $OR$  do outro estrato, e vice-versa.<sup>29,30</sup>

Na análise foi avaliada a associação da exposição aos solventes com o conjunto de tumores cerebrais, com os tumores astrocíticos e com os meningiomas. O grupo total de controles foi utilizado nas três comparações.

A análise multivariada foi realizada utilizando-se o aplicativo *SPSS for Windows* versão 15.0. Foi utilizada a técnica de regressão logística seguindo-se os procedimentos recomendados por Hosmer e Lemeshow (2000)<sup>31</sup> que consistiu nas seguintes etapas: avaliação da natureza da variável dependente; verificação da linearidade da relação entre a variável idade e o logito para avaliação da pertinência do seu uso como variável contínua; pré-seleção das variáveis independentes para inclusão no modelo completo usando um  $\alpha= 25\%$ ; análise da regressão logística múltipla contendo as variáveis pré-selecionadas na etapa anterior, usando o método de trás para frente com etapas inteligentes e  $\alpha = 17\%$ ; pré-seleção dos termos de interação de primeira ordem envolvendo a variável independente principal (exposição ocupacional a solventes) e cada uma das variáveis independentes mantidas e o segundo bloco contendo um termo de interação de cada vez, usando-se um  $\alpha = 25\%$ ; análise da regressão logística múltipla num único bloco contendo as variáveis mantidas e os termos de interação selecionados,  $\alpha= 17\%$ ; diagnóstico da regressão e análise de resíduos através do teste de qualidade do ajuste,<sup>31</sup> cálculo de indicadores de influência e de resíduos.

O desenvolvimento da pesquisa foi pautado nos princípios éticos e em conformidade com as resoluções do Conselho Nacional de Saúde, particularmente as de número 196/1996 e 340/2004. Todos os procedimentos de coleta e de processamento e análise dos dados foram iguais para os grupos de casos e controles. Foi aplicado um termo de consentimento livre e

esclarecido com explicações pormenorizadas sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que pudesse acarretar, com o objetivo de obter a anuência do sujeito, livre de vícios. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia e pelos CEP ou comitês científicos dos hospitais onde foi realizada a identificação dos casos e controles.

O projeto foi executado com recursos financeiros do CNPq através do Edital Universal 02/2006 e obteve o apoio do Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador (Cesat) da Secretaria de Estado da Saúde na reprodução de questionários e outros impressos e para o deslocamento de entrevistadores.

## RESULTADOS

Identificaram-se 202 indivíduos que foram classificados como possíveis casos, dos quais, 164 tiveram diagnóstico anátomo-patológico que preenchiam o critério de inclusão. Desses com diagnósticos compatíveis, 47 foram excluídos pelos seguintes motivos: 18 por não localização, 12 por recusa, 12 por não residirem na Região do estudo e cinco por serem recidivas de anos anteriores ao período do estudo, restando 117 indivíduos. Destes, 37 indivíduos não foram entrevistados, pois não foi possível viabilizar uma data para entrevista, mesmo após sucessivos contatos.

Foram avaliados 143 indivíduos, sendo 80 casos e 63 controles. A distribuição por sexo, média de idade, escolaridade, cor da pele, proporção de respondente substituto e de atividade profissional na época da suspeita diagnóstica ou da realização do exame de imagem, encontra-se na Tabela 1. Observou-se diferença significativa apenas na proporção de falecidos e na proporção de entrevistas realizadas com respondente substituto, que foram maiores para os casos.

A distribuição por sexo dos 84 indivíduos com diagnóstico de tumores de cérebro que não entraram para o estudo foi de 63,1% de mulheres e 36,9% de

homens. A distribuição por diagnósticos histológicos foi de 41,7% de tumores astrocíticos e 58,3% de tumores não astrocíticos. Comparando-se com os casos estudados, verificou-se que as diferenças destas proporções não foram estatisticamente significantes (valor-p = 0,46 e 0,57, respectivamente).

Os entrevistadores avaliaram a aplicação dos questionários considerando como “ótimo” o nível de cooperação dos entrevistados em 93,4% das entrevistas, semelhante para casos e controles. O nível de dificuldade de compreensão das entrevistas foi considerado como “nenhuma dificuldade” para 69,8% dos controles e para 60,6% dos casos.

A duração média da entrevista foi de 63,6 minutos (desvio padrão, DP=25,9), semelhante para casos e controles. As entrevistas foram realizadas principalmente nas residências dos participantes ou de seus familiares em 87,5% dos casos e 81,0% dos controles.

O Quadro 1 mostra a distribuição dos casos conforme o diagnóstico histopatológico dos tumores. Observou-se que entre os homens a distribuição foi idêntica para tumores astrocíticos e não astrocíticos. Já entre as mulheres predominaram os tumores não astrocíticos (71,7%). Destes, meningioma foi o principal tipo histológico, representando 84,8%.

Observaram-se associações negativas entre exposição ocupacional aos solventes, estimada em *nenhuma, pouca, moderada e muita* e tumores de cérebro com intervalos de confiança muito amplos, devido ao pequeno número de indivíduos em cada estrato. Optou-se por avaliar esta variável de forma dicotômica, juntando-se os não-expostos com os pouco expostos e os moderadamente expostos com os muito expostos.

A Tabela 2 mostra as OR brutas da associação da exposição ocupacional aos solventes orgânicos e os tumores de cérebro. Considerando o total de tumores a OR foi de 1,28 (IC 95% 0,46-3,50). Ao se analisar por subtipos histológicos, observou-se que esta associação eleva-se ao se considerar somente os astrocíticos, OR=2,00 (IC 95% 0,60-6,57) e desaparece para os meningiomas, OR=1,00 (IC 95% 0,27-3,68). A Tabela 3 mostra a análise estratificada da associação principal ajustada por uma covariável de

cada vez. Em geral não houve variação importante da OR bruta em relação à OR ajustada e os intervalos de confiança foram sobrepostos.

Na pré-seleção das variáveis independentes com  $\alpha = 25\%$  para análise na regressão logística, outras variáveis foram identificadas como possíveis confundidoras e incluídas nos modelos. Nas tabelas 4 a 6 demonstram-se os modelos finais e as variáveis incluídas, considerando-se um  $\alpha = 17\%$ , para a análise pelo conjunto de tumores de cérebro, pelos tumores astrocíticos e pelos meningiomas. A exposição ambiental aos solventes não foi pré-selecionada em nenhum das três avaliações.

A análise de resíduos dos modelos mostrou que alguns indivíduos tiveram valores mal ajustados ao modelo, porém estes não foram retirados da análise considerando-se que os resultados da medida de ajuste global utilizada - teste de qualidade do ajuste de Hosmer e Lemeshow<sup>31</sup> - foram satisfatórios.

A OR da associação entre a exposição ocupacional aos solventes orgânicos e os tumores de cérebro ajustada pelos demais fatores foi de 2,64 (IC83% 1,12-6,18), baseada em 11 casos expostos. Outros possíveis fatores de risco para estas patologias foram o uso de tintura de cabelo e o consumo de bebida alcoólica. Apareceram como possíveis fatores de proteção ser portador de atopia (considerou-se como atópico o portador de asma brônquica e/ou rinite alérgica) e o consumo regular de frutas (Tabela 4).

Na Tabela 5 apresenta-se o modelo final para a exposição ocupacional aos solventes e o desenvolvimento de tumores astrocíticos. A OR elevou-se para 6,60 (IC 83% 2,05-21,24), baseada em sete casos expostos. O consumo regular de frutas aparece como possível fator de proteção e o uso de tintura de cabelo e o consumo de álcool, como possíveis fatores de risco.

Com relação aos meningiomas, no modelo saturado (com todas as variáveis pré-selecionadas) a OR da exposição ocupacional aos solventes orgânicos, ajustada pelas demais variáveis foi de 2,02 (IC83% 0,42-9,59) - dado não apresentado. No entanto, a exposição ocupacional aos solventes orgânicos não permaneceu no modelo final (Tabela 6). Observou-se que o consumo de bebida alcoólica a maior associação encontrada, OR de 5,28 (IC83% 2,30-12,14). Encontrou-se também forte associação dos meningiomas

dentre as pessoas que referiram a sua cor da pele como branca e parda em relação aos indivíduos que referiram a cor preta, OR 4,24 (IC 83% 1,68-10,69). Como possíveis fatores de proteção apareceram duas variáveis: sexo masculino e escolaridade menor que o segundo grau.

Devido ao pequeno número de participantes no estudo a pré-seleção dos termos de interação na regressão logística foi prejudicada, pois os resultados dos erros-padrão foram muito elevados, impedindo adequada avaliação da pertinência ou não da inclusão dos termos-produto no modelo final. Portanto, não foi possível avaliar se houve interação.

## DISCUSSÃO

Poucos cânceres têm a etiologia tão escassamente conhecida como os tumores de cérebro. Dentre as dificuldades para o avanço do conhecimento de sua etiologia está o fato de que esses tumores ocorrem numa incomum diversidade de tipos histológicos, e não se sabe em quanto compartilham os seus fatores etiológicos.<sup>8</sup>

Diversos fatores de riscos para os tumores de cérebro têm sido estudados, com achados discordantes. Porém, segundo Savitz e Trichopoulos<sup>8</sup> possivelmente os mais promissores fatores exógenos que merecem melhor investigação são a ingesta de nitrosaminas, exposição ocupacional aos solventes orgânicos e aos campos eletromagnéticos.

Na presente avaliação encontrou-se associação da exposição aos solventes orgânicos para o conjunto dos tumores de cérebro, mesmo controlando-se pelas demais variáveis, sendo maior quando avaliado os tumores astrocíticos separadamente. Não houve associação da exposição aos solventes com os meningiomas.

Na revisão da literatura encontrou-se apenas um único artigo que foi desenhado especificamente para avaliar a associação dos tumores de cérebro e a exposição a solventes orgânicos.<sup>19</sup> Este estudo encontrou uma ocorrência

oito vezes maior de tumores de cérebro entre os indivíduos mais expostos ao cloreto de metileno, controlando-se pelas demais exposições.

Outros estudos de avaliação de fatores de riscos em geral para os tumores de cérebro estimaram a exposição aos solventes através do histórico ocupacional e encontraram associações aumentadas de 10% a até mais de sete vezes.<sup>20,21,32</sup>

Os estudos nos quais a exposição aos solventes foi apenas presumida a partir do título da ocupação ou do ramo de atividade, apresentam resultados discordantes. Waxweiler *et al.*(1983)<sup>33</sup> encontraram número aumentado de mortes por tumores de cérebro entre trabalhadores de uma planta petroquímica, inclusive com gradiente com o aumento do tempo de emprego. No entanto, Wong e Raabe (2000)<sup>34</sup> conduziram uma meta-análise de coortes históricas de mortalidade na indústria do petróleo e não encontraram aumento do número de óbitos por tumores de cérebro.

Os estudos que avaliaram tumores de cérebro e ocupações demonstraram diversas associações positivas tanto em ocupações nas quais se presume exposição a carcinógenos ambientais, a exemplo de operadores de veículos, mecânicos de manutenção e pintores, quanto em ocupações para as quais a exposição a agentes químicos ou físicos de risco não é relevante, a exemplo de clérigos e professores de escolas primárias.<sup>35,36,37,38</sup> Certamente pelo grande número de associações testadas, alguns dos achados podem ter ocorrido apenas por chance.

Conforme abordado na introdução deste artigo, já foi comprovada a ação neurotóxica aguda e crônica dos solventes orgânicos e a ação carcinogênica do benzeno nos humanos. Nos estudos experimentais com os solventes orgânicos já se comprovou a ocorrência de tumores de outros sítios,<sup>39,40</sup> mas ainda não se demonstrou a ocorrência de tumores de SNC. Ressalta-se, porém, que nos estudos com animais, algumas outras substâncias estão associadas ao desenvolvimento de tumores de cérebro, como as nitrosouréias e os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (demonstrado em experimentos com implantação da substância no tecido nervoso) e a acrilonitrila.<sup>6,41,42</sup>

Os solventes orgânicos em geral não demonstram genotoxicidade nem mutagenicidade nos testes em bactérias, porém, já se demonstrou que o benzeno é genotóxico para células sanguíneas humanas.<sup>39,43</sup> A maioria dos solventes apresenta toxicidade para alguns órgãos-alvo, que pode estar relacionada à indução de proliferação celular. Portanto, considera-se que a citotoxicidade pode ser um possível mecanismo de carcinogenicidade dos solventes.<sup>11</sup>

A ausência de confirmação experimental da neurocarcinogênese dos solventes orgânicos não deve ser vista como evidência da não existência da associação, pois, os modelos animais nem sempre têm correspondência com o que ocorre com os humanos e muitos tumores podem ser pequenos e serem perdidos nos estudos de até dois anos em ratos. Ademais, a exposição ocupacional e ambiental ocorre em geral a uma mistura de solventes enquanto que nos estudos experimentais avalia-se a exposição a agentes isoladamente.<sup>6,11,44</sup>

Avalia-se que os fatores causais para os diferentes tipos histológicos dos tumores de cérebro devem ser distintos, considerando os diferentes padrões de ocorrência por faixa etária e sexo.<sup>1,3,6,45</sup> Porém, em geral, nos estudos sobre fatores de riscos não se distinguem os tipos histológicos<sup>46,47,48</sup> ou então são estudados somente os tumores astrocíticos.<sup>19,20,49</sup> Portanto, ainda subsiste uma lacuna de conhecimento da etiologia dos tumores de cérebro em geral e principalmente, para os meningiomas, que têm sido menos estudados.

Segundo os dados do Consórcio para Epidemiologia do Tumor de Cérebro,<sup>4</sup> nos Estados Unidos a taxa de mortalidade é de 5,6 por 100 mil para homens e 3,7 para as mulheres, ressaltando que a diferença das taxas entre de sexos é consistente ao longo do tempo e nas distintas áreas geográficas e que existe preponderância de gliomas entre os homens e meningiomas entre as mulheres.

Usualmente nos estudos que avaliam a mortalidade pelos tumores de cérebro, observa-se predominância dos homens em relação às mulheres. Isto certamente ocorre em função de que os tumores astrocíticos (nos quais se incluem os glioblastomas multiformes) são mais agressivos, portanto, mais

registrados como causa de mortes e ocorrem mais entre os homens. Já os meningiomas em geral têm curso mais benigno e ocorrem mais entre as mulheres.<sup>1,3,4</sup>

Na presente investigação o sexo não entrou como variável importante de explicação para os tumores em geral e nem para os tumores astrocíticos, porém demonstrou-se que ser do sexo masculino foi fator de proteção para os meningiomas.

No presente estudo o hábito de beber esteve associado aos tumores de cérebro em geral, aos astrocíticos e aos meningiomas, sendo maior para este último. Contudo, duas investigações prévias que revisaram os artigos que estudaram o hábito de beber e os tumores de cérebro, concluíram que não existe associação consistente.<sup>1,7</sup>

De acordo com a literatura revisada<sup>1,3,7</sup> os tumores astrocíticos são duas vezes mais comuns em brancos do que em negros, enquanto que os meningiomas não variam muito, diferente do que foi encontrado na presente investigação. Questionam-se nesses artigos se as diferenças são devidas a questões étnicas ou se por acesso diferencial ao diagnóstico ou por inconsistências nos registros.

Na presente investigação, cerca de um terço dos casos e dos controles referiu que a cor da sua pele era branca, mas sabe-se que na região do estudo a miscigenação racial é muito grande e provavelmente a auto referência da cor da pele tem pouca validade na identificação de diferentes padrões étnicos e raciais, sendo um pobre preditor da ancestralidade genômica.<sup>50</sup>

O uso de tinturas de cabelo esteve associado de forma significativa aos tumores de cérebro e aos tumores astrocíticos e foi encontrada associação menor e não significativa com os meningiomas. Embora Bluhm *et al.* (2006)<sup>51</sup> não tenham encontrado um consistente padrão de elevação das OR para gliomas e meningiomas associado a tinturas de cabelo, duas recentes revisões apontaram as tinturas de cabelo como suspeitas de estarem associadas aos tumores de cérebro<sup>10</sup> e aos gliomas.<sup>9</sup>

A atopia apareceu como possível fator de proteção para os tumores de cérebro e foi associada positivamente aos meningiomas. Em recente meta-

análise sobre o tema<sup>52</sup> concluiu-se que a história de atopia está inversamente relacionada ao risco de gliomas, sem associação significativa com os meningiomas. Conclusão semelhante foi encontrada em duas revisões.<sup>7,9</sup>

O consumo regular de frutas foi significativo fator de proteção para os tumores de cérebro e para os tumores astrocíticos. Um estudo de revisão dos fatores da dieta associado a estes tumores também apontou o consumo de frutas como fator de proteção, mas ressaltou que os achados não são consistentes.<sup>53</sup>

Certamente a principal limitação deste estudo foi o pequeno número de participantes que implicou o encontro de algumas medidas de associação imprecisas, baseadas em poucos casos. No entanto, esta é uma dificuldade compartilhada com outros estudos sobre o tema, e para exemplificar ressaltase que foram encontrados na revisão de literatura sobre fatores de riscos para os tumores de cérebro, três outros estudos tipo caso-controle com menos de 35 casos avaliados cada.<sup>54,55,56</sup>

Um importante viés pode ter sido introduzido devido ao fato de estar estudando uma doença grave com a observação de uma maior proporção de falecidos e conseqüentemente de respondentes substitutos dentre os casos. Certamente houve perda da qualidade da informação da exposição ocupacional quando não foi o próprio participante que respondeu à entrevista, reduzindo a chance de se identificar situações de exposição no histórico ocupacional. Porém, como a proporção de respondentes substitutos foi maior entre os casos, se houve este erro, ocorreu no sentido da hipótese nula. Ademais os valores apresentados foram ajustados por esta variável, portanto acredita-se que tenha sido minimizado este viés de informação.

A intenção era entrevistar os casos logo após a suspeita diagnóstica, para evitar o viés de rememoração e também as dificuldades em responder devido aos prejuízos ao estado de saúde provocado pela doença. Porém uma série de fatores operacionais na identificação dos casos e localização de suas residências inviabilizou esta estratégia. A não participação no estudo de cerca da metade dos possíveis casos encontrados também pode ter introduzido um viés, mas acredita-se que foi não diferencial.

Por outro lado, o presente estudo possui alguns aspectos positivos que podem ser ressaltados: foi feita uma ampla busca de todos os possíveis casos diagnosticados no período do estudo; todos os casos incluídos na avaliação tiveram confirmação diagnóstica através de exame histopatológico; a análise dos fatores de riscos foi realizada considerando o conjunto de tumores e os subtipos histológicos; o estudo contou com uma hipótese de investigação e detalhou a estimativa do fator de exposição principal que estava sendo investigado; o questionário contemplou as informações relativas à exposição ocupacional – ocupação usual, história de vida de trabalho, ramo de atividade, exposição a agentes de risco, dentre outras informações - e ambiental aos solventes e também abordou os possíveis demais fatores de riscos ambientais, individuais e de estilo de vida, em consonância com as investigações prévias sobre o tema; os entrevistadores foram treinados e participaram de momentos de reciclagem; todos os questionários foram revisados; e por fim, ressalta-se a avaliação da exposição aos solventes por higienistas industriais, cegados para a condição de caso ou de controle dos participantes.

A título de conclusão, argumenta-se que os achados deste estudo aumentam a suspeita de que os solventes orgânicos podem estar associados ao desenvolvimento dos tumores de cérebro, principalmente os do tipo astrocítico. Esta conclusão é reforçada pelo conhecimento de que o benzeno é um carcinógeno confirmado para cânceres de outros sítios e que existe uma comprovada ação neurotóxica crônica dos solventes orgânicos. O fato de que os estudos prévios que detalharam mais adequadamente a exposição aos solventes também encontraram associações positivas e estatisticamente significantes, robustece esta suspeição.

Recente revisão das evidências das causas ocupacionais e ambientais dos cânceres<sup>10</sup> apontou o benzeno, cloreto de metileno, tolueno e xileno como agentes suspeitos de causarem tumor de cérebro, considerando a evidência de relação causal, mesmo ainda existindo estudos com achados discordantes. Os autores consideraram que os achados positivos de estudos mais bem desenhados e melhor conduzidos devem resultar em ação de maior precaução e em investigação científica adicional, proposta que é concordante com a opinião da equipe que conduziu a presente investigação.

## REFERÊNCIAS

1. Preston-Martin S, Mack WJ. Neoplasm of the nervous system. In: Schottenfeld, D, Fraumeni JF eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2<sup>nd</sup> Edition, Oxford University Press, New York, p. 1231-1281, 1996.
2. Baldwin RT, Preston-Martin S: Epidemiology of brain tumors in childhood – a review. *Toxicol Applied Pharm* 199:118-31, 2004.
3. Ohgaki H, Kleihues P: Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol* 109:93-108, 2005.
4. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D et al.: Brain tumor epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer* 113 (7 Suppl):1953-68, 2008.
5. Thomas TL, Fontham ET, Norman SA, Stemhagen A, Hoover RN: Occupational risk factors for brain tumors. A case-referent death-certificate analysis. *Scand J Work Environ Health* 12:121-7, 1986.
6. Berleuer MP, Cordier S: The role of chemical, physical, or viral exposures and health factors in neurocarcinogenesis: implications for epidemiologic studies of brain tumors. *Cancer Causes Control* 6:240-56, 1995.
7. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS: Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro-Oncology* 4:278-99, 2002.
8. Savitz D, Trichopoulos D: Brain cancer. In: *Textbook of cancer epidemiology*, Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D (eds.) Oxford University Press, New York, 2002, p. 486-503.
9. Connely JM, Malkin MG: Environmental risk factors for brain tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 7:208-14, 2007.
10. Clapp RW, Jacobs MM, Loechler EL: Environmental and occupational causes of cancer: new evidence 2005-2007. *Rev Environ Health* 23:1-37, 2008.
11. Lynge E, Anttila A, Hemminki K: Organic solvents and cancer. *Cancer Causes Control* 8:406-19, 1997.
12. Bruckner JV, Warren A: Toxic effects of solvents and vapors. In: Klaassen CD, Watkins JB eds. *Essentials of toxicology*. McGraw-Hill New York, 361-71, 2003.
13. King MD, Day RE, Oliver JS, Lush M, Watson JM: Solvent encephalopathy. *Br Med J* 283:663-4, 1981.
14. Edling C, Ekberg K, Ahlberg Jr.G, Alexandersson R, Barregård L, Ekenvall L, Nilsson L, Svensson BG: Long term follow up of workers exposed to solvents. *Br J Ind Med*, 47: 75-82, 1990.

15. White RF, Proctor SP: Solvents and neurotoxicity. *Lancet* 349:1239-43, 1997.
16. Chen R, Seaton A: A meta-analysis of mortality among workers exposed to organic solvents. *Occupational Medicine*, 46:337-344. 1996.
17. IARC Monografias de avaliação de riscos de carcinogênicos para humanos. Disponível em <http://monographs.iarc.fr>
18. Thomas TL, Waxweiler RJ: Brain tumors and occupational risk factors. *Scand J Work Environ Health* 12:1-15, 1986.
19. Heineman EF, Cocco P, Gomez MR, Dosemeci M, Stewart PA, Hayes RB, Zahm SH, Thomas TL, Blair A: Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons and risk of astrocytic brains cancer. *Am J Ind Med* 26:155-169, 1994.
20. Rodvall Y, Ahlbom A, Spännare B, Nise G: Glioma and occupational exposure in Sweden, a case-control study. *Occup Environ Med*, 53:526-37, 1996.
21. Pan SY, Ugnat AM, Mao Y: Occupational risk factors for brain cancer. *J Occup Environ Med* 47:704-17, 2005.
22. Carpenter AV, Flanders D, Frome EL, Tankersley WG, Fry SA: Chemical exposures and central nervous system cancers: a case-control study among workers at two nuclear facilities. *Am J Ind Med* 13:351-62, 1988.
23. Spirtas R, Stewart PA, Lee JS, Marano DE, Forbes CD, Grauman DJ, Pettigrew HM, Blair A, Hoover RN, Cohen JL. Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility. I Epidemiological results. *Br J Ind Med* 48:515-30, 1991.
24. Rêgo MAV, Sousa CSC, Kato M, Carvalho AB, Loomis, D, Carvalho, FM. Non-Hodgkin's lymphomas and organic solvents. *J Occup Environ Med* 44:874-81, 2002.
25. Schlesselman JJ: *Case-Control Studies - Design, Conduct, Analysis*. Oxford University Press. 1982.
26. Benke G, Sim M, Forbes A, Salzberg M. Retrospective assessment of occupational exposure to chemicals in community-based studies: validity and repeatability of industrial hygiene panel ratings. *Int J Epidemiol* 26:635-42, 1997.
27. Stewart PA, Stewart WF, Siemiatycki J, Heineman EF, Dosemeci M: Questionnaires for collecting detailed occupational information for community-based case control studies. *Am Ind Hyg Assoc J* 59:39-44, 1998.
28. Rothman KJ, Greenland S: Case-control studies. In: Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*, 2<sup>nd</sup> Edition, LW & W New York, p.93-114, 1998a.

29. Greenland S, Rothman KJ: Introduction to stratified analysis. In: Rothman, KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*, 2<sup>nd</sup> Edition, LW & W Ed. p.253-279, 1998
30. Kleinbaum DG, Klein M. *Logistic regression. A self-learning text*. 2<sup>nd</sup> Edition, New York, Springer, 2002.
31. Hosmer D, Lemeshow S: Model-building strategies and methods for logistic regression. In: Hosmer D, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression* 2<sup>nd</sup> Edition John Wiley and Sons, New York, p.91-141, 2000.
32. Monteiro GTR: *Fatores ambientais associados às neoplasias intracranianas: estudo caso-controle na região metropolitana do Rio de Janeiro*. Rio de Janeiro. Tese de Doutorado apresentada à ENSP. 248 p., 2004.
33. Waxweiler RJ, Alexander V, Leffingwell SS, Haring M, William J: Mortality from brain tumor and other causes in a cohort of petrochemical workers. *J Natl Cancer Inst* 70:75-81, 1983.
34. Wong O, Raabe GK: A critical review of cancer epidemiology in the petroleum industry, with a meta-analysis of a combined database of more than 350,000 workers. *Regul Toxicol Pharmacol*, 32:78-98, 2000.
35. Brownson RC, Reif JS, Chang JC, Davis JR: An analysis of occupational risks for brain cancer. *Am J Public Health* 80:169-72, 1990.
36. Demers PA, Vaughan TL, Schommer RR: Occupation, socioeconomic status and brain tumor mortality: a death certificate-based case-control study. *J Occup Med* 33:1001-06, 1991.
37. Kaplan S, Etlin S, Novikov I, Modan B: Occupational risks for the development of brain tumors. *Am J Ind Med* 31:15-20, 1997.
38. Carozza SE, Wrensch M, Miike R, Newman B, Olshan AF, Savitz DA, Yost M, Lee M: Occupation and adult gliomas. *Am J Epidemiol* 152:838-46, 2000.
39. Maltoni C, Ciliberti A, Cotti G, Conti B, Belpoggi F: Benzene, an experimental multipotential carcinogen: results of the long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. *Environ Health Perspect* 82:109-24, 1989.
40. National Toxicology Program NTP. 11<sup>th</sup> Report on Carcinogens. Disponível em <<http://ntp.niehs.nih.gov>>.
41. Zeller WJ, Ivankovic S, Habs M, Schmähl D: Experimental chemical production of brain tumors. *Ann N York Acad Sci* 381:250-63, 1982.
42. Swenberg JA: Current approaches to the experimental investigation of chemicals in relation to cancer of the brain. *Ann N York Acad Sci* 381:43-9, 1982.
43. National Toxicology Program NTP. *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 466:1-231, 1999.

44. Huff J: Chemical and cancer in humans: first evidence in experimental animals. *Environ Health Perspect* 100:201-10, 1993.
45. Preston-Martin S. Descriptive epidemiology of primary tumors of the brain, cranial nerves and cranial meninges in Los Angeles County. *Neuroepidemiology* 8:283-95, 1989.
46. Thomas TL, Stewart PA, Stemhagen A, Correa P, Norman SA, Bleecker ML, Hoover RN: Risk of astrocytic brain tumors associated with occupational chemical exposures. A case-referent study. *Scand J Work Environ Health* 13:417-23, 1987.
47. Heineman EF, Gao YT, Dosemeci M, McLaughlin JK: Occupational risk factors for brain tumors among women in Shanghai, China. *J Occup Environ Med* 37:288-93, 1995.
48. Cocco P, Dosemeci M, Heineman EF: Occupational risk factors for cancer of the central nervous system: a case-control study on death certificates from 24 U.S. states. *Am J Ind Med* 33:247-55, 1998.
49. Karipidis KK, Benke G, Sim MR, Kauppinen T, Giles G: Occupational exposure to ionizing and non-ionizing radiation and risk of glioma. *Occupational Medicine* 57:518-24, 2007.
50. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SDJ: Color and genomic ancestry in Brazilians. *PNAS* 100(1): 177-82, 2003.
51. Bluhm EC, Zahm SH, Fine HA, Black PM, Loeffler JS, Shapiro WR, Selker RG, Inskip PD: Personal hair dye use and risks of glioma, meningioma, and acoustic neuroma among adults. *Am J Epidemiol* 165:63-71, 2007.
52. Linos E, Raine T, Alonso A, Michaud D: Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 99:1544-50, 2007.
53. Pereira RA, Koifman S: Associação entre fatores da dieta e tumores de cérebro em adultos: uma revisão da literatura. *Cad Saude Publica* 17:1313-34, 2001.
54. Austin SG, Schnatter R: A case-control study of chemical exposures and brain tumors in petrochemical workers. *J Occup Med* 25: 313-20, 1983.
55. Thomas LT, Waxweiler RJ, Crandall MS, White DW, Moure-Eraso R, Fraumeni JF: Cancer mortality patterns by work category in three Texas oil refineries. *Am J Ind Med* 6:3-16, 1984.
56. Delzell E, Beall C, Rodu B, Lees PSJ, Breysse PN, Cole P: Case-series investigation of intracranial neoplasms at a petrochemical research facility. *Am J Ind Med* 36:450-58, 1999.

**Tabela 1 – Casos de tumor de cérebro e controles de acordo com variáveis sócio-demográficas. Salvador, Bahia, 2006-2007.**

Covariáveis	Casos		Controles		
	n = 80		n = 63		
	N	%	N	%	
STATUS VITAL					p<0,001
Vivo	53	66,2	58	92,1	
Falecido	27	33,8	5	7,9	
SEXO					p=0,54
Feminino	46	57,5	33	52,4	
Masculino	34	42,5	30	47,6	
IDADE					p=0,46
Média de idade e DP <sup>‡</sup>	54,0 ± 16,3		51,9 ± 17,4		
ESCOLARIDADE					p=0,14
Menor que 2º grau	43	55,1	26	42,6	
2º grau complete	35	44,9	35	57,4	
Ignorado	2		2		
COR DA PELE					p=0,10
Branca	27	35,1	19	30,6	
Preta	15	19,5	18	29,1	
Parda	35	45,4	21	33,9	
Amarela	---		3	4,8	
Indígena	---		1	1,6	
Ignorado	3		1		
RESPONDENTE-SUBSTITUTO					p<0,01
Sim	39	48,8	17	27,0	
Não	41	51,2	46	73,0	
TRABALHO REMUNERADO <sup>¥</sup>					p=0,39
Sim	30	38,9	29	46,0	
Não	47	61,1	34	54,0	

<sup>‡</sup>DP=desvio padrão    <sup>¥</sup> Exercia trabalho remunerado na época da realização do exame de imagem

**Quadro 1 - Distribuição dos casos de tumores de cérebro de acordo com os diagnósticos histopatológicos. Salvador, Bahia, 2006-2007.**

TIPOS HISTOLÓGICOS	Homens		Mulheres		Total	
	n = 34		n = 46		n = 80	
	N	%	N	%	N	%
<b>ASTROCÍTICOS</b>	<b>17</b>	<b>50,0</b>	<b>13</b>	<b>28,3</b>	<b>30</b>	<b>37,5</b>
Astrocitoma	9	26,5	6	13,1	15	18,8
Glioblastoma	5	14,7	6	13,1	11	13,7
Glioblastoma multiforme	2	5,9	1	2,1	3	3,8
Xantoastrocitoma	1	2,9	---		1	1,2
<b>NÃO ASTROCÍTICOS</b>	<b>17</b>	<b>50,0</b>	<b>33</b>	<b>71,7</b>	<b>50</b>	<b>62,5</b>
Meningeoma	8	23,5	28	61,0	36	45,1
Oligodendroglioma	4	11,8	---		4	5,0
Schwanoma*	4	11,8	3	6,5	7	8,8
Pineocitoma	---		1	2,1	1	1,2
Germinoma	1	2,9	---		1	1,2
Ependimoma	---		1	2,1	1	1,2

\* Também conhecido como neurinoma do nervo acústico ou neurinoma do 8º par.

**Tabela 2 – Tumores de cérebro e exposição ocupacional a solventes orgânicos. Odds ratios brutas (OR) e intervalos de confiança (IC 95%) segundo o tipo histológico. Salvador, Bahia, 2006-2007.**

Exposição a solventes	Tumores de cérebro*		Tumores astrocíticos**		Meningeomas**	
	N=143		N=93		N=99	
	Casos	Controles	Casos	Controles	Casos	Controles
Muito Exposto	11	7	6	7	4	7
Não exposto/pouco exposto	69	56	24	56	32	56
Total	80	63	30	63	36	63
OR e IC95%	1,28 (0,46-3,50)		2,00 (0,60-6,57)		1,00 (0,27-3,68)	

\*Inclui o total de tumores astrocíticos e não astrocíticos. \*\*Os casos de tumores astrocíticos e de meningeomas foram comparados com o grupo total de controles. Na análise por tipos histológicos não foram incluídos os 14 casos de tumores de cérebro que não eram tumores astrocíticos e nem meningeomas.

**Tabela 3 – Tumor de cérebro e exposição ocupacional a solventes orgânicos. Odds Ratios (OR) e intervalos de confiança (IC 95%) segundo covariáveis selecionadas. Salvador, Bahia, 2006-2007.**

Associação <b>BRUTA</b> (n = 143)	<b>OR</b>		<b>IC 95%</b>
	<b>N</b>	<b>OR</b>	
		(OR Bruta = 1,28)	0,42-3,97
<b>SEXO</b>			
Masculino	64	1,80	0,45-7,39
Feminino	79	0,70	0,07-7,62
<b>OR ajustada</b>		1,40	0,50-3,95
<b>IDADE</b>			
≤ 56 anos	71	0,65	0,14-3,00
56 anos ou mais	72	3,00	0,48-23,76
<b>OR ajustada</b>		1,25	0,46-3,39
<b>ESCOLARIDADE</b>			
Menor que 2º grau	69	0,72	0,14-3,71
2º grau ou mais	70	3,41	0,55-27,13
<b>OR ajustada</b>		1,46	0,52-4,13
<b>ATOPIA</b>			
Sim	45	2,59	0,34-23,85
Não	98	0,92	0,23-3,98
<b>OR ajustada</b>		1,29	0,47-3,51
<b>HISTÓRIA FAMILIAR DE TUMOR DE CÉREBRO</b>			
Presente	09	**	
Ausente	128	1,00	0,31-3,28
<b>OR ajustada</b>		1,10	0,39-3,09
<b>EXPOSIÇÃO AMBIENTAL A SOLVENTES</b>			
Sim	108	1,26	0,40-4,04
Não	35	**	
<b>OR ajustada</b>		1,26	0,45-3,54
<b>MORADIA VIZINHA TORRE DE TV/RÁDIO</b>			
Sim	22	**	
Não	117	0,60	0,15-2,32
<b>OR ajustada</b>		0,92	0,31-2,72
<b>MORADIA VIZINHA LINHA DE TRANSMISSÃO DE ENERGIA</b>			
Sim	22	0,00	0,00-23,05
Não	116	1,01	0,29-3,63
<b>OR ajustada</b>		0,88	0,30-2,60

\*\* OR não estimada

**Tabela 3 – cont.**

Associação (n = 143)	Razão de Prevalência		IC 95%
	N	OR	
<b>CONSUMO FREQUENTE DE EMBUTIDO</b>			
Sim	37	0,31	0,01-4,13
Não	106	1,92	0,50-8,02
<b>OR ajustada</b>		1,26	0,45-3,49
<b>FRUTAS</b>			
Sim	114	1,28	0,36-4,59
Não	28	1,24	0,08-37,36
<b>OR ajustada</b>		1,27	0,46-3,54
<b>APARELHO ELETRÔNICO NA CABECEIRA DA CAMA</b>			
Sim	52	1,52	0,26-9,48
Não	87	0,97	0,20-4,77
<b>OR ajustada</b>		1,19	0,42-3,32
<b>UTILIZAÇÃO DE CELULAR</b>			
Duração menor que 10 anos	58	1,26	0,18-9,01
Duração ≥10 anos	18	**	
<b>OR ajustada</b>		2,24	0,50-10,00
<b>TABAGISMO</b>			
Sim	95	1,19	0,31-4,70
Não	48	1,43	0,17-14,09
<b>OR ajustada</b>		1,26	0,46-3,46
<b>CONSUMO DE BEBIDA ALCOÓLICA</b>			
Sim	79	2,73	0,47-20,51
Não	64	0,60	0,10-3,34
<b>OR ajustada</b>		1,29	0,46-3,61
<b>USO DE PINTURA NO CABELO</b>			
Sim	60	1,42	0,11-38,77
Não	82	1,43	0,37-5,52
<b>OR ajustada</b>		1,43	0,49-4,12
<b>ANIMAL DOMÉSTICO</b>			
Sim	88	1,56	0,43-5,96
Não	52	0,00	0,00-3,91
<b>OR ajustada</b>		1,08	0,38-3,08

\*\* OR não estimada

**Tabela 4 - Tumores de cérebro e exposição ocupacional a solventes orgânicos. Resultados da análise de regressão logística múltipla (N=137), modelo final, odds ratios (OR), intervalos de confiança (IC 83%). Salvador, Bahia, 2006-2007.**

Variável	B	EP <sub>β</sub>	Valor-p*	OR	IC 83%
ATOPIA	-0,85	0,41	0,038	0,42	0,24-0,75
FRUTAS	-0,96	0,50	0,046	0,38	0,19-0,57
PINTACAB	1,27	0,42	0,001	3,57	2,01-6,32
BEBIDA	0,89	0,40	0,022	2,46	1,41-4,26
EXPOSOLV	0,97	0,62	0,109	2,64	1,12-6,18
<i>Constante</i>	-0,28	0,60	0,633		

ATOPIA= Portador de asma brônquica ou rinite; FRUTAS= Consumo regular de frutas; PINTACAB= Uso de tintura no cabelo; BEBIDA= Consumo de bebida alcoólica; EXPOSOLV= Exposição ocupacional a solventes orgânicos.

\*Valor-p obtido no teste da razão entre verossimilhanças para os coeficientes das variáveis e teste de Wald para a constante. Valores ajustados por proporção de respondentes-substitutos. Teste de qualidade do ajuste de Hosmer e Lemeshow, valor-p= 0,777.

Variável removida do modelo final: ESCOLA.

**Tabela 5 - Tumores de cérebro do tipo astrocítico e exposição ocupacional a solventes orgânicos. Resultados da análise de regressão logística múltipla (N=87), modelo final, odds ratios (OR), intervalos de confiança (IC 83%). Salvador, Bahia, 2006-2007.**

Variável	B	EP <sub>β</sub>	Valor-p*	OR	IC 83%
FRUTAS	-1,48	0,65	0,021	0,23	0,09-0,56
PINTACAB	1,10	0,61	0,065	3,22	1,30-7,05
BEBIDA	0,91	0,58	0,111	2,47	1,20-5,49
EXPOSOLV	1,88	0,85	0,022	6,60	2,05-21,24
<i>Constante</i>	-2,01	0,836	0,016		

FRUTAS= Consumo regular de frutas; PINTACAB= Uso de tintura no cabelo; BEBIDA= Consumo de bebida alcoólica; EXPOSOLV= Exposição ocupacional a solventes orgânicos.

\*Valor-p obtido no teste da razão entre verossimilhanças para os coeficientes das variáveis e teste de Wald para a constante. Valores ajustados por proporção de respondentes-substitutos. Teste de qualidade do ajuste de Hosmer e Lemeshow, valor-p= 0,653.

Variáveis removidas do modelo final: CABECEIRA, ESCOLA, ATOPIA E PET (Possuir animal de estimação).

**Tabela 6 - Tumores de cérebro do tipo meningioma e exposição ocupacional a solventes orgânicos. Resultados da análise de regressão logística múltipla (N=87), modelo final, odds ratios (OR), intervalos de confiança (IC 83%). Salvador, Bahia, 2006-2007.**

Variável	B	EP <sub>β</sub>	Valor-p*	OR	IC 83%
SEXO	-2,07	0,64	0,000	0,12	0,05-0,30
CORPELE	1,44	0,67	0,022	4,24	1,68-10,69
ATOPIA	1,04	0,59	0,069	2,83	1,25-6,42
BEBIDA	1,66	0,60	0,003	5,28	2,30-12,14
ESCOLA	-1,00	0,55	0,062	0,36	0,17-0,78
<i>Constante</i>	-2,13	0,84	0,011		

**Nota:** A variável EXPOSOLV= Exposição ocupacional a solventes orgânicos não permaneceu no modelo final para os meningiomas.

SEXO= Sexo masculino e feminino (referente); CORPELE= Cor da pele auto-referida (referente a cor preta); ATOPIA= Portador de asma brônquica e rinite; BEBIDA= Consumo de bebida alcoólica; ESCOLA= Nível de escolaridade (referente menor que 2º grau completo).

\*Valor-p obtido no teste da razão entre verossimilhanças para os coeficientes das variáveis e teste de Wald para a constante. Teste de qualidade do ajuste de Hosmer Lemeshow, valor-p= 0,766.

Variáveis removidas do modelo final: CABECEIRA, PINTACAB, ALICAB, EMBUT e EXPOSOLV.

---

## CONCLUSÕES DA TESE

## CONCLUSÕES DA TESE

Na avaliação da tendência da mortalidade por tumores de cérebro no Estado da Bahia observou-se um aumento expressivo da ocorrência destes agravos, principalmente a partir da segunda metade da década de 90, sendo o incremento mais pronunciado dentre os idosos. O maior acesso da população aos exames de tomografia computadorizada e de ressonância magnética certamente ampliou a capacidade dos serviços de saúde identificar os casos, o que pode em parte explicar a tendência de aumento verificada. Mas, somente este fator não explica as diferenças na tendência de incremento observadas entre sexos e nem por faixas etárias.

É sabido que as exposições ambientais e ocupacionais associadas à ocorrência dos tumores sólidos podem necessitar de tempos longos de indução e de latência até a observação dos seus efeitos. Portanto, a introdução de novos fatores de riscos no ambiente de trabalho e no ambiente em geral ou a continuidade da exposição aos fatores de riscos nas décadas anteriores, certamente podem também estar implicados no aumento verificado na mortalidade pelos tumores de cérebro.

A exposição aos solventes orgânicos e diversos outros fatores ambientais já foram apontados como possivelmente implicados na gênese destes tumores, porém, somente a radiação ionizante tem sido consistentemente associada com a sua ocorrência. Além disto, determinadas síndromes genéticas também estão relacionadas a estes agravos. No entanto, ambos os fatores em conjunto podem explicar pequena parte das ocorrências, permanecendo uma importante lacuna de conhecimento sobre a etiologia destes tumores.

Considerando essa lacuna e como parte dos elementos para a elaboração da presente tese foi executada uma revisão da literatura de artigos epidemiológicos que tivessem avaliado a associação da exposição aos solventes orgânicos e o desenvolvimento dos tumores de cérebro.

Foi observada a existência de poucas investigações prévias que avaliaram especificamente esta associação. No entanto, na maior parte dos

estudos revisados nos quais existiam estimativas de exposição a solventes, foram encontradas associações positivas e estatisticamente significantes com os tumores de cérebro.

Este mesmo achado foi verificado no estudo caso-controle desenvolvido nesta tese, no qual se verificou que os indivíduos mais expostos aos solventes orgânicos tiveram um risco aumentado de desenvolvimento de tumores de cérebro em geral, sendo maior quando avaliado os tumores astrocíticos separadamente, mesmo quando controlado pelas demais variáveis. Porém, não houve associação da exposição aos solventes com os meningiomas.

Os achados deste estudo aumentam a suspeita de que os solventes orgânicos podem estar associados ao desenvolvimento dos tumores de cérebro, principalmente os do tipo astrocítico. Esta conclusão é reforçada pelo conhecimento de que o benzeno, um tipo de solvente orgânico, é um carcinógeno confirmado para cânceres de outros sítios. Por outro lado, sabe-se que o sistema nervoso é um dos órgãos-alvo dos solventes orgânicos, já estando comprovada a sua ação neurotóxica crônica, sendo que a citotoxicidade pode ser um possível mecanismo de carcinogenicidade dos solventes.

Os estudos prévios, que detalharam mais adequadamente a exposição aos solventes, também encontraram associações positivas e estatisticamente significantes, o que robustece a suspeição de que os solventes orgânicos podem estar implicados na gênese dos tumores de cérebro.

Algumas questões sobre o tema não estão respondidas na literatura, por exemplo, não se sabe se existem solventes orgânicos especificamente implicados ou se a exposição de interesse seria a uma mistura de solventes ou se existem tipos histológicos de tumores de cérebro mais particularmente relacionados com esta exposição. Outra lacuna de conhecimento a ser avaliada são as diferenças na ocorrência de tumores de cérebro entre sexos.

Para maior avanço do conhecimento científico acerca do tema, sugere-se a realização de novos estudos desenhados especificamente para avaliar a associação dos solventes orgânicos com os tumores de cérebro, preferencialmente executados com a colaboração de diferentes centros de pesquisa visando a possibilidade de estudo de maior número de casos.

No entanto, já se levando em conta o princípio da precaução, recomenda-se mais cautela na utilização dos solventes orgânicos e sua substituição por produtos de menor potencial de risco, sempre que possível.

---

## ANEXOS DA TESE