

Tese de Doutorado

“TABACO & SAÚDE:

*CONTRIBUIÇÕES à
EPIDEMIOLOGIA e à EDUCAÇÃO
em CONTROLE do TABAGISMO”*

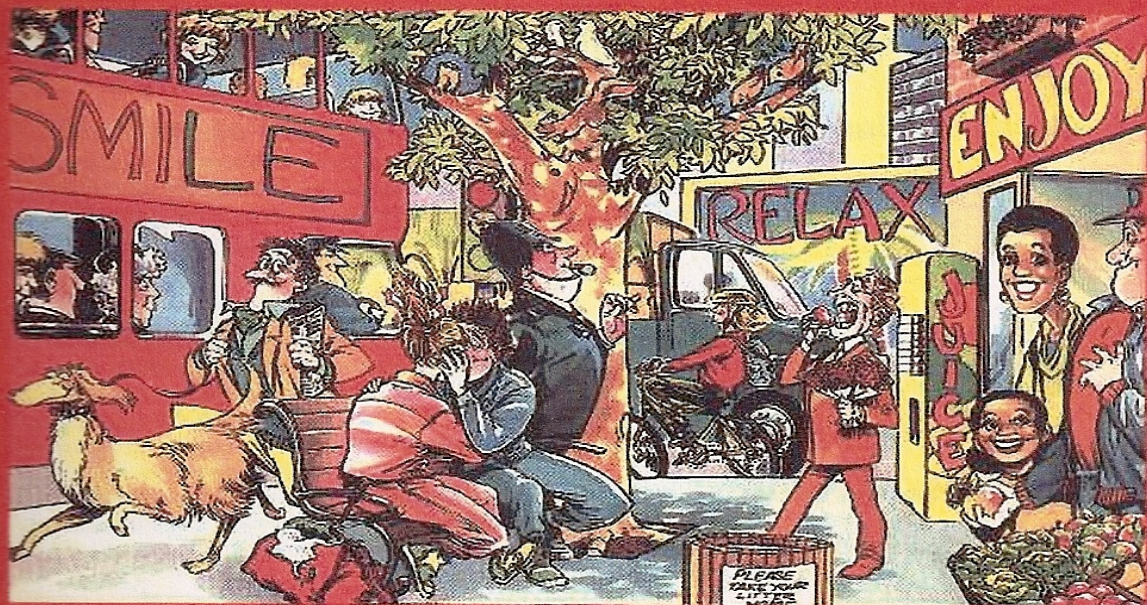
Alexander Welaussen Daudt

Orientador: **Dr. João Carlos Prolla** (Universidade Federal do RS, Brasil)
Co-orientador: **Dra. Kathy Helzlsouer** (Johns Hopkins University, EUA)
Curso de Pós-Graduação em Medicina-Pneumologia
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
2000

Agradecimentos

*A minha esposa Carmen Vera,
por “ser um” comigo,
a meus filhos Cristiano, Graciela e Alicia
pelo carinho,
a minha mãe e amiga, e aos meus avós
pela presença constante,
aos meus orientadores pelo exemplo,
aos pacientes pela motivação,
aos colegas pela colaboração essencial
e, especialmente, ao Dr. Valter Daudt
pela amizade e apoio.*

“What a trifling difference must often determine which shall survive, and which perish!” - CHARLES DARWIN, (carta à Asa Gray)



SPOT THE DIFFERENCE! When comic artist Clement Higgs decided to quit smoking, somebody told him to imagine how different things would be if nobody smoked. This is what he came up with! How many changes can you spot?

Fonte: Tobacco Control 3 (3),1994

Índice

Resumo

	5
Parte I: Tabagismo e Mortalidade	6
- tabela 1. Mortalidade anual atribuída ao uso do tabaco em 1995 e cerca de 2025.	6
- tabela 2. Dados sobre cânceres outros que pulmão no RS, Brasil, 1990.	10
- figura 1. Frequência relativa de mortes por neoplasias relacionadas ao tabaco.	11
- figura 2. Percentagem de mortes por neoplasias relacionadas ao tabaco entre o total de mortes por câncer.	11
- figuras 3 (a) a (d). Taxas de mortalidade ajustadas pela idade no RS, Brasil	12, 13
- figuras 4 (a) e (b). Excesso de mortes devido ao tabaco estimado pelo método de Shopland no RS, Brasil	14
- figuras 5 (a) a (d). Neoplasias relacionadas ao tabaco no Cone Sul da América Latina	15
- figura 6. Taxa de mortalidade idade ajustada por câncer cervical no Cone Sul da América Latina	16
- referências	17
Parte II: Tabaco e doenças específicas: o câncer de mama	18
- tabela 1. Causas de morte associadas ao tabagismo.	19
- tabela 2. Estilo de vida e câncer de mama.	20
- tabela 3. A associação entre tabagismo e câncer de mama.	23
- referências	24
Parte III: Genótipos N-acetiltransferase, tabagismo e câncer de mama	29
- tabela 1. Risco relativo (<i>odds ratio</i> = <i>OR</i>) de câncer de mama de acordo com o status tabágico (= ST).	46
- tabela 2. Risco relativo (<i>OR</i>) de câncer de mama de acordo com o genótipo NAT.	47
- tabela 3. Risco relativo (<i>OR</i>) de câncer de mama de acordo com o status tabágico, estratificado pelo genótipo NAT2.	48
- tabela 4. <i>OR</i> de câncer de mama de acordo com o ST entre casos na pós-menopausa estratificado por NAT2.	49
- tabela 5. Resumo dos estudos epidemiológicos do genótipo NAT2, tabagismo e câncer de mama.	50
- referências	51
Parte IV: Educação em controle do tabagismo durante a escola médica	56
- tabela 1. Características demográficas e status tabágico entre estudantes médicos (UFRGS), 1995-1996.	66
- tabela 2. Tabagismo entre os estudantes médicos de acordo com o número de pais tabagistas.	67
- tabela 3. Conhecimento das doenças relacionadas ao tabagismo: ...	68
- tabela 4. Percentagem de condutas presente e futura dos estudantes médicos quanto aos tabagistas.	69
- tabela 5. Correlação entre as condutas presente e futura dos estudantes médicos quanto aos tabagistas	70
- tabela 6. Percentagem de estudantes médicos que concordam com estratégias específicas de controle em tabagismo	71
- tabela 7. Percentagem de concordância entre estudantes médicos sobre razões de não fumar	72
- referências	73
Parte V: Controle do tabagismo: o papel dos profissionais de saúde	75
- figura 1: Etapas do processo de comunicação.	78
- anexo A. Cessação do tabagismo: estratégias de intervenção para profissionais de saúde.	81,82
-anexo B. Sugestões sobre o uso do adesivo de nicotina.	83,84
-anexo C. Sugestões sobre o uso do chiclete de nicotina.	85
- referências	86
Parte VI: Educação em saúde para a comunidade	88
- figuras 1 (a) a (d). Como as células normalmente funcionam?	97,98
- figuras 2 (a) a (c). Formação de um tumor.	99
- figura 3. A prevenção em proporção.	100
- tabela 1. Agentes promotores ambientais e neoplasias associadas.	101
- tabela 2. Mortalidade proporcional no Rio Grande do Sul.	101
- tabela 3. Mortalidade por câncer passível de prevenção ou diagnóstico precoce no Rio Grande do Sul.	102
- tabela 4. Agentes químicos – ocupações e risco carcinogênico.	103
- tabela 5. Prevenção e detecção precoce do câncer em pessoas assintomáticas: recomendações	103
- referências	104
Parte VII: Conclusões	106

Resumo

O trabalho a seguir reflete o interesse (e a grande preocupação) do autor com aquela que é a principal causa de morbi-mortalidade prevenível no Rio Grande do Sul e no mundo: o tabagismo.

Ao longo do período de doutorado sanduíche em Pneumologia da UFRGS e de Epidemiologia em Câncer da Johns Hopkins University (JHU), sob a orientação dos professores Dr. João Carlos Prolla e Dra. Kathy Helzlsouer (JHU), foram ou serão publicados os artigos aqui apresentados em conjunto, em forma de tese, dado a estreita relação que guardam entre si.

Em essência, o tabagismo é apresentado como o nosso problema de saúde pública número 1, responsável por cerca de 10% do total de óbitos no RS (parte I). A seguir, explorando a controvérsia quanto ao papel do tabagismo em outro importantíssimo problema de saúde pública, o câncer de mama, são discutidos os aspectos etiológicos dessa neoplasia, particularmente, quanto à exposição ativa ou passiva ao fumo (parte II). Nessa linha, um estudo original de epidemiologia molecular sobre enzimas que metabolizam agentes carcinogênicos sugere uma suscetibilidade aumentada das mulheres fumantes na pós-menopausa com genótipo acetilador lento ao câncer de mama (parte III).

A nível de saúde pública, a informação e educação sobre o controle do tabagismo são essenciais. Especificamente, o treinamento de estudantes de medicina, médicos e outros profissionais de saúde é discutido. O conhecimento, crenças e atitudes dos estudantes de medicina da UFRGS sobre tabagismo foram avaliados. Os dados obtidos poderão ser úteis na implementação de um componente formal no currículo médico quanto ao controle do tabagismo (parte IV).

Conceitos comportamentais fundamentais e modelos de intervenção mínima referentes ao tratamento da dependência à nicotina são descritos na parte V que é dirigida aos profissionais de saúde. Em continuidade, aspectos básicos do controle e, particularmente, da prevenção do câncer são descritos em linguagem leiga voltada para a comunidade em geral. O tabagismo é focado prioritariamente; passos essenciais da cessação do fumo são abordados em detalhe (parte VI). Finalmente, possíveis direções e estratégias futuras a serem desenvolvidas a um nível local são comentadas (parte VII).

Parte I: *Tabagismo e Mortalidade*

Introdução

Estudos de mortalidade podem ser utilizados para medir o efeito de um agente causal de doença sobre a saúde de uma população. Tais estudos são particularmente úteis para avaliar os efeitos do tabagismo pois este influi em múltiplos órgãos e sistemas e se associa a múltiplas causas de morte. Assim, a análise da mortalidade de doenças específicas constitui a melhor medida da soma de riscos causada pelo uso do tabaco em uma determinada população¹.

Durante o último século, o tabagismo tornou-se a causa mais comum de morte prematura nos países desenvolvidos. O mesmo ocorrerá nas próximas décadas nos países em desenvolvimento se o atual padrão de consumo de tabaco persistir. Contudo, o aumento de mortes será maior nos países em desenvolvimento (tabela 1)².

Tabela 1 - Mortalidade anual atribuída ao uso de tabaco em 1995 e cerca de 2025

	<u>nº anual de mortes estimado (milhões)</u>	
	1995	2025
países desenvolvidos	2	3
países em desenvolvimento	1	7
total mundial	3	10

Meio século após os primeiros estudos sobre os riscos do uso de tabaco^{3,4}, o controle do tabagismo continua representando um desafio maior em saúde pública. A longa demora, até de várias décadas, entre causa e doença, dificulta o entendimento sobre os reais efeitos do tabaco na saúde.

Portanto, para fins de prevenção, as mortes futuras são o problema principal da epidemia tabágica. A estimativa é que meio bilhão da atual população mundial,

eventualmente, morrerá devido ao tabaco. Deste total, um quarto de bilhão de pessoas morrerá ainda na meia idade (35-69 anos), perdendo cerca de 20 anos de vida ⁵.

Estudos de mortalidade podem monitorizar o estado atual e a evolução desta grande epidemia. Nesse sentido, nós estudamos a mortalidade por doenças relacionadas ao tabaco (DRT), em particular câncer, DPOC e cardiovasculares, no Rio Grande do Sul (RS) de 1970 a 1990 e determinamos o excesso de mortes atribuído ao tabaco usando o método de Shopland ⁶.

Material e métodos

Através do Registro de Base Populacional da Secretaria de Saúde e Meio Ambiente do RS, foram coletados dados sobre a taxa de mortalidade no RS de 1970 a 1990 das DRT: câncer de pulmão, orofaringe, laringe, esôfago, pâncreas, rim e ureter, colo de útero; doenças cardíaca isquêmica, cerebrovascular e bronco-pulmonar obstrutiva crônica (DBPOC).

A taxa de mortalidade ajustada por idade (TMAI) de cada doença foi calculada de acordo com a População Padrão da Organização Mundial de Saúde de 1960⁷⁻⁹. A TMAI não traduz realmente quantas pessoas morreram mas, sim, quantas *teriam* morrido se as composições de idade fossem as mesmas nas duas populações. Contudo, tais taxas são apropriadas para fim de comparação da mortalidade entre duas populações diferentes ou dentro da mesma população ao longo do tempo.

Os dados são apresentados como series temporais, isto é, uma análise de regressão entre coeficientes de mortalidade e o ano da coleta dos dados. O valor “b” é a tendência da curva (aumentando, diminuindo ou estável).

Foi calculado segundo o método de Shopland ⁶ o excesso de mortalidade ou a fração etiológica atribuída ao tabaco das doenças estudadas.

A mortalidade das DRT no RS dessas doenças foi comparada com a dos países do Cone Sul.

Resultados

O estudo da mortalidade por câncer associado ao tabaco (orofaringe, laringe, esôfago, pulmão, cérvix uterina, rim, bexiga), doença cardiovascular e DBPOC durante o período de 1970 a 1990, no RS e em 1977 e 1987 na Argentina, Uruguai, Chile e Paraguai, mostrou os seguintes resultados:

Rio Grande do Sul

Câncer

Conforme a figura 1, o câncer de pulmão foi a principal causa de morte em ambos sexos seguido pelos cânceres de esôfago e colo uterino e de orofaringe e pâncreas, respectivamente, em homens e mulheres.

Em 1990, cinquenta e trinta por cento das mortes por câncer, respectivamente, em homens e mulheres no RS foi causada pelo tabagismo (figura 2) ¹⁰.

Considerando a principal causa de morte por câncer em 1990, a taxa de mortalidade bruta por câncer de pulmão foi 30,99 para homens e 7,76 para mulheres. Respectivamente, quando ajustadas pela idade (TMAI), estas taxas foram 45,98 e 9,93 (figura 3a). O excesso de mortes atribuído ao tabaco, entre 1970 e 1990, é exposto na figura 4a.

A mortalidade por outros cânceres relacionados ao tabaco em 1990 é evidenciada na tabela 2 ¹⁰.

Doença cardíaca isquêmica, cerebrovascular e DBPOC

A taxa bruta de mortalidade por doença cardíaca isquêmica em 1990 foi 94,71 para homens e 66,74 para mulheres. A TMAI foi 145,02 (homens) e 87,74 (mulheres) e para ambos sexos, conforme as figuras 3b e 4b, a curva de mortalidade foi ascendente [$p < 0.01$ e $b = 1.23$ (homens), $b = 0.91$ (mulheres)].

Em relação às doenças cerebrovasculares, houve um aumento da mortalidade somente entre os homens neste período [$p < 0,001$; $b = 0.86$] (figura 3d). A mortalidade por DBPOC manteve-se estável no período estudado em ambos sexos [$b = 0,05$ (homens) e $b = 0$ (mulheres)] (figura 3C).

Cone Sul

Câncer de pulmão

A mortalidade por câncer de pulmão no RS vem apresentando uma evolução epidêmica e comparado aos países do Cone Sul, em 1987, representava a segunda principal causa de morte entre as neoplasias associadas ao tabaco em homens e a primeira causa entre as mulheres (figura 5).

Outras neoplasias

Em 1987, as neoplasias de orofaringe e esôfago no RS apresentavam as maiores taxas de mortalidade do Cone Sul em ambos sexos. O mesmo ocorreu em relação à mortalidade por câncer de laringe em mulheres (figura 5).

Comentários

Através do registro de base populacional de Porto Alegre, foram calculadas as taxas de mortalidade das principais doenças relacionadas ao tabaco. Foi observado que cerca de 10% do total das mortes no RS em 1990 foram relacionadas ao tabaco, enquanto este número era 5% em 1970. Contudo, o excesso de mortes devido ao tabaco, calculado conforme o método de Shopland, pode ter sido subestimado uma vez que a prevalência de tabagismo no RS é provavelmente maior que a dos E.U.A.

Table 2. Data on all cancers other than lung cancer in Rio Grande do Sul, Brazil, 1990*.

Cancer	Crude death rate		AADR		AADR temporal series ¹			
	Men	Women	Men	Women	Men		Women	
					p<	b	p<	B
Larynx	5.11	0.72	7.37	0.92	0.001	0.09	0.01	0.02
Oral cavity/ Pharynx	4.73	0.60	6.66	0.72	0.001	0.21	0.01	0.03
Oesophagus	12.21	4.23	17.91	5.52	0.01	0.15	0.001	0.07
Pancreas	5.06	4.60	7.60	5.99	0.001	0.23	0.001	0.14
Kidney/ureter	2.64	1.39	3.86	1,74	0.001	0.08	0.001	0.04
Urinary bladder	3.32	1.15	5.35	1.50	0.001	0.11	0.01	0.03
Uterine cervix	-	5.75	-	7.02	-	-	0.001	0.02

AADR= Age-adjusted death rate; * Source: Cancer Registry of Porto Alegre, RS, Brazil;

¹In all cases the cases the series was ascendent.

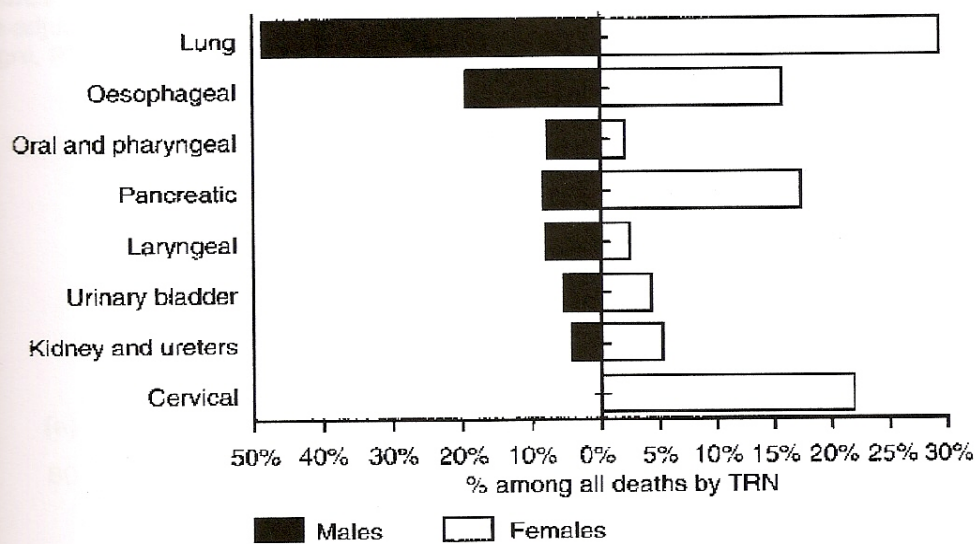


Figure 1. Relative frequency of deaths by cancer in tobacco-related neoplasms (TRN). Rio Grande do Sul, Brazil, 1990. Source: Cancer Registry of Porto Alegre, RS, Brazil.

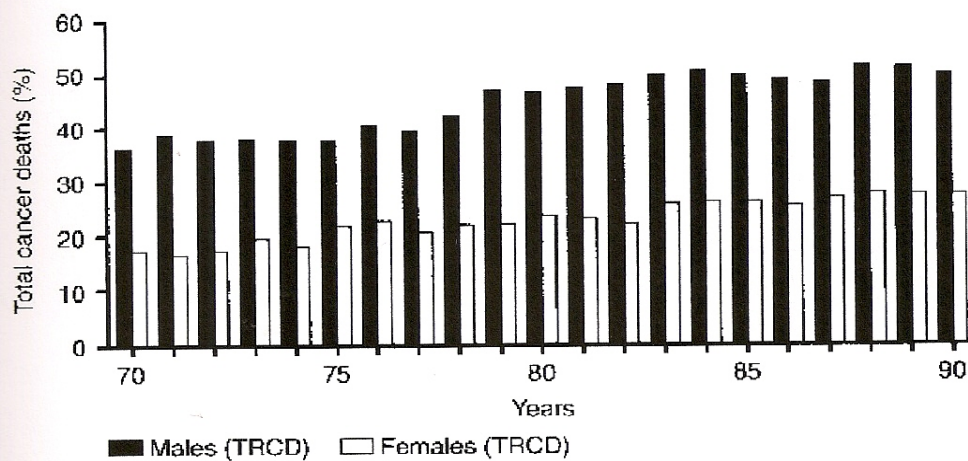
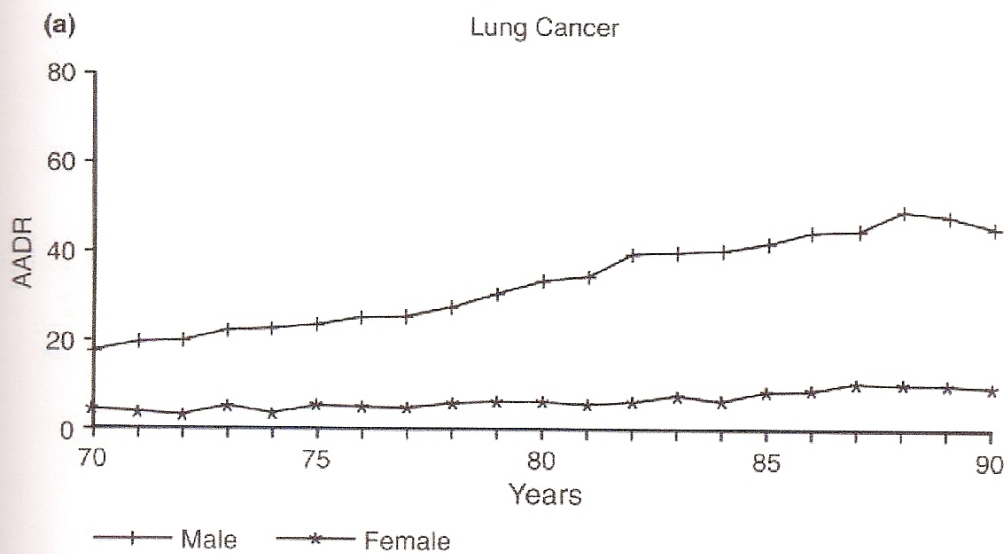
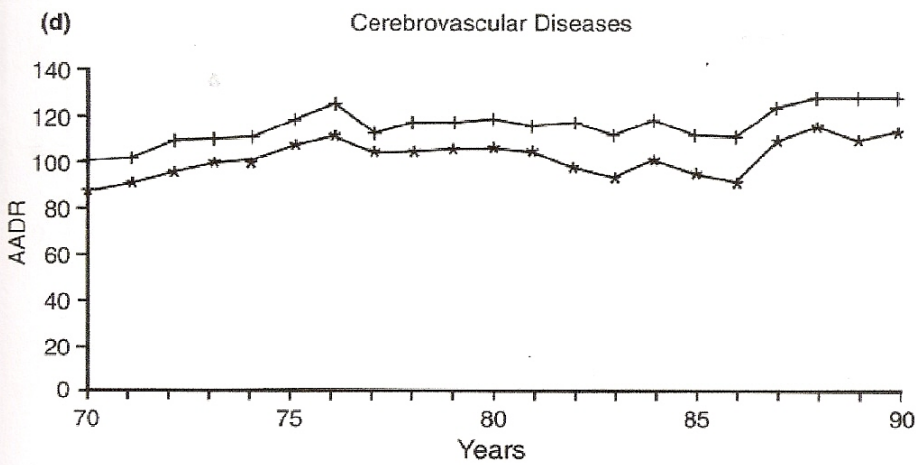
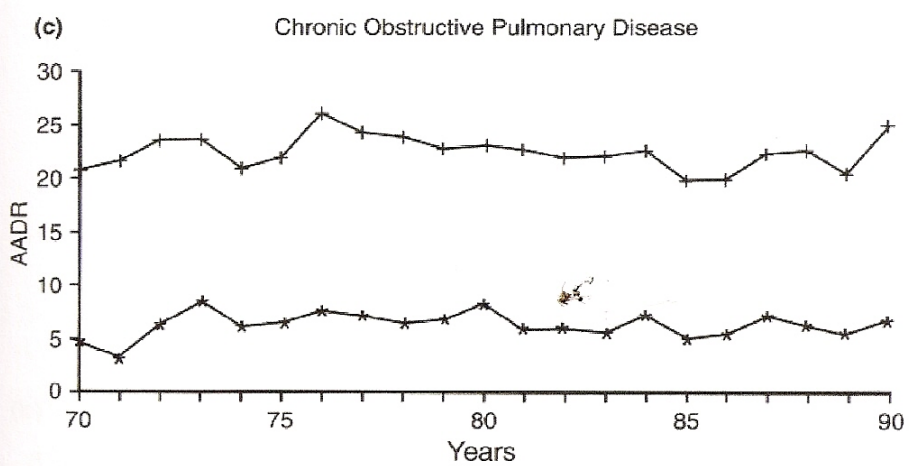
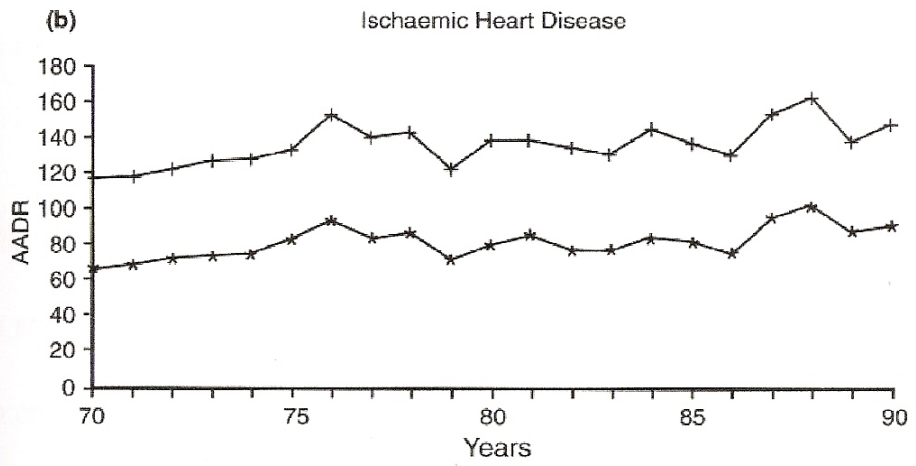


Figure 2. Percentage of tobacco-related cancer deaths (TRCD) among total cancer deaths. Rio Grande do Sul, Brazil.

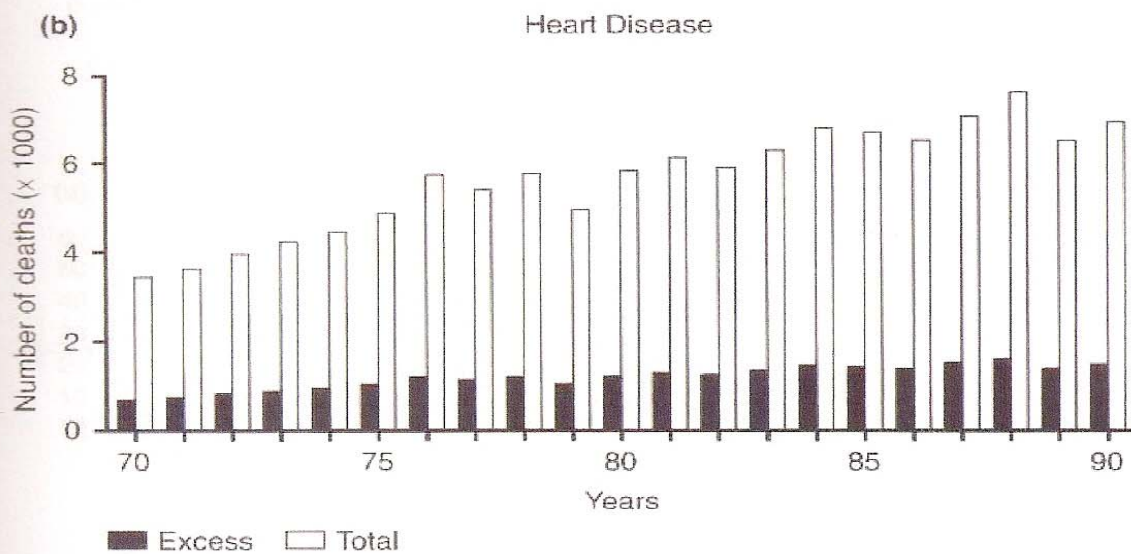
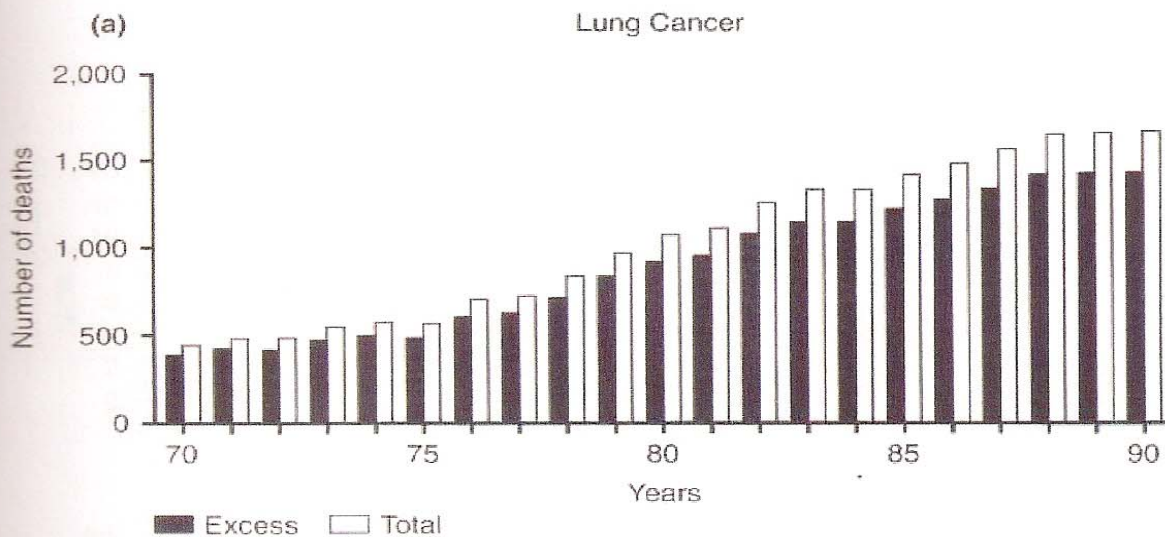
Figures 3 (a), (b), (c) and (d).

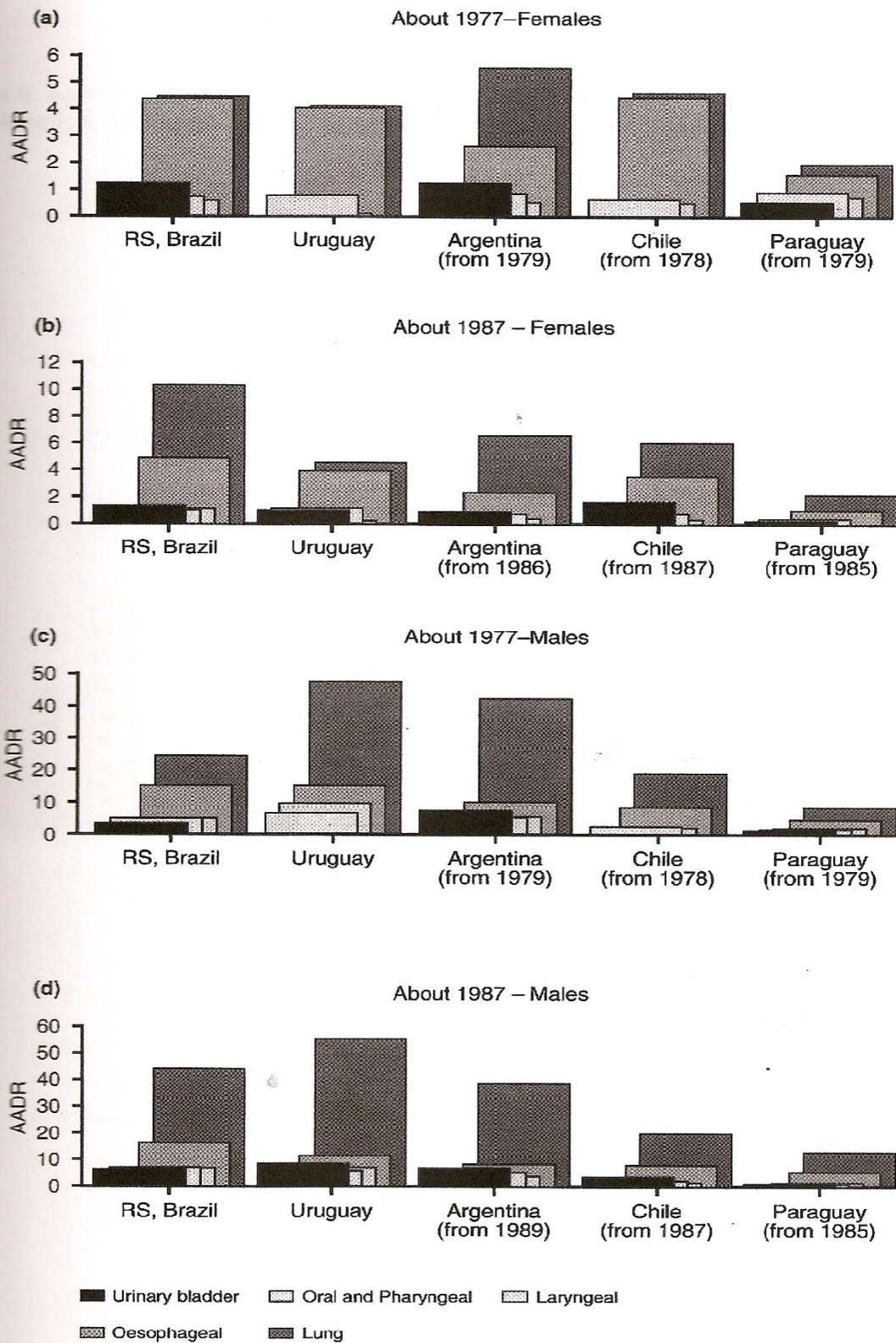
Age-adjusted death rates (AADR) in Rio Grande do Sul, Brazil. Source: Cancer Registry of Porto Alegre, RS, Brazil





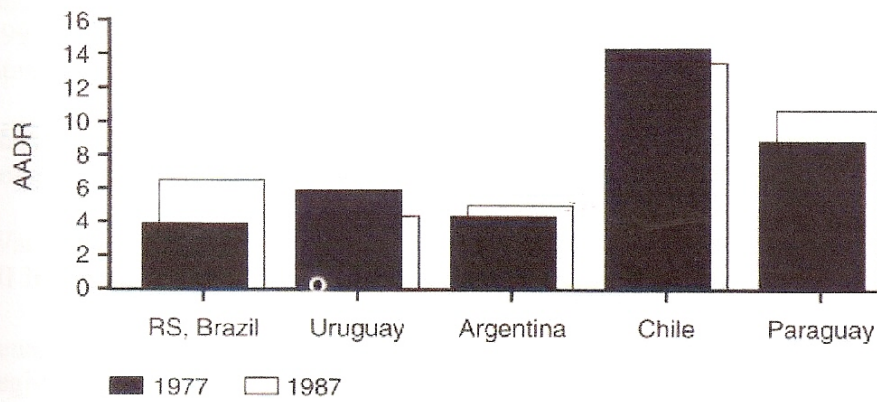
Figures 4 (a) and (b). Excess deaths due tobacco estimated by Shopland's method [5] in Rio Grande do Sul, Brazil.





Figures 5 (a), (b) (c) and (d). Tobacco-related neoplasms: AADR in the Southern Cone of Latin America. Source: Hattori *et al.* [2].

Figure 6. Age-adjusted death rate (AADR) from cervical cancer in the Southern Cone of Latin America: 1977 and 1987. Source: Hattori *et al.*[7].



Referências:

1. Shopland DR, Burns DM. Medical and public health implications of tobacco addiction. IN: Nicotine addiction. Principles and management. Orleans CT and Slade J. (editors) . Oxford University Press. New York, NY. Chapter 6: 105-128,1993.
2. Peto R. Smoking and death.; the past 40 years and next 40. BMJ309: 937-939,1994.
3. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. BMJ ii: 739-748, 1950.
4. Winder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. JAMA 143: 329-336, 1950.
5. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Jr Heath C. Mortality from smoking in developed countries 1950-2000. Oxford University Press: A.99- A.103, 1994.
6. Shopland DR, Eyre HJ, Pechacek TF. Smoking attributable cancer mortality in 1991 – is cancer now the leading cause of death among smokers in the United States? J. Natl. Cancer Inst. 83: 1142-1148,1991.
7. Hattori, H.; Segi, R., Sej, K.; Age-ajusted rates for cancer selected sites in 43 countries in 1977. Segi Institute of Cancer Epidemiology, Nogoya, Japan, 1982.
8. Waterhouse, J., Muir, C., Mack, T. et al.; Cancer incidence in five continents. Vol III International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1976.
9. Janssen, O.M., Parkin, D.M., MacLennan, R., Muir, C.S., Skeet, R.G.; Cancer registration: pinciples and methods. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1991.
10. Prolla, J.C.; Mortality by tobacco-related neoplasms in Rio Grande do Sul 1970-1989. Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil. Doctorate Thesis, 1991.

Parte II: *Tabaco e doenças específicas: o câncer de mama*

Introdução

A tabela 1 apresenta as doenças cuja associação ao uso de cigarros é conhecida¹. Especificamente, o tabaco é causalmente associado a tumores malignos do pulmão, laringe, boca, esôfago, rins, trato urinário, e, possivelmente, mama².

Estudos sobre a associação tabaco e câncer de mama são de enorme relevância em saúde pública, uma vez que podem levar à elucidação de um fator de risco prevenível desta neoplasia que representa um problema freqüente da mulher em nosso meio e em países desenvolvidos³. Em escala mundial, ocorrem aproximadamente 1 milhão de casos novos por ano⁴.

A etiologia do câncer de mama

A complexa interação entre fatores ambientais e genéticos expõe os desafios à compreensão da etiologia do câncer de mama⁵⁻⁸.

Aproximadamente 5% de todos os casos de câncer de mama são associados a síndromes hereditárias, sendo a maioria destas causadas por mutações em células germinativas de genes com alta penetrância como *BRCA1* e *BRCA2* e *p53*⁹⁻¹⁹.

Outros genes de baixa penetrância mais comuns podem causar uma proporção maior de casos de câncer de mama, tais como *HRAS1* e *AT* (ataxia-teleangiectasia)^{11,12}.

A tabela 2 evidencia os fatores de risco estudados associados a estilo de vida, exposição ambiental e câncer de mama.²⁰⁻⁵⁴

<u>categoria</u>	<u>causa de morte</u>
A	câncer de pulmão câncer de laringe câncer do orofaringe câncer de esôfago DBPOC vasculopatia periférica
B	câncer de bexiga câncer de rim câncer de pâncreas AVC coronariopatia aneurisma aórtico mortalidade perinatal
C	<i>câncer de mama</i> câncer de cérvix uterina câncer de estômago câncer de fígado úlceras gástricas e duodenais pneumonia síndrome da morte súbita do lactente
D	alcoolismo cirrose do fígado envenenamento suicídio
E	câncer de endométrio doença de Parkinson colite ulcerativa

A = doenças nas quais uma associação causal é firmemente estabelecida e o tabaco é considerado isoladamente o maior fator contribuinte de excesso de mortalidade da doença; B = doenças nas quais uma associação causal é firmemente estabelecida, mas o tabaco é uma de várias causas; C = doenças nas quais há um risco aumentado, mas a natureza exata da associação não foi firmemente estabelecida; D = doenças nas

quais existe um excesso de mortalidade em fumantes, mas a associação é atribuída a *confounding*; E = doenças nas quais fumantes têm taxas de mortalidade menores que não fumantes.

Tabela 2 - Estilo de vida e câncer de mama

- a. hormônios sexuais (endógenos e exógenos)
 - b. dieta (ingesta calórica, lipídios, óleo de oliva, leite, vitamina A)
 - c. álcool (≥ 3 unidades/dia)
 - d. exercício (3,8 h /semana)
 - e. tabagismo**
 - f. pesticidas (DDT e DDE)
 - g. silicone (pós-menopausa?)
 - h. ocupação (químicos, eletromagnetismo de baixa-freqüência)
-

Tabagismo e câncer de mama

A noção de que o tabagismo tem pouco ou nenhum efeito sobre o câncer de mama está mudando. Uma importante consideração ao estudar a exposição total ao tabaco é a inclusão de medidas que quantifiquem especificamente a exposição ao fumo passivo. Quando esta distinção foi feita, riscos significantes foram observados quanto ao tabagismo ativo e passivo e o câncer de mama (tabela 3)⁴⁴.

Se a exposição ambiental à fumaça do cigarro é um fator de risco para o câncer de mama, classificar fumantes passivos como não expostos pode obscurecer um excesso de risco verdadeiro em fumantes ativos. Portanto, estudos prévios que não excluíram fumantes passivos da categoria de não expostos podem ter subestimado a real associação entre tabagismo e câncer de mama^{45,46}.

Dados sobre fumo passivo em relação ao câncer de mama seguem escassos, mas o fumo passivo pode ser relevante para o câncer de mama por diversas razões, que incluem:

1. concentrações de compostos carcinogênicos como dimetilnitrosamina, naftaleno, benzopireno, e tolueno são elevadas mais que três vezes na fumaça colateral e principal ⁴⁷;
2. um hidrocarboneto aromático policíclico (HAP), 7,12-dimetilbenzoantraceno, presente na fumaça colateral, é usado para induzir carcinomas mamários em animais;
3. carcinogênicos da fumaça do cigarro são absorvidos e armazenados no tecido mamário humano;
4. o padrão típico de aductos de DNA relacionado ao tabagismo foi observado em amostras de tecido normal e de câncer de mama de fumantes ativos, ex-fumantes e não-fumantes ^{48,49};
5. exposição domiciliar à fumaça ambiental do tabaco foi associada com a presença de aductos de HAP- DNA no sangue periférico ⁵⁰.

Estudos futuros

Um maior entendimento sobre a etiologia do câncer de mama poderá advir de estudos da relação entre a exposição de interesse e o momento (ou fase do desenvolvimento) em que esta exposição ocorre durante a vida.

O risco de câncer de mama pode ser fortemente influenciado por exposições que ocorrem precocemente na vida, talvez mesmo *in útero* ⁵⁵. Profundas alterações ocorrem no parênquima e no sistema ductal da glândula mamária desde o nascimento até a idade adulta. A potencial carcinogenicidade de um agente ambiental pode depender do grau de maturidade que se encontra o tecido mamário quando a exposição ocorre ⁵⁶. Por exemplo, entre as sobreviventes da bomba atômica, aquelas que eram crianças tiveram uma incidência cinco vezes maior de câncer de mama em relação às mulheres com mais que 50 anos na ocasião do bombardeio ⁵⁷.

A avaliação de interações genético-ambientais é outro tópico de interesse corrente. A relação entre suscetibilidade genética e exposições químicas tem sido denominada de *xenogenética* ⁵⁸. Polimorfismos de enzimas que metabolizam carcinogênicos são agora reconhecidos, incluindo enzimas de fase

I (citocromo P450) e fase II (glutathion-S-transferase e N-acetil-transferase). Tais interações podem levar a um risco aumentado de câncer de mama através de rotas hormonais, possivelmente influenciando as concentrações de metabólitos de estradiol no tecido mamário⁵⁹.

Com o intuito de consubstanciar observações recentes que relacionam mulheres fumantes com determinados polimorfismos metabólicos e suscetibilidade ao câncer de mama foi desenvolvido o estudo que se segue sobre N-acetil-transferase 2 e risco de câncer de mama⁶⁰.

Tabela 3 - A associação entre tabagismo (cigarros) e câncer de mama ⁴⁴

“Status” quanto ao tabagismo	Multivariada	
	OR	95% CI
Não-exposto ao fumo ativo e passivo	1.0	
Ativo (presente e/ou passado) cigarros/dia		
1-9	2.2	1.0-4.4
10-19	2.7	1.4-5.4
> 20	4.6	2.2-9.7
Ativo (presente) cigarros/dia		
1-9	1.5	0.6-3.9
10-19	2.1	0.9-3.9
> 20	5.1	2.1-12.6
Ativo (presente) pacote/anos		
< 20	2.1	1.0-4.5
> 20	2.9	1.4-6.0
Ex-fumante cigarros/dia		
1-9	3.3	1.4-7.6
9-19	3.6	1.6-8.1
> 20	3.7	1.5-8.8

A razão de chances (OR = odds ratio) de cada variável na tabela foi ajustada por idade, educação, massa corpórea, idade da menarca, idade no parto do primeiro filho, contracepção oral, câncer de mama na mãe ou irmã, história de biópsia de mama, e ingestão de gordura saturada e álcool. CI = intervalo de confiança.

Referências

1. Shopland DR, Burns DM. Medical and public health implications of tobacco addiction. IN: Nicotine addiction. Principles and management. Orleans CT and Slade J. (editors) . Oxford University Press. New York, NY. Chapter 6: 105-128,1993.
2. Bartsch H, Nair U, Risch A, Rojas M, Wikman H, Alexandrov K. Genetic polymorphism of *CYP* genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark Prev.*, 9:3-28,2000.
3. American Cancer Society Cancer Facts and Figures - 1999. Atlanta, GA, American Cancer Society, 1999.
4. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 54: 594,1993.
5. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J: Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985: implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer* 1993, 55:891-903.
6. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 1996, 65:5-27.
7. Hunter DJ, Willet WC: Nutrition and breast cancer. *Cancer Causes Control* 1996, 7:56-68.
8. Wolff MS: Breast cancer and environmental risk factors: epidemiological and experimental findings. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996, 36:573-596.
9. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu O, Cochran C, Bennett LM, Ding W, et al.: A strong candidate for breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science* 1994, 266:67-71.
10. Wooster R, Neuhausen S, Manigion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, Nguyen K, Seal S, Trant T, Averbil D, et al.: Localisation of a breast cancer susceptibility gene (*BRCA2*) to chromosome 13q by genetic linkage analysis. *Science* 1994, 265:2088-2090.
11. Stratton MR, Wooster R: Hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. *Curr Opin Genet Devel* 1996, 6:93-97.
12. Ford D, Easton DF: The genetics of breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 1995, 72:805-812.
13. Struewing JP, Abeliovich D, Peretz T, et al.: The carrier frequency of *BRCA1* 185deIAG mutation is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. *Nat Genet* 1995, 11:198-200.

14. Offit K, Gilewski T, McGuire P, Schuger A, Hampel H, Brown K, Swensen J, Neuhausen S, Skolnick M, Norton L, Golgar D: Germline BRCA1 185deIAG mutations in Jewish women with breast cancer. *Lancet* 1996, 347:1643-1645.
15. Szabo CI, King MC: Inherited breast and ovarian cancer. *Hum Molec Genet* 1995, 4:1811-1817.
16. Peto J, Easton DF, Mathews FE, Ford D, Swerdlow AJ: Cancer mortality in relatives of woman with breast cancer: the OPCS study. *Int J Cancer* 1996, 65:275-283.
17. Lerman C, Narod S, Schulman K, Hughes S, Gomez-Caminero A, Bonney G, Gold K, Trock B, Main D, Lynch J, Fulmore C, Snyder C, Lemon S, Conway T, Tonin P, Lenoir G, Lynch H: BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer: a prospective study of patient decision making and outcomes. *JAMA* 1996, 275:1885-1892.
18. American Society of Clinical Oncology: Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 1996, 14:1730-1736.
19. Botkin JR, Croyle RT, Smith KR, Baty BJ, Lerman C, Goldgar DE, Ward JM, Flick BJ, Nash JE: A model protocol for evaluating the behavioral and psychosocial effects of BRCA1 testing. *J Natl Cancer Inst* 1996, 88:872-882.
20. Armstrong B, Doll R: Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975, 15:617-631.
21. Knight DC, Eden JÁ: Phytoestrogens: a short review. *Maturitas* 1995, 22:167-175.
22. Yan J-M, Wang Q-S, Ross RK, Henderson BE, Yu MC: Diet and breast cancer in Shanghai and Tianjin, China. *Br J Cancer* 1995, 71:1353-1358.
23. Franceschi S, Favero A, Lavecchia C, Negri E, Dalmaso L, Salvini S, Decarli A, Giacosa A: Influence of food groups and food diversity on breast cancer risk in Italy. *Int J Cancer* 1995, 63:785-789.
24. Knekt P, Jarvinen R, Seppanen R, Pukkala E, Aromaa A: Intake of dairy products and the risk of breast cancer. *Br J Cancer* 1996, 73:687-691.
25. Kushi LH, Fee RM, Sellers TA, Zheng W, Folsom AR: Intake of vitamins A, C and E and postmenopausal breast cancer: the Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1996, 144:165-174.
26. Greenberg ER, Sporn MB: Antioxidant vitamins, cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996, 334:1189-1190.

27. Henderson MM: Nutritional aspects of breast cancer. *Cancer* 1995, 76:2053-2058.
28. Thorling EB: Obesity, fat intake, energy balance, exercise and cancer risk: a review. *Nutr Res* 1996, 16:315-368.
29. Longnecker M: Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Causes Control* 1994, 5:73-82.
30. Holmberg L, Baron JA, Byers T, Ohlander EM, Zack M, Adami HO: Alcohol intake and breast cancer risk: effect of exposure from 15 years of age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995, 4:843-847.
31. Berstein L, Henderson BE, Hanish R, Sullivan-Halley J, Ross RK: Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86:1403-1408.
32. Friedenreich CM, Rohan TE: Physical activity reduce risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 1995, 4:145-151.
33. Krammer MM, Wells CL: Does physical activity reduce risk of estrogen dependent cancer in women. *Med Sci Sports Exercise* 1996, 28:322-334.
34. Ewertz M: Hormone therapy in the menopause and breast cancer risk: a review. *Maturitas*, 23:241-246.
35. Helzlsouer KJ: Hormone replacement therapy and the risk of developing breast cancer. Philadelphia: Educational Book, American Society of Clinical Oncologists, Meeting 1996:184-185.
36. Daly E, Vessey MP, Barlow D, Gray A, McPherson K, Roche M: Hormone replacement therapy in a risk-benefit perspective. *Maturitas* 1996, 23:247-259.
37. Loprinzi CL: Management of menopausal symptoms in breast cancer survivors. Educational Book, ASCO, 32nd Annual Meeting 1996:190-193.
38. Roy JÁ, Sawka CA, Pritchard KI: Hormone replacement therapy in women with breast cancer: does the risk outweigh the benefits? *J Clin Oncol* 1996, 14:997-1006.
39. Cobleigh MA, Berris RF, Bush T, Davidson NE, Robert NJ, Sparano JÁ, Tormey DC, Wood WC: Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors: a time for change. *JAMA* 1994, 272:540-545.
40. Couzi RJ, Helzlsouer KJ, Fetting JH: Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. *J Clin Oncol* 1995, 13:2737-2744.

41. Hulka BS, Brinton LA: Hormones and breast and endometrial cancers: preventive strategies and future research. *Environ Health Perspect* 1995, 103(suppl 8):185-189.
42. Key TJA: Hormones and cancer in humans. *Mutation Res* 1995, 333:59-67.
43. Hulka BS, Stark AT: Breast cancer: cause and prevention. *Lancet* 1995, 346:883-887.
44. Morabia A, Bernstein M, Héritier S, Khatchatrian N: Relation of breast cancer with passive and active exposure to tobacco smoke. *Am J Epidemiol* 1996, 143:918-928.
45. Smith SJ, Deacon JM, Chilvers CED, for the UK National Case-Control Study Group: Alcohol, smoking, passive smoking and caffeine in relation to breast cancer risk in young women. *Br J Cancer* 1994, 70:112-119.
46. Baron JÁ, Newcomb PA, Longnecker MP, Mittendorf R, Storer BE, Clapp RW, Bogdan G, Yuen J: Cigarette smoking and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996, 5:399-403.
47. Sandler DP, Everson RB, Wilcox AJ: Passive smoking in adulthood and cancer risk. *Am J Epidemiol* 1985, 121:37-48.
48. Perera FP, Estabrook A, Hewer A, Channing K, Rundle A, Mooney LV, Whyatt R, Phillips DH: Carcinogen-DNA adducts in human breast tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995, 4:233-238.
49. Li D, Wang M, Dhingra K, Hittelman WN: Aromatic DNA adducts in adjacent tissues of breast cancer patients: clues to breast cancer etiology. *Cancer Res* 1996, 56:287-293.
50. Mooney LVA, Santella RM, Covey L, Jeffrey AM, Bigbee W, Randall MC, Cooper TB, Ottman R, Tsai W-Y, Wasneh L, Glassman AH, Young T-L, Perera FP: Decline of DNA damage and other biomarkers in peripheral blood following smoking cessation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995, 4:627-634.
51. Alavanja MCR, Sandler DP, McMaster SB, Zahm SH, McDonnell CJ, Lynch CF, Pennybacker M, Rothman N, Dosemeci M, Bond AE, Blair A: The agricultural health study. *Environ Health Perspect* 1996, 104:362-369.
52. Goldberg MS: Occupational risk factors for female breast cancer: a review. *Occup Environ Med* 1996, 53:145-156.
53. Stevens RG, Davis S: The melatonin hypothesis-electric power and breast cancer. *Environ Health Perspect* 1996, 104:135-140.

54. Silverman BG, Brown SL, Bright RA, Kaczmarek RG, Arrowsmithlowe JB, Kessler DA: Reported complications of silicone gel breast implants: an epidemiologic review. *Ann Intern Med* 1996, 124:744-756.
55. Adami HO, Persson I, Ekblom A, Wolk A, Pontn J, Trichopoulos D: The aetiology and pathogenesis of human breast cancer. *Mutation Res* 1995, 333:29-35.
56. Russo J, Russo IH: Development pattern of human breast and susceptibility to carcinogenesis. *Eur J Cancer Prev* 1993, 2:85-100.
57. Colditz GA, Frazier AL: Models of breast cancer show that risk is set by events of early life: prevention efforts must shift focus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995, 4:567-571.
58. Sim E, Stanley LA, Risch A, Thygesen P: Xenogenetics in multifactorial disease susceptibility. *Trends Genet* 1995, 11:509-512.
59. Millikan R, DeVoto E, Newman B, Savits D: Studying environmental influences and breast cancer risk: suggestions for an integrated population-based approach. *Breast Cancer Res Treat* 1995, 35:79-89.
60. Alberg AJ, Daudt AW, Huang HY, Hoffman SC, Comstock GW, Helzlsouer K, Strickland P, Bell DA. N-acetyl-transferase 2 (*NAT2*) genotypes and the risk of breast cancer. Submitted to *Cancer Epidemiology, Biomarkers, & Prevention* (April,2000).

Parte III: Genótipos N-acetiltransferase, tabagismo e câncer de mama

Resumo

As N-acetiltransferases estão envolvidas no metabolismo das arilaminas cancerígenas. A relação entre o status do acetilador, medida pelo fenótipo ou genótipo, e o câncer de mama resultou em alguns achados intrigantes e controversos.

A fumaça do cigarro é uma fonte de exposição à arilamina, mas a evidência epidemiológica quanto a uma possível associação entre o cigarro e o câncer de mama é insuficiente. O genótipo *NAT2* pode influenciar a suscetibilidade à fumaça do cigarro, assim a avaliação da influência combinada do genótipo *NAT2* e o tabagismo é de grande interesse.

Nós conduzimos um estudo de caso-controle aninhado para investigar a associação do genótipo *NAT2*, tabagismo e o risco subsequente de desenvolver câncer de mama em mulheres (110 casos, 113 controles combinados) selecionadas do CLUE II, um coorte prospectivo de Washington County, Maryland, Estados Unidos da América.

Uma tendência significativa ($p=0,05$) de risco aumentado de câncer de mama em relação ao número de alelos acetiladores rápidos foi observada. Comparadas às mulheres com genótipo acetilador lento, as *odds ratios* foram de 1,4 para heterozigotos (Limites de Confiança de 95% (CL) 0,7 ; 2,7) e 3,6 para mulheres homozigotos para o alelo acetilador rápido (95% CL 1,1 ; 11,4). Quando homozigotos e heterozigotos com alelo acetilador rápido foram

agrupados em uma categoria de acetiladores rápidos, o risco de câncer de mama não diferiu de forma significativa entre os acetiladores rápidos ou lentos (OR = 1,6; 95% CL 0,8; 2,9).

Considerado de forma isolada, o uso de cigarros não foi associado de forma significativa ao risco de ocorrência do câncer de mama. Análises, que calcularam esta influência conjunta do genótipo *NAT2* e uso do cigarro no risco de câncer de mama, revelaram associações para fumantes na direção de um risco maior entre os acetiladores lentos e, numa direção protetora entre acetiladores rápidos. Estas associações não foram estatisticamente significantes no total da população estudada, mas interações significantes foram observadas entre casos e controles na pós- menopausa.

Os resultados paradoxais entre “o efeito principal” de *NAT2* e a associação com o tabagismo em análises estratificadas pelo genótipo, sugerem que as exposições a carcinogênicos que são ativados pela *NAT2* que não aqueles da fumaça do cigarro, tais como aminas heterocíclicas da carne cozida, podem ser importantes nesta população de estudo. O resultado quanto ao tabagismo é consistente com a inativação da *NAT2* no câncer de mama.

Introdução

A variação interindividual no metabolismo dos agentes cancerígenos pode afetar a probabilidade de que tais agentes interajam com o DNA do tecido mamário e, por conseguinte, influenciar o risco de câncer de mama.

Diante de exposições similares a um cancerígeno, uma deficiência hereditária ou adquirida na desintoxicação de um carcinogênico químico poderia levar uma mulher a um risco maior de câncer em relação a outra que

tenha uma enzima desintoxicante funcional. Por exemplo, uma comunicação recente (1) sugeriu que mulheres que eram fumantes e que também tinham enzimas N-acetiltransferase inativas apresentavam maior risco para câncer de mama do que aquelas com enzimas N-acetiltransferase funcionantes.

As arilaminas e aminas heterocíclicas são classes de cancerígenos químicos encontrados na fumaça do cigarro e na carne bem-passada, respectivamente. Elas compartilham de rotas metabólicas similares envolvendo ou oxidação pelo citocromo *P450 1A2* (*CYP1A2*), ou *N*- ou *O*-acetilação pelas acetiltransferases (*NAT1* ou *NAT2*).

No primeiro passo do metabolismo hepático, acredita-se que o grupo amina é ou oxidado (*CYP1A2*) formando N-hidroxi-arilaminas ou N-acetilado pela *NAT2* (ou *NAT1*). A N-acetilação, particularmente se ocorrer no fígado, é geralmente considerada como uma etapa de desintoxicação, enquanto que a N-hidroxilação da amina resulta na produção de intermediários reativos com o DNA.

O grupo hidroxila da N-hidróxi-arilamina pode ser *O*-acetilado (ou por *NAT2* ou *NAT1*) em tecidos extra-hepáticos, formando o altamente instável *O*-acetil, N-hidróxi-arilamina ou N-acetoxi-arilamina, que se decompõe no íon aril-nitrênio reativo com o DNA.

O gene *NAT2* é polimórfico em humanos; herdar dois alelos não-funcionais (lentos) resulta em um fenótipo de acetilação lento (2). A atividade de *NAT2* está presente no fígado e no trato intestinal. A frequência de um fenótipo/genótipo lento de acetilação é alta em populações humanas, embora varie entre grupos étnicos e raciais (3).

Acetiladores lentos têm uma taxa reduzida de metabolismo das aminas aromáticas e heterocíclicas, e supostamente nestes indivíduos, arilaminas são desviadas em direção ao caminho da hidroxilação que forma os metabólitos

reativos de DNA. Assim, se considera que os acetiladores lentos têm um maior risco de câncer de bexiga induzido por arilaminas e tabaco (4), e possivelmente, de câncer de mama relacionado com o uso de cigarros(1).

Para o câncer colon-retal, uma rota levemente diferente é proposta, sugerindo que a *O*-acetilação mediada por *NAT2* da *N*-hidroxi-arilamina em tecidos colon-retais é um evento ativador crucial (5). Então, tanto a localização tecidual quanto a ordem seqüencial das reações mediadas por *CYP* e *NAT* são importantes em determinar se o genótipo acetilador lento será um fator de risco ou um fator protetor.

Existe uma forte razão para estudar *NAT2* e o câncer de mama. Exposição a fontes exógenas de cancerígenos químicos pode contribuir para a etiologia do câncer de mama, mas provas definitivas estão faltando no presente momento. Duas décadas atrás, Petrakis e colegas descobriram que fluídos mamários testados foram positivos para atividade mutagênica (6).

Desde então, observações vêm sendo feitas em estudos de tecidos de mamas mostrando evidência de dano de DNA induzido pela fumaça do tabaco (7) e metabolismo de amins heterocíclicas (8). Mais especificamente, foi descoberto que o genótipo *NAT2* está associado com os níveis teciduais de adutos de DNA na glândula mamária (9).

Nós conduzimos um estudo prospectivo de caso-controle aninhado para avaliar a associação entre o genótipo de *NAT2* e o câncer de mama. Por ser o cigarro uma fonte de arilaminas cancerígenas, incluindo 4-aminobifenila e β -naftilamina, que são substratos de *NAT2*, um objetivo adicional foi avaliar a influência conjunta do genótipo *NAT2* e o uso de cigarros no risco de câncer de mama.

Métodos

O estudo foi conduzido em Washington County, uma área semi-rural localizada na parte oeste de Maryland, Estados Unidos da América. Em 1989, uma ampla campanha comunitária, conhecida como CLUE II, foi desenvolvida para provocar a máxima participação possível de adultos em um estudo epidemiológico baseado na população.

A participação consistia em ser entrevistado brevemente e doar uma amostra de sangue. Consentimento prévio foi obtido de todos os participantes. Sangue foi coletado em tubos heparinizados de 20 ml e centrifugado depois de 6 horas da coleta. Os leucócitos foram separadas por centrifugação e armazenadas à - 70° C dentro de 24 horas após a coleta e foram mantidas congelados até o descongelamento para a extração de DNA para esse estudo. Este estudo de caso-controle aninhado foi baseado no coorte de 14.625 mulheres residentes de Washington County que participaram do programa CLUE II.

O Registro de Câncer de Washington County foi usado para verificar os casos de câncer de mama que ocorreram neste coorte de 1990 a 1995. O registro de câncer vem sido mantido desde 1958. As pessoas diagnosticadas com câncer na região foram identificadas principalmente pelos atestados de óbitos e registros de altas do Washington County Hospital – o único hospital local.

Cento e quinze (115) casos de câncer de mama foram identificados cujos diagnósticos ocorreram entre 1990 e 1995 e que não tinham história pregressa de câncer (com exceção de câncer de pele não-melanoma ou de carcinoma *in situ* de colo de útero). Cada caso foi combinado com um controle livre de câncer em relação à idade (+- 1 ano), raça, status quanto à menopausa,

dia do ciclo menstrual para mulheres na pré-menopausa, e data da doação de sangue.

Dos 115 casos e 115 controles originalmente selecionados para inclusão no estudo, 110 casos e 113 controles tiveram DNA extraído de suficiente qualidade para genotipagem de *NAT2* e foram incluídos no presente estudo. Este compreendeu 108 pares combinados, e 2 casos e 5 controles adicionais que não foram combinados em pares.

Dados do questionário

Um breve questionário foi aplicado a todos os participantes do estudo, como uma linha de base, em 1989 e informações mais precisas sobre fatores de risco de câncer de mama foram coletadas usando um questionário que foi enviado aos participantes do estudo em 1995. O questionário inicial continha perguntas sobre educação, altura, peso, uso de medicação durante as 48 horas anteriores ao questionário e tabagismo (“nunca, ex-fumante, ou fumante”). O questionário de 1995, preenchido por 90% dos casos e por 90% dos controles, incluiu informações mais detalhadas relacionadas à exposição à fumaça do tabaco (incluindo informações para o cálculo de pacote-anos de fumo ativo e o status de fumante dos cônjuges como uma medida de exposição ao fumo passivo) e os fatores de risco de câncer de mama, tais como a história reprodutiva e o uso de hormônio exógeno.

Análises de laboratório

O DNA foi extraído dos leucócitos descongelados em um processo de duas fases: alto fracionamento de sal (10), seguido por extração de álcool clorofórmio/isoamil (11). Depois do DNA ter sido extraído, sua concentração foi ajustada para 100 μ g/ml e este foi armazenado à - 70° C até a análise do genótipo. DNA de qualidade suficiente para analisar o genótipo *NAT2* foi obtida para 110 casos e 113 controles. Genotipagem de *NAT2* foi realizada usando uma versão abreviada de método de Doll *et al* (12).

Este método permite a identificação de polimorfismos de nucleotídeo único (PsNU) nas posições G191A, T341C, G590A e G857A: os 4 PsNU mais comuns que reduzem a função da enzima *NAT2*. Indivíduos com dois alelos não-funcionantes foram classificados como acetiladores lentos, enquanto que aqueles que eram homozigotos e heterozigotos em relação ao alelo funcionante (*NAT2* * 4) foram classificados como acetiladores rápidos. O status caso-controle das amostras não foi revelado aos técnicos do laboratório.

Análise estatística

A relação entre o número de alelos de acetilação rápida e o risco de câncer de mama foi avaliado. O status quanto ao tabagismo foi verificado no estudo base de 1989 para todos os participantes do estudo. Pacote-anos de tabagismo e fumo passivo (avaliado pelos cônjuges fumantes) foram incluídos no questionário 1995; estes dados estavam disponíveis em 91% dos casos e 87% dos controles para fumo passivo e em 83% dos casos e 76% dos controles para frequência e duração do tabagismo.

Ao calcular a duração da exposição aos fatores, tais como uso de cigarros e terapia de reposição hormonal, os dados foram truncados na data do diagnóstico do caso para os casos e seus controles combinados. O ajuste por regressão múltipla foi feito para os fatores que mostravam evidência de influenciar as associações entre as exposições de interesse (genótipo *NAT2* e tabagismo) e câncer de mama.

As *odds ratios* encontradas são baseadas nos 108 pares combinados, mas os casos e controles sem combinação em pares foram incluídos para análise estratificada pelo status de acetilador, que foi necessariamente não combinado. As *odds ratios* combinadas foram estimadas através de regressão logística condicional e as *odds ratios* não combinadas através de regressão logística incondicional.

Para análise do tabagismo estratificado pelo status do acetilador, *odds ratios* não combinadas ajustadas pela idade foram estimadas via regressão logística não condicional. Os valores P para interação entre o genótipo acetilador e o tabagismo foram estimados através do Teste de Razão de Probabilidade para um modelo de regressão logística abrangente para incluir o termo de interação.

Devido ao pequeno número de casos de câncer de mama em mulheres na pré-menopausa quando diagnosticados, a análise para avaliar o status pré/pós-menopausa foi limitada exclusivamente aos casos na pós-menopausa quando estratificados de acordo com o status de acetilação e tabagismo.

Um valor p (bi-caudado) de 0,05 ou menos foi considerado para indicar a significância estatística.

Resultados

A idade média em 1989 de ambos casos e controles era de 60 anos. Fatores tais como uma história familiar positiva de câncer de mama (*Odds Ratios* (OR)= 2,4), o índice de massa corpórea (OR=1,4 para >24,47 versus <= 24,47 kg/m²), o consumo de bebida alcoólica (OR= 1,8 para o consumo versus não consumo de bebida alcoólica) estavam na direção esperada.

No entanto, isto não ocorreu em relação às histórias reprodutivas e o uso de hormônio exógeno (para maiores detalhes, ver Tabela 1, na referência 13). Não houve evidência de que fumantes ou ex-fumantes em 1989 tivessem um risco aumentado de câncer de mama durante os cinco anos subseqüentes (Tabela 1). O risco de câncer aumentou levemente, mas não significativamente, de acordo com os pacote-anos de tabagismo.

A exposição ao fumo passivo, por si só, não foi fortemente associada com risco aumentado de câncer de mama. A história de tabagismo ativo foi mais fortemente associada com risco de câncer de mama no questionário de 1995, onde indivíduos expostos passivamente foram categorizados separadamente dos nunca fumantes, porém a associação foi ainda fraca e não estatisticamente significativa.

Entre os controles, 54% tinham genótipo acetilador lento *NAT2*, 41,6% eram heterozigotos e 4,4% eram homozigotos para o alelo acetilador rápido. Comparados àqueles com genótipo acetilador lento, o risco de câncer de mama era levemente elevado e não significativo entre os heterozigotos, mas foi aumentado mais que 3 vezes (OR 3,10; 95% de Limites de Confiança (CL) 1,08; 8,88) entre aqueles homozigotos para o alelo acetilador rápido (Tabela 2).

Estas associações foram tão pronunciadas entre os nunca fumantes quanto para o total da população estudada (dados não demonstrados). Quando estratificado em relação ao status da menopausa, o padrão de associações observado acima foi estatisticamente significativo somente entre as mulheres na pós-menopausa, mas somente 4 mulheres na pré-menopausa neste estudo eram homozigotas para o alelo de acetilação rápida (Tabela2).

Quando aquelas com pelo menos um alelo de acetilação rápida foram combinadas em uma única categoria de acetilador rápido, os acetiladores rápidos tiveram um risco de câncer de mama 1,5 vez aumentado comparado aos acetiladores lentos (OR ajustado 1,56%, 95% CL 0,85; 2,88) – uma associação que foi consistente em ambos os grupos de casos na pré-menopausa (OR ajustado 1,68) e na pós-menopausa (OR ajustado 1,68), mas que não foi estatisticamente significativa.

A associação entre o uso de cigarro e o câncer de mama diferiu pelo status do acetilador, embora nenhum dos testes para interação tenha sido estatisticamente significativo (Tabela3). Entre os acetiladores lentos, a história de tabagismo (no passado ou atual) foi associada a um aumento não significativo do risco de câncer de mama, enquanto que entre acetiladores rápidos, fumantes no passado e atuais tiveram um risco de câncer de mama menor, mas não significativo, do que aquelas que nunca foram fumantes.

Os padrões divergentes na direção das associações entre tabagismo e câncer de mama pelo status do acetilador sugeriram uma interação qualitativa entre o genótipo *NAT2* e o uso de cigarro, mas testes formais para interação não foram estatisticamente significantes. Análises estratificadas para ambos fumo passivo e ativo demonstraram que entre os acetiladores lentos, a exposição a fumaça do cigarro não estava associada com aumento de risco de câncer de

mama: as *odds ratios* foram de 1,77 para fumo passivo e de 2,60 para fumo ativo (p – para tendência = 0,06).

Entre os acetiladores rápidos, àquelas expostas ao fumo passivo ou ativo tiveram um risco de câncer de mama reduzido não significativo. As associações entre os pacote-anos de tabagismo e o câncer de mama estavam na direção de um aumento de risco entre ambos acetiladores lento e rápido.

Havia um número muito pequeno de mulheres na pré-menopausa no estudo para estratificar os dados quanto ao tabagismo e o genótipo acetilador e fazer inferências significativas.

Em análises limitadas aos casos de câncer de mama na pós-menopausa e seus controles, o padrão de associação descrito acima foi ainda mais notável; isto é, o risco de câncer de mama associado com exposição ao tabagismo entre acetiladores lentos tendeu a ser mais forte entre mulheres na pós-menopausa do que na população total estudada, e os testes para interação pelo genótipo *NAT2* foram estatisticamente significantes em relação ao status de fumante em 1989 e à avaliação combinada de fumo ativo e passivo feita em 1995 (Tabela 4).

A análise estratificada pelo status do acetilador (Tabelas 3 e 4) usa os não-fumantes em cada categoria de acetilador como grupo de referência. As associações entre tabagismo e câncer de mama entre os acetiladores rápidos estão freqüentemente em uma direção protetora, ao utilizar esta abordagem.

No entanto, se as *odds ratios* entre os acetiladores rápidos fossem estimadas utilizando os nunca fumantes que eram acetiladores lentos como grupo de referência então as *odds ratios* entre os acetiladores rápidos seriam elevadas em relação aos acetiladores lentos, refletindo o risco aumentado associado com acetilação rápida que foi observado em geral.

Discussão

Nós conduzimos um estudo prospectivo para avaliar a associação entre o genótipo *NAT2* e o câncer de mama, e para avaliar a influência conjunta do genótipo *NAT2* e tabagismo no risco de câncer de mama. Uma tendência estatisticamente significativa de aumento de risco do câncer de mama de acordo com o número de alelos acetiladores rápidos foi observada. Mulheres que eram homozigotas para o alelo de acetilação rápida de *NAT2* tiveram um risco de câncer de mama significativamente aumentado em relação às mulheres com o genótipo acetilador lento de *NAT2*.

A prevalência do genótipo de acetilação rápida homozigoto foi de 4% entre os controles no presente estudo, consistente com as frequências determinadas em outras populações controle brancas dos Estados Unidos (1, 3, 14, 15), e esta aumentou para 13% entre todos os casos de câncer de mama.

Outros estudos relataram que o genótipo acetilador rápido *NAT2* homozigoto foi menos provável de ser encontrado em casos do que em controles (1, 16, 17), fato oposto à direção observada no presente estudo. No estudo bi-racial de Millikan *et al*, as *odds ratios* para homozigotos rápidos versus genótipos acetiladores lentos foi 1,5 entre brancos e de 0.8 entre negros (14).

As diferenças entre estes achados podem ser devido a diferenças nos padrões de exposição às arilaminas cancerígenas nas populações estudadas ou simplesmente à casualidade. Mas até que isto seja esclarecido, avaliar separadamente estes homozigotos e heterozigotos para alelos de acetilação rápida com relação ao risco de câncer de mama antes de combiná-los parece importante.

Em nosso estudo, quando estes heterozigotos e homozigotos para alelos de acetilação rápida foram combinados em uma categoria única de acetiladores rápidos, a acetilação rápida foi associada com um aumento de risco de câncer de mama aproximado de 1,5 vez que não foi estatisticamente significante.

A associação geral na direção de um risco aumentado de câncer de mama entre acetiladores rápidos versus acetiladores lentos, juntamente com a tendência de aumento de risco de câncer de mama com um aumento do número de alelos de acetilação rápida, sugere que nesta população de estudo o papel da *NAT2* como um ativador de pró-cancerígenos sobrepõe-se ao seu papel como um desintoxicador.

Estes resultados são consistentes com um mecanismo envolvendo a N-hidroxilação de arilaminas seguido por acetilação catalizada por *NAT2* (18). Estudos futuros sobre este tópico, que incluem a genotipagem de *CYP1A2*, podem oferecer uma compreensão melhor sobre esta questão, já que o gene *CYP1A2* codifica a enzima responsável pela N-oxidação das arilaminas e é também polimórfico (5).

Isoladamente o uso de cigarros não foi associado com risco de câncer de mama nesse estudo. A associação entre tabagismo e câncer de mama tem sido focada em numerosos estudos epidemiológicos. Na ausência de genotipagem de *NAT2*, não há evidência consistente que aponte o tabagismo como um importante fator na etiologia do câncer de mama.

As estimativas dos riscos relativos raramente foram fortes ou estatisticamente significantes e incluíram associações de proteção (19-22), nula (23-29), e de risco (30-36). Em investigações recentes que avaliaram exposições ao fumo ativo e passivo, ambas exposições foram associadas com risco aumentado de câncer de mama (37,38).

Quando estratificadas pelo genótipo *NAT2*, as associações observadas no presente estudo entre o uso de cigarros e câncer de mama evidenciaram a seguinte divergência: o uso de cigarros tendia a ser associado com um aumento de risco de câncer de mama entre os acetiladores lentos mas não entre os acetiladores rápidos.

Os resultados, então, sugerem que entre as mulheres com genótipo de acetilação lenta, as fumantes são mais suscetíveis a desenvolver câncer de mama do que as não-fumantes. A observação de que o tabagismo está associado com um risco aumentado de câncer de mama entre acetiladores lentos mas não entre acetiladores rápidos foi ainda mais impressionante entre os casos de câncer de mama na pós-menopausa.

Esta observação dá suporte aos achados de Ambrosone *et al*, que observaram que o aumento do risco de câncer de mama associada ao uso de cigarros entre acetiladores lentos foi restrito à doença diagnosticada após a menopausa (1).

Vistos como um todo, os achados do presente estudo parecem paradoxais. O genótipo de acetilação rápida foi fracamente associado com um aumento de risco de câncer de mama, mas o genótipo de acetilação lenta conferiu uma suscetibilidade maior ao tabagismo. Uma possível explicação para estas duas observações aparentemente conflitantes é que uma outra exposição, além do tabagismo, sirva como substrato à *NAT2* e seja relevante para o câncer de mama.

Especificamente, para ser compatível com o achado de que o genótipo de acetilação rápida estava associado na direção de um aumento de risco de câncer de mama, a exposição ou exposições adicionais necessitariam 1) ser ativadas a um pró-cancerígeno pela *NAT2* para atuar como um fator de risco

para câncer de mama e 2) ter um papel mais importante para o risco do câncer de mama do que o tabaco.

Um exemplo de exposição que poderia ir de encontro a esses critérios é representado pelas amins heterocíclicas encontradas na carne cozida (39). Resultados preliminares do nosso grupo sugerem que este tipo de exposição pode ser responsável pelos achados aparentemente paradoxais do presente estudo (Visvanathan K, Strickland P, Bell D, Rothman N, Hoffman S, Helzlsouer K. Associação de *NAT2*, *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1*, alimentos flambados e o risco de câncer de mama: um estudo caso-controle aninhado. Manuscrito em preparação.).

Os resultados de um estudo mostraram que o risco de câncer de mama aumentava com o aumento do consumo de carne bem passada (40), mas estudos iniciais que têm incorporado genótipos *NAT2* e medidas do consumo de carne não têm suportado esta hipótese (41,42).

Devido ao tamanho limitado de nosso estudo, e ao fato de estarem faltando informações em uma proporção significativa de participantes sobre os pacote-anos de tabagismo e exposição ao fumo passivo, a casualidade permanece uma explicação viável para esses achados. É, então, útil comparar os resultados do presente estudo com as 4 investigações anteriores sobre associações entre genótipos *NAT2*, tabagismo e câncer de mama (Tabela 5).

Embora o presente estudo seja consideravelmente menor do que os estudos anteriores, ele é o segundo estudo prospectivo existente. Além disso, a validade externa dos achados do estudo foi reforçada pelo desenvolvimento do estudo dentro de uma coorte de base populacional.

O risco relativo estimado para o “efeito principal” da *NAT2* no câncer de mama tendeu em direção à nulidade. Em estudos anteriores de fenótipo do acetilador, proporções mais altas de acetiladores rápidos foram observadas em

casos de câncer de mama do que em controles em alguns estudos (44,45), mas não em outros (46-49).

A história de tabagismo tende a ser fracamente associada com aumento de risco entre os acetiladores lentos (Tabela 5); quando os resultados brutos dos 5 estudos foram reunidos, usando a *odds ratio* de Mantel-Haenzsel, que é baseada no tamanho do estudo, a associação para fumantes versus nunca fumantes foi de 1,30 (95% CL 1,05; 1,61), e baseada nos 4 estudos que poderiam contribuir com dados foi de 1,23 (95% CL 0,94; 1,62) para ex-fumantes e de 1,32 (95% CL 0,99; 1,76) para fumantes.

Em geral, os resultados deste estudo indicam que as mulheres com status acetilador rápido têm um risco maior de câncer de mama do que aquelas com status acetilador lento. De modo geral estes achados estão em desacordo com resultados anteriores, embora estimativas de risco relativo de 1,4 tenham sido previamente observadas para câncer de mama na pré-menopausa (43) e na pós-menopausa(14).

Se supõe que a relação entre o status acetilador e o risco de câncer de mama seja altamente dependente da gama de exposições relevantes em uma dada população, assim, uma avaliação mais detalhada destas exposições é necessária para esclarecer esta questão.

Os resultados do presente estudo também suportam a hipótese de que entre as mulheres que são acetiladores lentos, o tabagismo é associado com um aumento de risco do câncer de mama, uma associação que não parece estar presente entre acetiladores rápidos. De fato, a evidência atual indica que esta hipótese pode ter mérito.

Contudo, a evidência existente está longe de ser conclusiva, já que mesmo entre acetiladores lentos, a associação entre tabagismo e câncer de mama é fraca. A relação entre o genótipo *NAT2*, tabagismo, e câncer de mama é

uma história em andamento, cuja resolução pode levar a um melhor entendimento da etiologia do câncer de mama.

Enquanto esta questão segue sendo de grande interesse científico, os efeitos adversos à saúde documentados sobre o tabagismo fazem com que este seja a principal causa de morbidade evitável e de mortalidade prematura mundialmente. Logo, já existem razões mais que convincentes para não fumar cigarros, à revelia da possível ligação entre tabagismo e câncer de mama.

Table 1. The relative odds of breast cancer according to cigarette smoking status.

<u>smoking variable</u>	<u># cases/controls²</u>	<u>OR (95% Confidence Limits)</u>
Smoking status in 1989		
Never	75/72	1.0
Former	27/24	1.07 (0.56, 2.06)
Current	13/19	0.66 (0.30, 1.44)
Active/passive smoking (1995)		
Never	30/34	1.0
Passive only	32/32	1.18 (0.59, 2.38)
Active	42/34	1.42 (0.70, 2.87)
Missing	11/15	0.87 (0.35, 2.21)
P_{trend}^1		0.45
Pack-years (1995)		
None	65/68	1.0
0.1-15	13/9	1.41 (0.58, 3.41)
>15 to <=82.5	17/11	1.70 (0.70, 4.15)
Missing	20/27	0.76 (0.37, 1.54)
P_{trend}^1		0.26

¹ Missing data were not included in the tests for trend.

² Total number of patients (cases + controls = 230) *before* DNA extraction.

Table 2. The relative odds of breast cancer according to NAT2 genotype.

<i>NAT2</i>	cases	controls		additionally
acylator	n (%)	n (%)	matched OR	adjusted OR*
status				
All cases and controls				
Slow ¹	50 (45.5)	61 (54.0)	1.0	1.0
Intermediate	46 (41.8)	47 (41.6)	1.26 (0.72, 2.21)	1.42 (0.74, 2.72)
Rapid	14 (12.7)	5 (4.4)	3.10 (1.08, 8.88)	3.57 (1.12, 11.4)
P _{trend}			0.05	0.05
Premenopausal cases and controls				
Slow ¹	9 (37.5)	12 (48.0)	1.0	1.0
Intermediate	13 (54.2)	11 (44.0)	1.58 (0.48, 5.19)	1.69 (0.43, 6.64)
Rapid	2 (8.3)	2 (8.0)	1.33 (0.15, 11.07)	1.48 (0.13, 16.32)
P _{trend}			0.47	0.55
Postmenopausal cases and controls				
Slow ¹	41 (47.7)	49 (55.7)	1.0	1.0 **
Intermediate	33 (38.4)	36 (40.9)	1.11 (0.59, 2.10)	1.20 (0.57, 2.54)
Rapid	12 (14.0)	3 (3.4)	4.14 (1.15, 14.98)	5.27 (1.22, 22.73)
P _{trend}			0.66	0.03

* Adjusted for family history, passive smoking, age at first birth, age at menarche, and body mass index.

** Adjusted for family history, passive smoking, body mass index.

¹ Referent category.

Table 3. The relative odds of breast cancer according to cigarette smoking status, stratified by *NAT2* genotype.

smoking variable	Slow Acetylators (n=111)		Rapid Acetylators (n=112)		P _{interaction}
	# cases/ controls	adjusted OR	# cases/ controls	adjusted OR	
Smoking status in 1989					0.24
Never	28/38	1.0	44/32	1.0	
Former	14/14	1.45 (0.59, 3.56)	11/10	0.77 (0.29, 2.06)	
Current	8/9	1.26 (0.42, 3.74)	5/10	0.36 (0.11, 1.18)	
Active/passive¹					0.47
Never	10/21	1.0	19/12	1.0	
Passive only	14/16	1.77 (0.60, 5.20)	17/15	0.74 (0.27, 2.03)	
Active	23/19	2.60 (0.98, 6.95)	17/15	0.71 (0.26, 1.94)	
P _{trend}		0.06		0.51	
Pack-years^{1,2}					0.71
None	25/38	1.0	38/28	1.0	
0.1-15	6/5	1.84 (0.50, 6.83)	6/4	1.12 (0.29, 4.39)	
>15, ≤82.5	10/8	1.99 (0.68, 5.81)	6/3	1.49 (0.34, 6.57)	
P _{trend}		0.17		0.60	

Adjusted for age and menopausal status.

¹ Reported in 1995. The number of cases and controls included in these analyses is less due to missing data.

² Pack-years=[(#cigarettes per day)*(years of smoking)]/(20)

Table 4. The relative odds of breast cancer according to cigarette smoking status among postmenopausal cases of breast cancer, stratified by NAT2 genotype.

smoking variable	Slow Acetylators (n=90)		Rapid Acetylators (n=84)		P _{interaction}
	# cases/ controls	adjusted OR	# cases/ controls	adjusted OR	
Smoking status in 1989					0.01
Never	21/32	1.0	36/22	1.0	
Former	12/11	1.83 (0.67, 5.01)	7/7	0.58 (0.17, 1.92)	
Current	8/6	2.56 (0.71, 9.19)	2/10	0.11 (0.02, 0.61)	
Active/passive¹					0.01
Never	6/15	1.0	15/7	1.0	
Passive only	12/16	1.81 (0.54, 6.11)	15/12	0.59 (0.18, 1.90)	
Active	21/15	4.03 (1.23, 13.27)	10/13	0.35 (0.10, 1.21)	
P _{trend}		0.02		0.09	
Pack-years^{1,2}					0.09
None	19/32	1.0	32/19	1.0	
0.1-15	5/4	2.11 (0.50, 8.90)	3/3	0.60 (0.11, 3.29)	
>15,<=82.5	10/7	2.87 (0.88, 9.32)	3/3	0.59 (0.10, 3.30)	
P _{trend}		0.08		0.40	

Adjusted for age.

¹ Reported in 1995. The number of cases and controls included in these analyses is less due to missing data.

² Pack-years= [(#cigarettes per day)*(years of smoking)] (20)

Table 5. Summary of epidemiologic studies of NAT2 genotype, smoking, and breast cancer.

<u>Author (Yr)</u>	<u>Study Location</u>	<u>#cases/controls</u>	<u>Genotype frequency: controls</u>	<u>NAT2 main effect (rapid vs. slow)</u>	<u>Smoking main effect</u>		<u>Smoking, by acetylator status</u>	
					<u>never</u>	<u>curr. 2 yrs ago</u>	<u>Slow acetylators</u>	<u>Rapid acetylators</u>
Ambrosone ¹ (1996)	Upstate New York	304/327	46% rapid 54% slow	0.90 1.11 (premenopausal) 0.77 (postmenopausal)	1.0 (never) [no former]	1.0 [no former]	1.0 [no former]	
Hunter ⁴³ (1997)	U.S. nurses	466/466	42% rapid 58% slow	1.1 1.4 (premenopausal) 1.0 (postmenopausal)	1.0 (never) 1.3 (former) 1.3 (current 1) 1.6 (current 2)	1.0 1.3 1.4 1.9	1.0 1.2 1.1 1.2	
Millikan ¹⁴ (1998)	North Carolina	498/473	48% rapid 52% slow	1.14 0.91 (premenopausal) 1.43 (postmenopausal)	1.0 (never) 1.0 (former) 1.3 (current)	1.0 1.26 1.02	1.0 1.26 1.06	
Huang ¹⁷ (1999)	Taiwan	139/133	79% rapid 21% slow	0.55 0.66 (premenopausal) 0.43 (postmenopausal)	1.0 (never) 4.5 (ever)	1.0 infinity [ever] (p=.14)	1.0 2.2 [ever]	
Present study	Washington County, Maryland	113/110	46% rapid 54% slow	1.48 1.68 (premenopausal) 1.60 (postmenopausal)	1.0 (never) 1.07 (former) 0.66 (current)	1.0 1.45 1.26	1.0 0.77 0.33	

The study of Ambrosone et al, Millikan et al, and Huang et al were case-control studies. The study of Hunter et al and the present study were nested case-control.

Referências

1. Ambrosone, C.B., Freudenheim, J.L., Graham, S., Marshall, J.R., Vena, J.E., Brasure, J.R., Michalek, A.M., Laughlin, R., Nemoto, T., Gillenwater, K.A., Harrington, A.M., Shields, P.G. Cigarette smoking N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms and breast cancer risk. *J.A.M.A.*, 276:1494-1501,1996.
2. Smith, G., Stanley, L.A., Sim, E., Strange, R.C., Wolf, C.R. Metabolic polymorphisms and cancer susceptibility. *Cancer Surveys*, 25:27-65, 1995.
3. Bell, D.A., Taylor, J.A., Butler, M.A., Stephens, E., Wiest, J., Brubaker, L., Kadlubar, F., Lucier, G.W. Genotype/phenotype discordance for human arylamine N-acetyl transferase (NAT2) reveals a new slow-acetylator allele common in African-Americans. *Carcinogenesis*, 14:1689-1692,1993.
4. Silverman, D.T., Morrison, A.S., Devesa, S.S. Bladder cancer. In: Schottenfeld D., Fraumeni J.F. (Eds.) *Cancer epidemiology and prevention* (2nd edition). Oxford University Press: New York, 1996; 1156-1179.
5. Minchin, R.F., Kadlubar, F.F., Bett, K.F. Role of acetylation in colorectal cancer. *Mutat. Res.*, 290:35-42, 1993.
6. Petrakis, N.L., Maack, C.A., Lee, R.E., Lyon, M. Mutagenic activity in nipple aspirates of human breast fluid. *Cancer Res.*, 40: 188-189, 1980.
7. Perera, F.P., Estabrook, A., Hewer, A., Channing, K., Rundle, A., Mooney, L.A., Whyatt, R., Phillips, D.H. Carcinogen-DNA adducts in human breast tissue. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 4:233-238, 1995.
8. Sadrieh, N., Davis, C.D., Snyderwine, E.G. N-Acetyltransferase expression and metabolic activation of the food-derived heterocyclic amines in the human mammary gland. *Cancer Res.*, 56:2683-2687, 1996.
9. Pfau, W., Stone, E.M., Brockstedt, U., Carmichael, P.L., Marquardt, H., Phillips, D.H. DNA adducts in human breast tissue: association with N-acetyltransferase-2 (NAT2) and NAT1 genotypes. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 7:1019-1025, 1998.
10. Miller, S.A., Dykes, D.D., Polesky, H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.*, 16:1215, 1998.
11. Maniatis, T., Fritsch, E.F., Sambrook, J. *Molecular cloning: a laboratory manual*. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory 1982; 458-9.

12. Doll, M.A., Fretland, A.J., Deitz, A.C., Hein, D.W. Determination of human NAT2 acetylator genotype by restriction-fragment-length-polymorphism and allele-specific amplification. *Analytical Biochemistry*, 231:413-420, 1995.
13. Helzlsouer, K.J., Selmin, O., Huang, H.-Y., Strickland, P.T., Hoffman, S., Alberg, A.J., Watson, M., Comstock, G.W., Bell, D. Association between glutathione S-transferase M1, P1, and T1 genetic polymorphisms and the development of cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 90:512-518, 1998.
14. Millikan, R.C., Pittman, G.S., Newman, B., Tse, C.-K.T., Selmin, O., Rockhill, B., Savitz, D., Moorman, P.G., Bell, D.A. Cigarette smoking, N-acetyltransferases 1 and 2, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 7:371-378, 1998.
15. Gross, M., Kruisselbrink, T., Anderson, K., Lang, N., McGovern, P., Delongchamp, R., Kadlubar, F. Distribution and concordance of N-acetyltransferase genotype and phenotype in a American population. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 8:683-692, 1999.
16. Agundez, J.A.G., Ladero, J.M., Olivera, M., Abildua, R., Roman, J.M., Benitez, J. Genetic analysis of the arylamine N-acetyltransferase polymorphism in breast cancer patients. *Oncology*, 52:7-11, 1995.
17. Huang, C., -S., Chern, H., -D., Shen, C.-Y., Hsu, S.-M., Chang, K.-J.. Association between N-acetyltransferase 2 (*NAT2*) genetic polymorphism and development of breast cancer in postmenopausal Chinese women in Taiwan, an area of great increase in breast cancer incidence. *Int. J. Cancer*, 82:175-179, 1999.
18. Schut, H.A.J., Snyderwine, E.G. DNA adducts of heterocyclic amine food mutagens: implications for mutagenesis and carcinogenesis. *Carcinogenesis* 20:353-368, 1999.
19. Baron, J.A., Byers, T., Greenberg, E.R., Cummings, K.M., Swanson, M. Cigarette smoking in women with cancers of the breast and reproductive organs. *J. Natl. Cancer Inst.* 77:677-680, 1986.
20. O'Connell, D.L., Hulka, B.S., Chambless, L.E., Wilkinson, W.E., Deubner, D.C. Cigarette smoking, alcohol consumption, and breast cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.*, 78:229-234, 1987.
21. Ghadirian, P., Lacroix, A., Perret, C., Maisonneuve, P., Boyle, P. Sociodemographic characteristics, smoking, medical and family history, and breast cancer. *Cancer Detect. Prev.*, 22:-485-494, 1998.
22. Gammon, M.D., Schoenberg, J.B., Teitelbaum, S.L., Brinton, L.A., Potischman, N., Swanson, C.A., Brogan, D.J., Coates, R.J., Malone, K.E., Stanford, J.L. Cigarette

- smoking and breast cancer risk among young women (United States). *Cancer Causes Control*, 9:583-590, 1998.
23. Rosemberg, L., Schwingl, P.J., Kaufman, D.W., Miller, D.R., Helmrich, S.P., Stolley, P.D., Schottenfeld, D., Shapiro, S. Breast cancer and cigarette smoking. *N. Engl. J. Med.*, 310: 92+94, 1984.
 24. Adami, H.-O., Lund, E., Bergstrom, R., Meirik, O. Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of breast cancer in young women. *Br. J. Cancer*, 58:832-837, 1988.
 25. London, S.J., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Willett, W.C., Rosner, B.A., Speizer, F.E. Prospective study of smoking and the risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 81:1635-1631, 1989.
 26. Schechter, M.T., Miller, A.B., Howe, G.R., Baines, C.J., Craib, K.J.P., Wall, C. Cigarette smoking and breast cancer: case-control studies of prevalent and incident cancer in the Canadian National Breast Cancer Screening Study. *Am. J. Epidemiol.*, 130: 213-220, 1989.
 27. Vatten, L.J., Kvinnsland, T. Cigarette smoking and risk of breast cancer: a prospective study of 24,329 Norwegian women. *Eur. J. Cancer*, 26: 830-833, 1990.
 28. Baron, J.A., Newcomb, P.A., Longnecker, M.P., Mittendorf, R., Storer, B.E., Clapp, R.W., Bogdan, G., Yuen, J. Cigarette smoking and breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 5: 399-403, 1996.
 29. Field, N.A., Baptiste, M.S., Nasca, P.C., Metzger, B.B. Cigarette smoking and breast cancer. *Int. J. Epidemiol.*, 21: 842-848, 1992.
 30. Brinton, L.A., Schairer, C., Stanford, J.L., Hoover, R.N. Cigarette smoking and breast cancer. *Am. J. Epidemiol.*, 123: 614-622, 1986.
 31. Hiatt, R.A., Fireman, B.H. Smoking, menopause, and breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 76: 833-838, 1986.
 32. Stockwell, H.G., Lyman, G.H. Cigarette smoking and the risk of female reproductive cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 157:35-40, 1987.
 33. Brownson, R.C., Blackwell, C.W., Pearson, D.K., Reynolds, R.D., Richens, J.W., Papermaster, B.W. Risk of breast cancer in relation to cigarette smoking. *Arch. Intern. Med.*, 148: 140-144, 1988.
 34. Rohan, T.E., Baron, J.A. Cigarette smoking and breast cancer. *Am. J. Epidemiol.*, 129: 36-42, 1989.

35. Chu, S. Y., Stroup, N. E., Wingo, P. A., Lee, N. C., Peterson, H. B., Gwinn, M.L. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Am. J. Epidemiol.*, 131: 244-253, 1990.
36. Palmer, J. R., Rosenberg, L., Clarke, E. A., Stolley, P. D., Warshauer, M. E., Zauber, A. G., Shapiro, S. Breast cancer and cigarette smoking: a hypothesis. *Am. J. Epidemiol* 1991; 134: 1-13.
37. Lash, T. L., Aschengrau, A. Active and passive cigarette smoking and the occurrence of breast cancer. *Am. J. Epidemiol.*, 149: 5-12, 1999.
38. Morabia, A., Bernstein, M., Heritier, S., Khatchatrian, N. Relation of breast cancer with passive and active exposure to tobacco smoke. *Am. J. Epidemiol.*, 143:918-928, 1996.
39. Degen, G. H., Pfau, W. Food-derived carcinogens and breast cancer risk. *Nutrition*, 14: 710-712, 1998.
40. Zheng, W., Gustafson, D.R., Sinha, R., Cerhan, J.R., Moore, D., Hong, C.-P., Anderson, K.E., Kushi, L.H., Sellers, T.A., Folsom, A. R. Well-done meat intake and the risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 90: 1724-1729, 1998.
41. Gertig, D.M., Hankinson, S.E., Hough, H., Spiegelman, D., Colditz, G.A., Willett, W.C., Kelsey, K.T., Hunter, D.J. N-acetyltransferase 2 genotypes, meat intake and breast cancer risk. *Int. J. Cancer*, 80: 13-17, 1999.
42. Ambrosone, C.B., Freudenheim, J.L., Sinha, R., Graham, S., Marshall, J.R., Vena, J.E., Laughlin, R., Nemoto, T., Shields, P.G. Breast cancer risk, meat consumption and N-acetyltransferase (NAT2) genetic polymorphisms. *Int. J. Cancer*, 75 825-830, 1998.
43. Hunter, D.J., Hankinson, S.E., Hough, H., Gertig, D.M., Garcia-Closas, M., Spiegelman, D., Manson, J.E., Colditz, G.A., Willett, W.C., Speizer, F.E., Kelsey, K. A prospective study of NAT2 acetylation genotype, cigarette smoking, and risk of breast cancer. *Carcinogenesis*, 18: 2127-2132, 1997.
44. Bulovskaya, L.N., Krupkin, R.G., Bochina, T.A., Shipkova, A.A., Pavlova, M.V. Acetylator phenotype in patients with breast cancer. *Oncology*, 35: 185-188, 1978.
45. Sardas, S., Cok, I., Sardas, O.S., Ilhan, O., Karakaya, A.E. Polymorphic N-acetylation capacity in breast cancer patients. (Letter) *Int. J. Cancer*, 46: 1138-1139, 1990.
46. Ilett, K.F., Detchon, P., Ingram, D.M., Castleden, W.M. Acetylation phenotype is not associated with breast cancer. *Cancer Res.*, 50: 6649-6651, 1990.

47. Webster, D.J.T., Flok, D., Jenkins, J., Hutchings, A., Routledge, P.A. Drug acetylation in breast cancer. *Br. J. Cancer*, 60: 236-237, 1989.
48. Philip, P.A., Rogers, H.J., Millis, R.R., Rubens, R.D., Cartwright, R.A. Acetylator status and its relationship to breast cancer and other diseases of the breast. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 23: 1701-1706, 1987.
49. Ladero, J.M., Fernandez, M.J., Palmeiro, R., Munhoz, J.J., Jara, C., Lazaro, C., Perez-Manga, G. Hepatic acetylator polymorphism in breast cancer. *Oncology*, 44: 341-344, 1987.

Parte IV: **Educação em controle do tabagismo durante a escola médica**

Prólogo

Uma conquista fundamental no controle do tabagismo se refere à educação dos futuros médicos quanto aos efeitos adversos do uso do tabaco para a saúde e estratégias para prevenção e cessação do fumo. Por conseguinte, como um primeiro passo na implementação de um programa de educação antitabágica no curriculum da escola médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, nós examinamos as atitudes e conhecimento dos acadêmicos de medicina referentes ao tabagismo.

A seguir serão revisadas informações básicas relacionadas ao controle do tabagismo e voltadas à educação em saúde de profissionais de saúde (parte V) e à população (parte VI).

Um Primeiro Passo na Incorporação de Educação em Tabagismo no Currículo de uma de Escola Médica Brasileira: Resultados de uma Pesquisa para Avaliar Conhecimento, Atitudes, Comportamento e Práticas Clínicas de Estudantes de Medicina sobre o Tabagismo

Resumo

Doenças relacionadas ao tabagismo são as principais causas de morbidade e mortalidade no Brasil. Apesar de uma prevalência do tabagismo de aproximadamente 40%, existe um limitado esforço nacional para reduzir o uso do tabaco no Brasil através da educação pública e do treinamento de profissionais da saúde para promover educação em tabagismo. Em particular, a necessidade por informações sobre o tabaco requer aumentada ênfase durante a graduação médica. Um programa educacional sobre adição à nicotina durante a escola médica poderia facilitar a incorporação de intervenções para a cessação do fumo na práticas médicas de rotina. Como um passo preliminar em direção à implementação de uma educação em tabagismo e um programa de intervenção, este estudo foi concebido para avaliar o conhecimento e as atitudes sobre tabagismo entre estudantes de medicina brasileiros. Quinhentos e treze (N=513) estudantes de medicina da universidade Federal do Rio Grande do Sul, o estado mais ao sul do Brasil, preencheram um questionário durante o ano escolar acadêmico de 1995-1996. A maioria dos estudantes reconhece os efeitos adversos à saúde causados pelo fumo e a importância de seu papel profissional em promover a cessação do tabagismo. Em contradição, no entanto, poucos estudantes de medicina correntemente provêm seus pacientes fumantes com intervenção mesmo mínima. Esta discrepância suporta a idéia de que o treinamento em adição à

nicotina e técnicas de cessação de tabagismo ajudaria estudantes de medicina a desenvolver habilidades e confiança necessárias para intervir com sucesso em seus pacientes atuais e futuros.

Introdução

O tabagismo é a principal causa de morte prevenível. Se o atual padrão de consumo de tabaco continuar, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a mortalidade anual da epidemia tabágica irá aumentar dos atuais 3 milhões de mortes para 10 milhões de mortes por volta do ano 2025¹. Quase três quartos destas mortes preveníveis irão ocorrer em países em desenvolvimento.²

As doenças relacionadas com o tabaco são a principal causa de morbidade e mortalidade no Brasil. No sul do Brasil, aproximadamente 10% de todas as mortes estão associadas com o tabagismo.³ Até mesmo o número *combinado* de mortes por outras causas preveníveis, tais como acidentes de trânsito, SIDA, álcool, cocaína, suicídio, homicídio e incêndios, não excede as mortes relacionadas ao tabaco.

Mundialmente, como no Brasil, o progresso no controle do tabaco não acompanhou o ritmo e volume dos achados das pesquisas biomédicas sobre o riscos do fumo para a saúde.⁴ A prevenção das doenças relacionadas ao tabaco é complexa e necessita de médicos, outros profissionais de saúde, educadores, organizações comunitárias, legisladores e da mídia.⁵ Uma importante estratégia de controle do tabaco é fortalecer o papel dos médicos e outros profissionais da saúde.⁶ Como a maioria das escolas médicas ensina pouco, senão nada, sobre como prevenir e tratar a dependência à nicotina, a

necessidade de um melhor treinamento é aguda. Isto é especialmente verdadeiro em países em desenvolvimento.

Este estudo foi conduzido para avaliar atitudes, crenças, conhecimento, e comportamento relacionados ao fumo dos estudantes de medicina com a intenção de utilizar estes dados para a implementação de um componente formal no curriculum escolar médico sobre o controle do tabagismo.^{7,8}

Métodos

Um questionário anônimo foi aplicado aos estudantes de medicina da Universidade do Rio Grande do Sul durante o ano acadêmico de 1995-1996. Do total de 700 estudantes de medicina que receberam os questionários, 513 (73%) participaram da pesquisa. O questionário avaliou a história de fumo, a história de cessação, o conhecimento de doenças relacionadas ao fumo, práticas clínicas relacionadas à cessação do fumo, atitudes sobre regulação e controle do tabaco e interesse em educação e treinamento em cessação do fumo.

Os dados foram analisados usando distribuições de frequência e tabulações cruzadas. Ao comparar as respostas entre os subgrupos de interesse (estágio pré-clínico versus estágio clínico de treinamento, fumantes versus não-fumantes), valores-p foram estimados usando o Teste Exato de Fisher. A associação entre o hábito de fumar dos pais e o hábito de fumar dos estudantes foi avaliada de acordo com o número de pais que fumavam, com razões de prevalência estrato-específicas e limites de confiança 95% calculados e utilizando o teste de Mantel para a tendência.⁹ Todos os valores-p foram bi-

caudais. Devido à falta de informação para certas variáveis, o número de estudantes incluídos na análise apresentou uma leve flutuação.

Resultados

A maioria dos estudantes de medicina tinha entre 17 e 25 anos de idade e 57% era homens (Tabela 1). Sessenta e seis por cento deles estavam na fase pré-clínica do treinamento escolar médico. O tabagismo foi raro comparado à população em geral e entre os fumantes a quantidade de cigarros usada foi relativamente baixa. Mesmo entre os atuais fumantes, a quantidade consumida de cigarros foi baixa, já que onze por cento dos estudantes estavam fumando correntemente e somente 3% fumavam diariamente (Tabela1). Em média, os fumantes atuais tinham fumado por 3,5 anos e fumavam seis cigarros por dia.

Muitos dos estudantes de medicina que fumavam correntemente mencionaram vontade em parar de fumar. Dos fumantes atuais que responderam aos itens do questionário sobre tentativas de parar de fumar, 60% (19/32) nunca haviam feito uma tentativa séria para parar de fumar e 49% (15/31) tinham tentado parar de fumar nos últimos doze meses. Três quintos (15/25) dos estudantes de medicina que eram atuais fumantes mantinham planos de parar de fumar durante os próximos seis meses. Somente 35% e 18% deles já tinham recebido conselho para parar de fumar de um médico ou de um dentista, respectivamente.

O tabagismo dos pais foi fortemente associado com o status de fumante dos estudantes de medicina. O risco de ser um fumante no presente aumentou de acordo com o número de pais que fumavam, de modo que se ambos os pais fumassem, um estudante tinha uma probabilidade 3 vezes maior

de ser um fumante corrente do que se nenhum dos dois pais fumasse (Tabela 2).

A Tabela 3 resume a percentagem de alunos que responderam “verdadeiro” à questão “Existe associação entre o uso de cigarros e as seguintes doenças?”. A maioria dos estudantes parecia ter conhecimento sobre os efeitos adversos do fumo à saúde e seu aprendizado melhora significativamente durante o curso. Entre as doenças listadas, menos da metade dos estudantes de medicina estava ciente que o fumo estava associado com câncer de rim e de pâncreas.

As Tabelas 4 e 5 mostram a discrepância entre a prática atual dos estudantes e sua prática futura intencionada. Os itens do questionário diferiam, mas o tema é o mesmo. Estes resultados revelam que enquanto o método corrente de prática dos alunos pode ser caracterizado como “não-intervencionista”, os alunos, quase universalmente, acreditam que eles terão uma conduta muito intervencionista em sua prática futura. Ao examinar esta discrepância detalhadamente, fica evidente que ambos comportamentos presente e futuro estão altamente correlacionados, mas que há uma falta de correlação entre os comportamentos atual e futuro: 70% dos estudantes concordaram que, como futuros médicos, eles irão dar aconselhamento para a cessação do fumo em cada contato apropriado com o paciente. Por outro lado, durante a escola de medicina, somente 20% deles sempre executam tais práticas.

Em geral, os alunos de medicina expressaram interesse em aprender mais sobre intervenções em cessação de fumo (76%), terapia de reposição com nicotina em particular (70%), e em incorporar um treinamento formal sobre a cessação de fumo no currículo de medicina (88%).

A vasta maioria dos estudantes de medicina apoiou as várias medidas

de controle do tabaco listadas na Tabela 6. Em geral, os estudantes de medicina que nunca fumaram ou que fumaram menos de 100 cigarros em toda a sua vida estavam mais inclinados de modo significativo a favorecer as várias estratégias de controle do tabaco do que aqueles que haviam fumado mais de 100 cigarros em toda a sua vida.

Três quartos ou mais dos que responderam concordaram que as razões para não fumar incluíam proteger a própria saúde, autodisciplina, dar bom exemplo para os outros, evitar o desconforto de outros e economizar dinheiro (Tabela 7). A minoria dos estudantes sentiu que pressão dos colegas foi um bom motivo para não fumar. Ex-fumantes e fumantes atuais consideraram menos os efeitos do fumo sobre os outros como uma razão para não fumar; para pacientes, adultos e outros profissionais da saúde, estas diferenças foram estatisticamente significantes.

Diferenças importantes não foram observadas entre o status de treinamento pré-clínico versus clínico dos estudantes com relação às abordagens a pacientes que fumam e atitudes em relação às estratégias de controle do tabaco e razões para não fumar (dados não demonstrados).

Discussão

O Brasil está entre os países da América Latina com a mais alta prevalência de tabagismo.¹⁰ Em particular, o Rio Grande do Sul, o estado mais ao sul do Brasil, tem uma alarmante alta mortalidade relacionada com o tabaco: 10% de todas as mortes estão associadas ao fumo.² A construção de duas das maiores fábricas de cigarro do mundo e o projeto “Y1”, um experimento genético para aumentar o conteúdo de nicotina na folha de uma espécie de tabaco¹¹, são exemplos recentes da expansão da indústria tabageira

no Rio Grande do Sul.

Uma importante arma no controle do tabaco consiste na educação dos futuros médicos sobre os efeitos adversos à saúde do uso do tabaco, estratégias para preveni-lo e a promoção da cessação do fumo.^{6,7} Por conseguinte, como um primeiro passo para a implementação de educação em relação ao tabagismo no currículo da escola de medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, nós examinamos as atitudes e o conhecimento dos estudantes de medicina em relação ao controle do tabaco.

A prevalência do fumo entre os médicos é geralmente muito menor do que na população em geral, o que também foi verdadeiro na população desse estudo. Provavelmente, pelo fato dos estudantes de medicina terem melhor educação em saúde e pertencerem a um status sócio-econômico mais alto.^{12,13} A dependência à nicotina foi rara em nossa amostra, pois somente uma pequena proporção dos estudantes de medicina era correntemente de fumantes diários que tendiam fumar relativamente poucos cigarros por dia¹⁴.

Paine et al relataram resultados semelhantes em uma amostra menor de uma outra escola brasileira de medicina¹⁵. No entanto, os estudantes de medicina que fumam representam um grupo alvo importante para estratégias de intervenção em cessação do fumo. O número relativamente baixo de cigarros por dia e seu desejo de parar sugerem que as chances de uma intervenção bem sucedida podem ser altas.

Observamos uma tendência de dose-resposta com o risco de um estudante ser fumante aumentar quando o número de pais que fumavam aumentou. Este achado assinala a importância de incluir uma pesquisa de prevenção focando adultos jovens.^{16,17}

Os estudantes em estágio clínico de treinamento tenderam a ter mais conhecimento dos efeitos adversos do fumo à saúde. Então, mesmo na falta de

um componente formal do currículo dedicado ao tabagismo, os estudantes estão aumentando seu conhecimento sobre os riscos à saúde associados ao tabaco durante a escola médica. No entanto, mesmo entre os estudantes na fase clínica do treinamento, uma proporção substancial não estava ciente de certas doenças relacionadas ao tabaco.

A maioria dos estudantes pesquisados concordou com várias razões para não fumar e apoiaram estratégias de controle do tabaco. Interessantemente, as respostas diferiram de acordo com o próprio comportamento do estudante em relação ao fumo. Comparados aos estudantes que fumaram menos de 100 cigarros, aqueles que fumaram mais de 100 cigarros durante a sua vida tiveram uma menor probabilidade de se considerarem um modelo para os outros como uma razão para não fumar e foram menos prováveis em apoiar os esforços para controlar o tabaco. Estes resultados reiteram a idéia de que estudantes de medicina que fumam podem ser um grupo alvo importante para uma intervenção especial.

Considerando que os pacientes não são aconselhados rotineiramente para pararem de fumar pelos seus médicos, a discrepância¹⁸ entre o comportamento atual e o comportamento futuro esperado dos estudantes no que concerne às abordagens clínicas de pacientes que fumam é potencialmente importante. A prática padrão corrente dos estudantes foi “não-intervencionista”, mas a maioria dos estudantes referiu uma expectativa de uma prática futura muito orientada para a intervenção.

Além disso, a abordagem atual dos estudantes aos fumantes é dissociada de suas crenças e conhecimento. Estes achados sugerem um número de possibilidades. Talvez, os estudantes tenham a intenção de fazer mais intervenções em seus pacientes quanto a cessação do fumo e : (1) estariam fazendo mais intervenções durante a escola médica, se o presente

sistema apoiasse mais esse uso específico do tempo ou (2) estão esperando desenvolver habilidades e confiança necessárias para tal durante o curso médico.^{19,20} Por outro lado, os estudantes podem não reconhecer completamente a limitada natureza de seus hábitos clínicos correntes em relação ao uso do tabaco, ou ainda terem expectativas futuras não-realistas.

Estas são apenas algumas interpretações possíveis dos dados que provêm hipóteses para pesquisas futuras sobre esses intrigantes achados. Independente das razões subjacentes, a presente evidência sugere que os médicos estariam atuando melhor, hoje em dia, se eles tivessem sido treinados durante a escola médica em técnicas específicas de intervenção para assistir seus pacientes com aconselhamento em relação à adição à nicotina.

TABLE 1. Demographic characteristics and smoking status among medical students (Federal University of Rio Grande do Sul/Brazil), year 1995-1996.

Characteristics	Number	Percent
Total	513	100
Age (years)		
17-19	130	25.3
20-22	257	50.7
23-25	100	19.5
26-38	24	4.7
Not stated	2	0.4
Sex		
Male	293	57.1
Female	219	42.7
Stage of Training		
Preclinical	338	65.9
Clinical	175	34.1
Smoking Status		
Never smoked	305	59.6
Trier (< 100 cigarettes)	139	27.1
Ex-smoker (> 100 cigs)	12	2.3
Current occasional	41	8.0
Current daily	15	2.9
Missing	1	0.2

TABLE 2. Cigarette smoking habits of medical students according to the number (N) of parents who smoked cigarettes.

a) Past smoking

<u>Parental smoking</u>	<u>Tried in past</u>	<u>Never smoked</u>	<u>n</u>	<u>PR*</u>	<u>95% CL</u>
None	50	111	161	1.0	(referent)
One	55	106	161	1.10	(.80, 1.51)
Both	39	73	112	1.12	(.80, 1.58)
total	144	290			

p trend = 0.50

b) Current smoking

	<u>Current smoker</u>	<u>Never smoked</u>	<u>n</u>	<u>PR</u>	<u>95% CL</u>
None	9	111	120	1.0	(referent)
One	23	106	129	2.38	(1.15, 4.93)
Both	21	73	94	2.98	(1.43, 6.20)
total	53	290			

p trend = .002

*PR = prevalence rate.

TABLE 3. Knowledge of smoking-related diseases: percentage of students answering “TRUE” to the question ‘Is there a relation between cigarette smoking and the following diseases?’

	Stage of training		P-value*
	Pre-Clinical (n=330)	Clinical (n=170)	
Cancer	%	%	
Lung	99.7	99.4	n.s.**
Laryngeal	88.2	97.1	.001
Oral	82.5	97.7	<.001
Esophageal	66.7	84.2	<.001
Bladder	41.0	87.9	<.001
Pancreas	26.5	47.9	<.001
Kidney	25.2	44.6	<.001
Cardiovascular			
Coronary artery disease	88.7	99.4	<.001
Peripheral vascular disease	72.3	90.1	<.001
Lung			
Emphysema	97.3	99.4	n.s.
Chronic bronchitis	97.0	99.4	n.s.
Other			
Leucoplasia	54.3	81.9	<.001
Neonatal deaths	68.5	73.1	n.s.

*P-value from Fischer’s Exact Test between the number of pre-clinical students who responded “true” versus “don’t know” plus “false”

** n.s.: non-significant

TABLE 4. Percentage of current and anticipated future clinical students' approaches to patients who smoke (N=490).

<u>CURRENT (during medical school)</u>	<u>Expected Attitude (%)</u>
Ask all patients about smoking status	14
Advise all patients who smoke to quit	20
Refer smokers to a smoking cessation program	2
<u>FUTURE (as physicians, students would always advise quitting ...)</u>	
If the patient has a tobacco-related disease	94
If the patient him-or herself raises the subject of smoking	92
If the patient is a smoker who has no symptoms or diagnosis of a tobacco related disease, and does not him-or herself raise the question of smoking	70

TABLE 5. Correlation^a between current and anticipated future clinical students' approaches to patients who smoke (see Table 4).

	Current		Future			
	Ask patients' smok. Habits	Recomm end quit smok.	Refer to smoking cessation	Tobacco-related disease	Patient asks about smoking	Smoker, no symptoms and doesn't ask about smoking
<i>Current</i>						
Ask patients' smok. Habits	1.0	.48*	.34*	-.02	-.10	.02
Recommend quit smoking		1.0	.33*	.03	.02	.20*
Refer to smoking cessation			1.0	-.13	-.18	-.03
<i>Future</i>						
Tobacco-related disease				1.0	.59*	.36*
Patients asks about smoking					1.0	.43*
Smoker, no symptoms and doesn't ask about smoking						1.0

^aPearson correlation coefficients.

* p < .001

TABLE 6. Percentage of medical students who agree to strongly agree with specified tobacco control strategies.

	<u>Total</u>	<u>Stratified by Lifetime Smoking History</u>		<u>**P-value</u>
		<u>Never smoked Or < 100 cig*</u>	<u>> 100 cig*</u>	
Warning labels	92	93	85	.049
Total advertising band	82	84	75	.052
Restrict smoking in public places	91	93	68	<.001
Raise tobacco taxes	80	83	63	<.001
Prohibit sales to children	96	97	90	.008
Restrict smoking in hospitals	97	98	96	.215

* cig = cigarettes

** P-value from Fischer's Exact Test

TABLE 7. Percentage of medical students who agree or strongly agree with reasons not to smoke.

	<u>Total</u>	<u>Stratified by Lifetime Smoking History</u>		<u>P-value**</u>
		<u>Never smoked</u> <u>or < 100 cig*</u>	<u>> 100 cig*</u>	
Protect health	99	99	99	.512
Avoid symptoms	99	99	100	.999
Self discipline	74	75	68	.233
Good example for:				
- Patients	85	86	75	.026
- Children	88	88	80	.113
- Adults	76	80	47	<.001
-Other health professional	83	87	59	<.001
Avoid others' discomfort	92	93	82	.008
Save money	77	77	70	.276
Colleagues' pressure	37	38	33	.489

*cig = cigarettes

** P-value from Fischer's Exact Test

Referências

1. Peto R. Smoking and death: the past 40 years and the next 40. *BMJ* 1994; 309: 937-939.
2. Peto R, Lopez A, Boreham J, Thum M, Heath Jr C, Doll R. Mortality from smoking worldwide. *British Medical Bulletin* 1996; 52: 12-21.
3. Daudt AW, Prolla JC, Dietz J, Grassi PR, Arnt CA, Loss JF, Costa LA, Pohlmann PR. Tobacco-related diseases: a 21-year study (1970-1990) of the mortality rate in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *J. Smoking-Related Dis.* 1993; 4: 155-163.
4. Doll R, Peto R. *The Causes of Cancer*. New York: Oxford Medical Publications, 1981.
5. Mackay JL. The fight against tobacco in developing countries. *Tuber Lung Dis.* 1994; 75: 8-24.
6. Raw M, McNeill A. The prevention of tobacco-related disease. *Addiction* 1994; 89: 1505-1509.
7. Crofton JW, Freour PP, Tessier JF. Medical education on tobacco: implications of a worldwide survey. *Medical Education* 1994; 28: 187-196.
8. Davis RM. Foreword. In: Orleans CT, Slade J, eds. *Nicotine Addiction. Principles and Management*. New York: Oxford University Press 1993: vii-viii.
9. Mantel N. Chi-square tests with one degree of freedom; extensions of the Mantel-Haenszel procedure. *J Am Stat Assoc.* 1963; 58: 690-700.
10. Gallup Organization. The incidence of smoking in Central and Latin America. Conducted for the America Cancer Society. Princeton, New Jersey: Gallup Organization, April 1988.
11. Kessler DA. The control and manipulation of nicotine in cigarettes. *Tobacco Control* 1994; 3: 362-369.
12. Moreira LB, Fuchs FD, Moraes RS, Bredemeir M, Cardozo S. Prevalence of smoking and associated factors in a metropolitan area in the southern region of Brazil. *Rev. Saúde Pública.* 1995; 29: 46-51.
13. Dekker HM, Adriaanse HP. Smoking prevalence among medical students. In: Slama K, ed. *Tobacco and Health*. New York: Plenum Press; 1995: 715-716.
14. Johnson CR, Gold MS. Nicotine addiction. *J Florida M.A.* 1996; 83:102-107.
15. Paine PA, Amaral JÁ, Pereira MG. Association between parental and student smoking behaviour in a Brazilian medical school. *Int J Epidemiol.* 1985; 14: 330-332.

16. Flay BB, Hu FB, Siddiqui O, Day LE, Hedeker D, Petraitis J, Richardson J, Sussman S. Differential influence of parental smoking and friends' smoking on adolescent initiation and escalation of smoking. *J Health Soc Behav.* 1994; 35: 248-265.
17. Oygard L, Klepp KI, Tell GS, Vellar OD. Parental and peer influences on smoking among young adults: ten-year follow-up of the Oslo youth study participants. *Addiction* 1995; 90: 561-569.
18. Gilpin E, Pierce J, Goodman J, Giovino G, Berry C, Burns D. Trends in physicians' giving advice to stop smoking, United States, 1974-87. *Tobacco Control* 1992; 1: 31-36.
19. Fiore MC, Epps RP, Manley MW. A missed opportunity. Teaching medical students to help their patients successfully quit smoking. *JAMA* 1994; 271: 624-626.
20. Coombs RB, Wilson E, Pederson L. An evaluation of a dissemination study to train physicians to help patients with smoking cessation. In: Slama K, ed. *Tobacco and Health*. New York: Plenum Press; 1995: 759-764.

Parte V: **Controle do tabagismo: o papel dos profissionais de saúde**

Introdução

O tabagismo causa claramente um aumento da mortalidade por doenças crônicas, particularmente, doença cardiovascular, câncer e DBPOC. Coletivamente, estes três grupos de doenças constituem mais de 50% do total de mortes precoces e, portanto, preveníveis na população do Rio Grande do Sul.

Mais do que qualquer outra medida preventiva em saúde pública, o controle do tabagismo pode melhorar a saúde e prolongar a vida com qualidade (Smoking and Health in the Américas – A 1992 Report of the Surgeon General in Collaboration with the Pan American Health Organization, DHHS Publication No. 92-8419, U.S. Centers of Disease Control (CDC), Atlanta, Georgia 30341-3724 USA, preface V).

O controle do tabagismo em qualquer população inclui a participação dos profissionais de saúde. Estes, potencialmente, têm um papel-chave como modelos dentro da comunidade, sendo não-fumantes, e, também, como ativistas nas áreas de política governamental e da saúde pública. A nível individual, podem auxiliar os fumantes a deixar a dependência do tabaco e encorajar os não-fumantes a não iniciá-lo (Review of the role of general practitioners in tobacco control. Fowler G. IN: Tobacco and Health, editated by Karen Slama, Plenum Press, New York: 469-470, 1995).

Baseado no artigo em anexo, “Tabagismo: decifra-me ou eu te devoro” (Revista HCPA, 13:59-61, 1993), são abordados sucintamente dados sobre epidemiologia, doenças relacionadas ao tabaco, tabagismo passivo, custo social e manejo clínico da dependência à nicotina. O objetivo é alertar sobre conceitos fundamentais a respeito do tabagismo.

Informações gerais

Há mais de uma década o hábito de fumar é identificado como a mais importante causa de morte prevenível de nossa sociedade. Estudos demonstram que doenças causadas pelo cigarro matam em torno de 25% de todos os fumantes. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, aproximadamente 2,5 milhões de pessoas morrem por ano no mundo devido ao cigarro (1,2). Em estudo realizado em nosso meio, em 1987, encontrou-se 40,2% de fumantes e 10,6% de ex-fumantes (3). O cigarro, que é feito com mais 4000 produtos químicos, inclui 43 substâncias sabidamente cancerígenas e 401 tóxicas de outras maneiras. O componente responsável pela adição ao tabaco é a nicotina. Todos os tipos de cigarros causam dano, inclusive em pequenas quantidades (4).

A American Cancer Society estima que o tabagismo é responsável por 90% das mortes por câncer de pulmão. É também associado com câncer de boca, laringe, faringe, esôfago, pâncreas, cérvix uterina, rim e bexiga. É a principal causa de doença cardíaca e é associado com condições desde úlcera gástrica e duodenal até doença cérebro-vascular e DBPOC. Além disso, o cigarro diminui a fertilidade do fumante, induz menopausa precoce e eleva o índice de gestações mal sucedidas (2,4,5,6,7,8). Sabe-se, porém, que são necessários 25 a 30 anos para que as maiores conseqüências do fumo apareçam (4).

Cerca de 10 em cada 100 óbitos ocorridos no Rio Grande do Sul em 1990 foram devidos a doenças relacionadas ao tabaco (DRT). Os danos provocados pelo tabagismo estendem-se aos familiares do fumante. Em vários estudos demonstrou-se que o risco de desenvolver vários tipos de câncer e de morte por doença cardíaca é maior em pessoas não fumantes que conviveram com fumantes (7). Filhos de fumantes são mais suscetíveis a pneumonias, bronquites, doenças alérgicas, câncer e tem mais dificuldade de aprendizado de leitura e matemática do que crianças sem exposição ao tabaco (5,7,9). Obviamente, o sofrimento dos pacientes e de suas famílias não é passível de ser contabilizado.

Todavia, a indústria do tabaco é uma das mais rentáveis. Em 1985, a venda de cigarros contribuiu com U\$ 32 bilhões para a economia norte americana. Em contra-partida, o custo relacionado com a morbi-mortalidade precoce pelas doenças relacionadas ao tabagismo, deixou um saldo negativo de U\$ 65 bilhões (9). No Brasil, o custo de se fornecer informação pública e

individual sobre os malefícios do cigarro é estimado em 0,2% a 2,0% do produto interno bruto (PIB) per capita, para cada ano de vida adicional. Por outro lado, o tratamento do câncer de pulmão custa 200% do PIB per capita (11).

Aspectos da dependência à nicotina e benefícios da cessação do tabagismo

O dano do cigarro ocorre desde o início. Mesmo adolescentes fumantes já mostram diminuição na capacidade respiratória e, o que é pior, em pouco tempo um novo fumante torna-se dependente da nicotina. O mais importante neste grupo é não iniciar o uso do cigarro.

Nos países em que o tabagismo está diminuindo, existe evidência epidemiológica de que a mortalidade por doenças relacionadas ao cigarro também está diminuindo em paralelo(4). Quanto antes um fumante cessar o uso do tabaco, mais chance tem de reduzir seu risco de câncer e outras doenças. Depois de aproximadamente 10 anos de abstinência, o ex-fumante, que fumava uma carteira de cigarros por dia, passa a ter um risco semelhante ao não-fumante para doença cardíaca e, depois de mais 5 anos, praticamente o mesmo risco de câncer de pulmão que o não-fumante. O risco de morte por doença coronariana em fumantes reduz aproximadamente 50% após 1 ano de abstinência do tabaco e, a partir daí diminui gradativamente. Em suma, depois de 10 a 15 anos de abstinência, o risco de mortalidade do ex-fumante se aproxima do risco de uma pessoa que nunca fumou (12). Logo, *nunca* é “tarde demais” para parar.

É sabido, porém, da dificuldade de abandonar o uso do cigarro, em função dos componentes físicos, psicológicos e sociais da dependência à nicotina. De fato, um estudo demonstrou que 74% de fumantes em tratamento para dependência de álcool e outras drogas ilícitas relatam que abandonar o cigarro seria pelo menos tão difícil quanto abandonar a droga cuja dependência estavam tratando; 57% relataram que abandonar o cigarro seria mais difícil (9). O índice de recaída em fumantes é semelhante ao de alcoolistas e dependentes de heroína. Na maioria das vezes, a recaída ocorre nos 3 primeiros meses, sendo este período, portanto, de importância fundamental (2).

Vários sintomas de abstinência colaboram para a recaída como, por exemplo, o aumento de peso, irritabilidade, insônia, inquietude, cefaléia e dificuldade para concentrar-se. A nicotina parece criar uma dependência

permanente. Quando um ex-fumante, mesmo após anos de abstinência, fuma um cigarro, a reação do cérebro à nicotina pode causar a compulsão de fumar novamente (13). Portanto, uma orientação prática para evitar a recaída é: “nem mesmo uma única tragada é permitida !”

Existem 5 aspectos que esquematizam cada um dos passos seqüenciais no processo de comunicação com o paciente (5): 1. o paciente deve receber a mensagem de maneira clara e objetiva; 2. idéias simples, corrigindo conceitos errôneos e apresentando novos riscos, ajudam a compreensão; 3. a mensagem deve ser reforçada por repetição; 4. para facilitar a aceitação, o paciente deve entender a mensagem como relevante para si e seus familiares; 5. o plano de ação deve ser individualizado. O mais importante, sem dúvida, é a motivação do paciente em abandonar a adição ao tabaco (Figura 1).

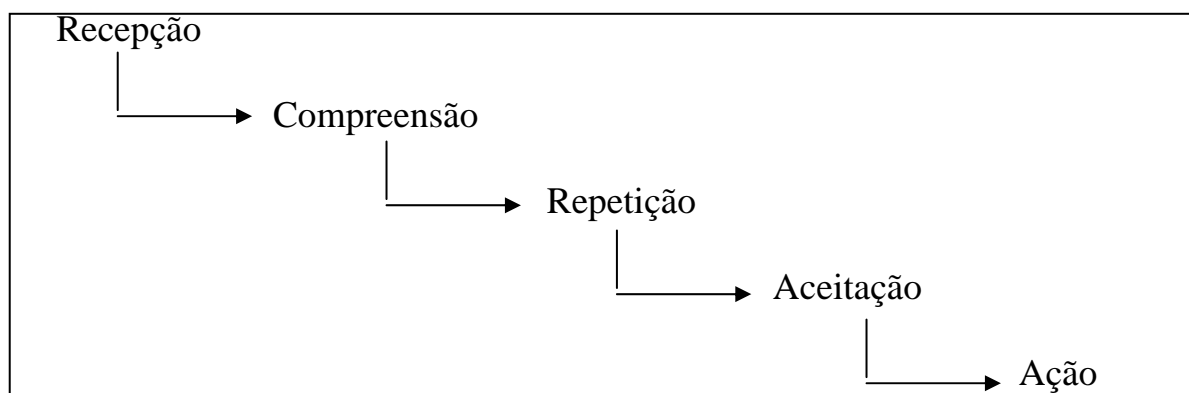


Figura 1
Etapas do Processo de Comunicação

Um plano de intervenção, do National Cancer Institute, E.U.A (14), que é conhecido em inglês pelos “quatro As”, pode ser assim apresentado:

1. Averiguar (ask) em todos os pacientes o hábito de fumar;
2. Aconselhar (advise) todos os fumantes para que parem de fumar;
3. Ajudar (assist) os fumantes com estratégias individualizadas;
4. Acompanhar (arrange follow up) cada caso.

É importante destacar que a individualização do fumante é essencial, em relação à avaliação do risco e comportamento (“estágios de motivação”). Portanto, recomenda-se que um reforço extra seja dado particularmente aos fumantes “contemplativos”, isto é, aqueles ambivalentes quanto ao desejo de cessar o fumo e àqueles que estão “prontos” para parar. Os fumantes “pré-contemplativos” costumam ser refratários ao aconselhamento. Nestes casos

pode se avaliar o nível de conhecimento sobre doenças relacionadas ao tabaco, dependência à nicotina, e o que ainda falta àquelas pessoas para deixar de fumar (15).

Não existe uma receita específica para deixar de fumar. Pode ser feito abruptamente ou aos poucos, de uma só vez ou, como ocorre com a maioria dos ex-fumantes, através de várias tentativas. Qualquer ação legal, ética e efetiva pode ser tentada. Deve-se buscar maneiras de distrair a “urgência de fumar” (*craving*) através de comportamentos alternativos. Um “diário” com estratégias comportamentais de substituição para cada cigarro do dia, de acordo com o perfil de cada fumante, é extremamente útil durante as primeiras duas semanas de cessação quando a síndrome de abstinência é mais severa. Exemplos de comportamentos alternativos e possibilidades terapêuticas incluem: escovar os dentes, tomar banho, arrumar suas coisas, caminhar, não acender o cigarro, esconder cinzeiros, passar o tempo em locais onde o fumo é proibido, chicletes e adesivos dérmicos com nicotina (vide anexo A) (16).

Alguns fumantes com dependência física importante podem se beneficiar particularmente da terapia de substituição com nicotina (vide anexos B e C) (16). Este grupo inclui aqueles que fumam uma carteira ou mais por dia, acendem o primeiro cigarro dentro de 30 minutos após acordar, fumam mesmo quando estão doentes ou em locais proibidos. Embora ambos tipos de terapia de substituição sejam eficazes, o adesivo de nicotina é preferível na prática clínica diária. Os seguintes fatores, entretanto, favorecem o uso de chicletes de nicotina: preferência do paciente, falha prévia do adesivo de nicotina, reações cutâneas ao adesivo ou outras contra-indicações específicas. A terapêutica de substituição com nicotina parece diminuir a recaída em pessoas tentando abandonar o cigarro por diminuir os sintomas de abstinência (17).

Finalmente, o uso do tabaco, como outras adições, é um comportamento multideterminado, onde a dependência à nicotina controla uma porção significativa do comportamento da pessoa. A terapêutica de substituição com nicotina pode ajudar a resolver a adição física, porém outros fatores comportamentais da dependência, o social e o psicológico, devem igualmente ser abordados.

Prevenção do tabagismo e doenças relacionadas

A maior parte dos países americanos tem legislação que restringe propagandas e promoções vinculadas ao cigarro, exige recomendações de alerta nos pacotes e anúncios, proíbe o fumo em locais públicos e a venda para crianças e adolescentes. Essas leis, entretanto, nem sempre são cumpridas e fiscalizadas. A publicidade veiculada pelos fabricantes de cigarro tende a associar o fumo com sucesso, riqueza e charme pessoal, razões pelas quais 25% dos jovens começam a fumar (5). Mesmo assim, qualquer legislação que exija orientação sobre os riscos, regulamente a propaganda e a venda de cigarros pode tornar-se um mecanismo efetivo de prevenção (11).

O uso de marcadores biológicos que medem alterações precoces nos tecidos-alvo pode identificar pessoas com alto risco de desenvolver a doença. Um exemplo de marcador biológico aplicável em saúde pública é o Teste de Micronúcleos (MNS), que indica a existência de quebras cromossômicas em indivíduos expostos. Um estudo recentemente concluído em nosso meio, utilizando o Teste MNS na mucosa oral humana confirmou que os fumantes têm uma frequência aumentada de MNS (=quebras). Por conseguinte, pode-se inferir que essas pessoas têm um maior risco, a longo prazo, de câncer de cavidade oral e devem, portanto, ser mais fortemente aconselhadas (18).

Em suma, o cigarro, com seus efeitos prejudiciais importantes aos diversos sistemas e órgãos, é fator de promoção e agravamento de inúmeras doenças e disfunções, sendo em várias situações o único envolvido. Conseqüentemente, o uso do cigarro deve ser desaconselhado pelo médico, de preferência sob a forma de prescrição, para que o paciente realmente entenda a abstinência do uso de cigarros como parte de seu tratamento. Por último, recomenda-se que o médico fumante procure tratamento para sua dependência à nicotina *também* porque representa um modelo a ser seguido pelos pacientes.

Anexo A - Cessação do tabagismo: estratégias de intervenção para profissionais de saúde ¹⁶

1. *Identifique e agrupe os fumantes em um dos 3 estágios de motivação - “Como se sente quanto a parar de fumar nesse momento ?”:*

- a. “não estou pronto para parar” (60% em *pré-contemplação**)
- b. “não tenho certeza” (30% em *contemplação*)
- c. “estou pronto para parar agora” (10% em *ação*)

* percentual estimado de fumantes em cada estágio

2. *Três diferentes tipos de intervenção breve existem, uma para cada grupo de fumantes:*

a. *grupo em pré-contemplação*

- tentar introduzir a ambivalência quanto ao tabagismo
- recomendar a cessação como o melhor benefício à saúde
- gentilmente encorajar estes fumantes a pensar sobre sua adição
- sugerir que retornem quando quiserem e que na próxima revisão o assunto seja novamente abordado
- dar informações por escrito (panfletos) sobre os benefícios da cessação

b. *grupo em contemplação*

- motivar estes fumantes a passar ao estágio seguinte (= ação)
- pesar prós e contras de fumar e decidir se continuar fumando vale a pena no momento (o paciente é o responsável pela decisão)
- discutir as preocupações que cercam a idéia de parar de fumar (ex: estresse, sintomas de abstinência, medo de falhar, ganho de peso)
- individualizar questões de saúde quando relevante
- combinar um retorno para continuar a discussão

c. *grupo em ação*

- estes fumantes estão motivados a marcar a data de parar “agora”
- requerem suporte personalizado ao longo de várias visitas:

- **visita de preparação**

1. marcar o dia de parar
2. planejamento das estratégias comportamentais alternativas (ex. tomar banho ao acordar, modificar a rotina anterior , reconhecer e evitar “gatilhos”, remover cigarros e cinzeiros do ambiente, etc.)
3. revisar e aprender com as tentativas prévias
4. antecipar dificuldades e desafios, particularmente, nas primeiras semanas; estes incluem sintomas de abstinência
5. comunicar e solicitar apoio à família, amigos, colegas

- **visita do dia “D” (o dia de parar)**

1. cessação abrupta e total do cigarro neste dia
2. revisar “gatilhos” (ex: uso de álcool ou café, outros fumantes, estresse,) e estratégias específicas para lidar com cada um
3. considerar o uso de adesivos ou chicletes de nicotina
4. marcar nova visita em 3 a 7 dias

- **visita de acompanhamento**

1. revisar e congratular pelo progresso obtido
2. revisar o uso de terapia de substituição com nicotina
3. sugerir que o paciente recompense a si mesmo a cada dia (ex: abrir uma poupança com o dinheiro economizado)
4. lembrar que um deslize deve ser encarado como aprendizado
5. outras visitas de acompanhamento pelo menos aos 3 e 6 meses

Anexo B – Sugestões sobre o uso do adesivo de nicotina ¹⁶

Dosagem

Tratamento durante até 8 semanas (pode ser individualizado)

Nome comercial	Duração	Dosagem
<i>Niquetim</i>	4 semanas	21 mg / 24 horas
	então 2 semanas	14 mg / 24 horas
	então 2 semanas	7 mg / 24 horas
<i>Nicolam</i>	4 semanas	30 mg / 24 horas
	então 4 semanas	15 mg / 24 horas

Custo médio

R\$ 300,00 (= 8 semanas de tratamento, atualizado em 09/2000)

Instruções

- *não fumar* enquanto usar o adesivo
- *local*: áreas relativamente sem pelos entre o pescoço e a cintura
- *quando*: diariamente ao acordar desde o dia que parou de fumar
- *atividades*: nenhuma restrição enquanto usar o adesivo

Precauções

- *Gestação*: gestantes fumantes devem primeiro ser encorajadas a tentar parar o cigarro sem tratamento farmacológico; o adesivo de nicotina deve ser usado durante a gestação somente se a possibilidade aumentada de cessação do fumo, com seus potenciais benefícios, superar o risco da substituição com nicotina e tabagismo potencial concomitantes. Fatores similares devem ser considerados nas mulheres que estão amamentando.
- *Doenças cardiovasculares*: embora não seja um fator de risco independente para eventos cardíacos agudos, o adesivo de nicotina deve ser usado somente depois de considerar riscos e benefícios naqueles pacientes em pós-infarto imediato (dentro de 4 semanas), ou com arritmias sérias ou com angina severa ou instável.
- *Reações cutâneas*: reações locais podem ocorrer em até 50% dos pacientes que usam o adesivo; geralmente são leves e auto-limitadas, mas podem piorar ao longo do tratamento. Corticóides tópicos podem melhorar tais reações. Em menos de 5% dos casos será necessário descontinuar o tratamento.

Anexo C – Sugestões para o uso de chiclete de nicotina ¹⁶

Dosagem

O chiclete de nicotina é disponível em tabletes de 2 mg (*Niquetim*) e 4mg (sob encomenda). Recomenda-se a dose de 2 mg inicialmente, podendo ser aumentada para 4 mg se houver falha ao tratamento com 2 mg, em pacientes com dependência severa à nicotina, ou se o próprio paciente solicitar.

Pacientes que usam tabletes de 2 mg devem usar até 30 unidades por dia, enquanto que os que usam tabletes de 4 mg não devem ultrapassar 20 unidades por dia.

Custo

Cerca de R\$ 25,00, a caixa com 36 tabletes de 2 mg (atualizado em 09/2000).

Instruções

Abstinência total do fumo

Técnica de mastigação

O chiclete deve ser mascado lentamente, diferentemente de uma goma de mascar comum, até sentir um gosto “apimentado”, então a goma deve ser “estacionada” entre a bochecha e a gengiva. O chiclete deve ser lentamente e intermitentemente “mastigado e estacionado” por cerca de 30 minutos.

Absorção

Bebidas ácidas (café, sucos, chá, etc.) e outras substâncias (ex.: açúcar) podem interferir com a absorção da nicotina que requer um pH ~ 8,0. Assim, alimentos e bebidas, exceto água, devem ser evitados 15 minutos antes e durante a mastigação.

Administração

Pacientes tendem a usar uma quantidade menor de tabletes por dia e por menos semanas do que o necessário para conseguir o máximo benefício. Portanto, instruções para mastigar a goma em horários fixos (pelo menos um tablete a cada 1 – 2 horas) durante ao menos 1 – 3 meses podem ter melhor resultado do que o uso “se necessário”.

Precauções (as mesmas que para nicotina transdérmica, vide anexo B)

Referências

1. Smoking and Health in the Americas – A 1992 Report of the Surgeon General in Collaboration with the Pan American Health Organization, DHHS Publication No. 92-8419, US Centers of Disease Control (CDC), Atlanta, Georgia 30341-3724 USA, preface V.
2. Review of the role of general practitioners in tobacco control. Fowler G. IN: Tobacco and Health, editated by Karen Slama, Plenum Press, New York: 469-470,1995.
3. Cancer Society. Cancer Facts & Figures – 1992. Publication of American Cancer Society Inc. 28p., 1992.
4. Stefani S., Martins S., Daudt A. Tabagismo: decifra-me ou te devoro. Revista HCPA, 13: 59-61
5. Center for Disease Control. The Health Consequences Smoking: Nicotine Addiction: A Report of the Surgeon General. US Dept of Health and Human Services publication. 88-8406, 1988.
6. Hijjar MA & Costa e Silva VL. Epidemiologia do Tabagismo no Brasil. JBM, 60:50-72, 1991.
7. World Health Organization – International Agency for Reaserch on Cancer. IARCS Monographs on the Evaluatiuon of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Lyon, France. v. 38, 426p., 1986.
8. Love RR. Prevenção. In: Hossfeld DK, ed. Manual de Oncologia Clínica. UICC, Springer-Verlog, 5 ed, 1990: 70-8.
9. Rigatto M. A Epidemia Tabágica: um programa de aço. In: Lavisnki L. (org.). Saúde: Informações Básicas. Porto Alegre: Editora da Universidade, 1988: 73-9.
10. Rosemberg J. Tabagismo e Câncer. Cegraf. São Paulo, 87p., 1991.
11. Shopland DR, Eyre HJ, Pechacek TF. Smoking attributable cancer mortality in 1991: Is lung cancer now the leading cause of death among smokers in the United States? J Nat Cancer Inst. 83: 1142-8, 1991.
12. American Cancer Society. The Most Often Asked Questions About Smoking. Tobacco, and Health and The Answers. Rev. 8, 2023-LE, 22p., 1990.

13. Organizacion Mundial de la Salud. Dia Mundial sin Tabaco. Boletim Informativo. Ginebra, 23p., 1992.
14. Center for Disease Control. Smoking and Health in the Americas. A Report of the Surgeon General, in collaboration with the Pan American Health Organization. US Dept of Health and Human Services publication 92-84 19, 1992.
15. Center for Disease Control. The Health Benefits of Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General. US Dept of Health and Human Services publication 90-84 16, 1990.
16. Jaffe J. Drug Addiction and Drug Abuse. In: Gilman AG, Ralf TW, Nies AS, Taylor P (eds). Goodman and Gifman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th edition. 1990:522-73.
17. Manley M, Epps RP, Hunsten C, Glynn T, Shopland DR. Clinical Interventions in Tobacco Control: A NCI Training Program for Physicians. JAMA, 266:3172-3, 1991.
18. Willians GC, Quill TE, Deci EL et al. The facts concerning the recent carnival of smoking in Connecticut and eisewhere. Ann Int Med. 115:59-63, 1991.
19. U.S. Department of Health and Human Services. Clinical Practice Guideline. Number 18. AHCPR Publication No. 96-0692. April 1996.
20. Transdermal Nicotine Study Group. Transdermal Nicotine for Smoking Cessation: Six-Month Results From Two Multicenter Controlled Clinical Triais. JAMA, 266:3133-8. 1991.
21. Daudt A . Estudo do Teste de Micronúcleos, um Marcador Citogenético na Mucosa Oral Humana, com a Coloração de Acridina-Laranja. Tese de Mestrado. Curso de Pós-Graduação em Medicina. Pneumologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Dezembro, 1992.

Parte VI: Educação em saúde para a comunidade

O artigo abaixo, reproduzido na íntegra, será publicado em breve pela Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, constando no livro “Saúde: informações básicas”, organizado pelo professor Dr. Luiz Lavinsky, com o objetivo de promover a educação em saúde à comunidade leiga. O conteúdo a seguir se refere a aspectos de prevenção do câncer em nosso meio com enfoque no tabagismo, sua principal causa.

Câncer: o que é? quais são suas causas e como fazer para reduzir o seu risco?

Introdução

A palavra *câncer* deriva do termo grego *karkinos* que significa *caranguejo*, pois alguns tumores malignos têm veias dilatadas parecidas com as garras de um caranguejo e, como este, um tumor tem uma parte central e prolongamentos através dos quais a doença se dissemina ao resto do organismo. Esta palavra na verdade inclui mais de uma centena de doenças diferentes, pois cada órgão ou tipo de célula do corpo pode originar uma forma distinta de câncer com uma evolução natural própria. Os registros da presença de tumores no planeta datam desde a pré-história e atestam sua ocorrência em todas as espécies de animais estudadas.

Portanto, o câncer está longe de ser uma maldição dos deuses que atinge somente os seres humanos. Contudo, o medo ancestral da doença e as incertezas sobre sua definição contribuem para manter o estigma da incurabilidade do câncer, apesar do fato de que muitas concepções inadequadas foram esclarecidas. Nos dias de hoje, diversas causas do câncer têm sido identificadas, a prevenção pode ser implementada, e a terapia, auxiliada pelo diagnóstico precoce, pode ser usada eficientemente para curar vários tipos de câncer (WHO, 1990).

O QUE É CÂNCER?

O câncer é uma multiplicação independente de células anormais.

Os diferentes tipos de células que compõem o nosso corpo, com exceção das do sistema nervoso, estão em constante processo de renovação.

Existe um equilíbrio entre o número de células “velhas” que morrem e o número de “novas” células que se formam. Este crescimento harmônico das células será melhor entendido se nos lembrarmos, por exemplo, de algum ferimento em nossa pele, como demonstrado a seguir (Figuras 1.a – 1.d).

O controle desse processo normal de crescimento e reparação celular é determinado pelo Ácido Desoxirribonucléico – o ADN, presente no núcleo das células de todos os seres vivos.

Esta requintada homeostasia entre “nascimento e morte” das células, orquestrada pelo ADN, é rompida no câncer: os tumores crescem porque há um desequilíbrio entre produção e perda de células “a favor” da produção (Cotran, 1989).

A teoria moderna sobre carcinogênese postula que fatores hereditários e ambientais (irradiação, compostos químicos, vírus) podem alterar irreversivelmente a estrutura do ADN de uma única célula, tornando-a anormal (Figura 2.a). Esta célula “doente” pode sobreviver e multiplicar-se sob o estímulo de agentes chamados promotores, como o tabaco, o álcool, o asbesto e os hormônios (Tabela 1).

É essencial assinalar que esta etapa do processo pode ser revertida *se* o agente for removido. Caso contrário, o resultado desta multiplicação anormal será a formação de um tumor no órgão onde a primeira célula doente surgiu (Figura 2.b). O tempo de latência entre o início e a detecção clínica do câncer é longo e imprevisível, provavelmente décadas: um tumor para ser diagnosticado precisa ter um tamanho mínimo de cerca de 1cm, o que é igual a 10^9 células (1 bilhão de células) ou 1g de peso.

Durante o ciclo vital do câncer, as células do tumor podem desprender-se e viajar através das correntes sanguínea e/ou linfática a outras partes do corpo formando novas colônias ou metástases que são tumores secundários (Figura 2.c). Nesta fase, o processo não é mais reversível, como na fase anterior, pela retirada do agente promocional (por exemplo, o tabaco) (Health Education Authority, 1989; Cotran, 1989).

POR QUE O CÂNCER É UMA PRIORIDADE DE SAÚDE PÚBLICA?

A modernização da sociedade contribuiu para um aumento da expectativa de vida da população. Houve uma mudança importante do perfil da mortalidade em nosso meio, principalmente às custas do controle das doenças infectocontagiosas. A evolução das principais causas de morte no Rio

Grande do Sul é ilustrada na tabela 2, em anexo, que compara a mortalidade proporcional nos anos de 1970 e 1986 (Daudt, com. pess.).

A revisão dos dados estatísticos dos últimos dez anos confirma as neoplasias malignas como a segunda maior causa de morte no Estado, enquanto que as doenças cardiovasculares representam a primeira e as infectocontagiosas de segunda passaram para a sétima posição no *ranking* (Daudt, com. pess.).

É importante ressaltar que o câncer é uma prioridade porque representa 1/5 do total de óbitos da população a cada ano e, fundamentalmente, porque cerca de 35% dos óbitos por neoplasias malignas é passível de ser evitado (Tabela 3) através de medidas preventivas. Afinal, a morte, embora seja um fato natural, pode ser postergada por hábitos de vida mais racionais e cuidados específicos com a saúde (American Cancer Society, 1989; Plaut, 1989).

DO QUE DEPENDE O CONTROLE DO CÂNCER?

O controle do câncer, em senso lato, inclui prevenção, diagnóstico precoce, tratamento, acompanhamento continuado e cuidado dos pacientes em fase terminal da doença. O objetivo último dos programas de controle é a diminuição da incidência e da morbimortalidade por câncer na população (Greenwald, 1990; Health Education Authority).

O conhecimento atual sobre o câncer *já* permite a elaboração de estratégias de prevenção e o emprego de tratamentos adequados.

A integração entre as ciências, especialmente a epidemiologia e a biologia molecular, propulsiona a pesquisa e o estudo, respectivamente, de grandes grupos populacionais e em genética humana, elucidando gradativamente as causas do câncer e seus fatores predisponentes (ou fatores de risco). Não sabemos como prevenir alguns tipos de câncer, em grande parte, porque não sabemos o que os causa (Health Education Authority; WHO, 1990).

A figura 3 relaciona as causas conhecidas de câncer com a proporção de mortes (preveníveis) atribuída a cada uma delas. O tabaco é a principal causa de morte prematura na população devido a doenças cardiovasculares, respiratórias e ao câncer.

O tabagismo está relacionado aos tumores malignos do pulmão, boca e orofaringe, laringe, esôfago, bexiga, rins e ureteres, e pâncreas (Cullen, 1989). Em 1990, estas neoplasias foram responsáveis por cerca de 50% do total de óbitos por câncer no Estado (Daudt et al, 1993).

A ingesta de bebidas alcoólicas aumenta o risco de desenvolver câncer da cavidade oral, faringe, laringe, esôfago e fígado. É claro que os riscos destes cânceres são multiplicados em pessoas que também fumam (WHO, 1990).

Estudos epidemiológicos sobre alimentação são mais complexos. Todavia, há evidências suficientes que sugerem que determinados tipos de câncer (como do intestino grosso) estão relacionados a uma ingesta excessiva de calorias ou gorduras, particularmente em populações cujo consumo de vegetais e frutas é pobre. Além do câncer do cólon existem dados intrigantes sobre o papel da dieta nas neoplasias de boca, faringe, esôfago, estômago, mama, ovário, endométrio, próstata e pâncreas (Nixon, 1991).

Os maiores carcinogênicos ambientais são o tabaco, a irradiação e os agentes cancerígenos ocupacionais. Estes últimos representam cerca de 5% de todos os casos de câncer. A tabela 4 correlaciona alguns destes agentes com os órgãos de risco quanto ao desenvolvimento de câncer.

Os vírus podem estar associados com o câncer em humanos. Estudos apontam um papel causal do vírus da hepatite B e o câncer de fígado (hepatocarcinoma), e do papiloma vírus e vírus herpes simples tipo 2 na gênese do câncer do colo do útero. Esses tumores, respectivamente, se relacionam com o alcoolismo e comportamento sexual (início precoce da atividade sexual e múltiplos parceiros).

A irradiação por raio X ou raios-gama, como foi observado nos sobreviventes da bomba atômica, está associada a um risco aumentado de leucemia, câncer de mama, pulmão, tireóide, estômago e cólon. A exposição à radiação ultravioleta, derivada principalmente do sol, está associada a tumores de pele e lábio em pessoas que vivem próximas ao Equador ou trabalham ao ar livre.

Finalmente, a interação entre as principais causas conhecidas de câncer e fatores psicossociais, especialmente nos grupos mais pobres da população, pode contribuir para um aumento progressivo da mortalidade por câncer. É bem conhecido que variações na ocorrência de câncer entre classes sociais estão associadas a diferenças no estilo de vida e à exposição a fatores de risco, como o tabaco. É evidente que o câncer, portanto, não é uma doença “só de ricos” (WHO, 1990).

O QUE PODEMOS FAZER PARA REDUZIR O RISCO DE CÂNCER

O tabagismo é o maior de todos os riscos. Cerca de 4 mil compostos químicos são gerados pela combustão do tabaco, onde se incluem vários

carcinogênicos e a nicotina. Os fumantes necessitam parar o mais rápido possível com esta forma lícita e fatal de drogadição. O fumante “se droga” devido à nicotina – a substância do tabaco que causa dependência física e psíquica. Assim, muitos fumantes não conseguem parar na primeira tentativa (Jaffe, 1990).

Não há nenhum método milagroso para parar de fumar. Todavia, existem quatro estágios principais nesta importante mudança de vida.

Pensar em parar – É preciso “construir” esta decisão, isto é, motivar-se com o que se pode ganhar ao parar de fumar.

Existem inúmeras razões: melhora da autoconfiança e auto-estima; ser mais saudável e menos preocupado com a saúde, pois se evitam os riscos com os quais os fumantes têm que se defrontar; tolerar melhor os exercícios do dia-a-dia, como subir escadas, correr atrás de ônibus e manter relações sexuais respirando mais facilmente; tornar-se um exemplo para o grupo familiar e principalmente para as crianças; economia de dinheiro.

A preparação para parar de fumar – Nesta etapa, as estratégias são *previamente* elaboradas: lugares, horas do dia, pessoas, alimentos ou bebidas, como o café, que evocam a vontade de fumar devem ser evitados de alguma maneira. Se isto não for possível, é necessário estar “em guarda” e lutar contra a tentação. O fumante pode contar com a ajuda do médico, de familiares e amigos. É importante que marque o dia em que vai parar de fumar e participe sua decisão a alguém. Um dia antes, cigarros, isqueiros e cinzeiros devem ser desprezados.

O dia de parar – Parar de fumar para sempre pode parecer um feito muito difícil. Assim, uma tática é considerar um dia de cada vez. O primeiro dia sem fumar é um grande dia e planejar uma recompensa para si mesmo é muito útil.

O plano elaborado anteriormente (no segundo estágio) deve ser posto em prática: a rotina necessita ser alterada para evitar as situações onde o desejo de fumar é urgente. Ocupar-se com alguma coisa pode ajudar e, em poucas semanas, pode-se aprender como lidar com os momentos mais difíceis.

A cessação do uso de tabaco *pode* ser seguida por uma “síndrome de abstinência”, cujos sintomas variam de intensidade de pessoa para pessoa. Além do desejo urgente de fumar, outras queixas comuns são irritabilidade, impaciência, ansiedade, inquietude e dificuldade de concentração. Sonolência, dor de cabeça, aumento de apetite e distúrbios do sono (insônia) também são freqüentes. Piora da tosse e ganho de peso são temporários.

Na maioria das vezes, estes sintomas começam em 24 horas e passam em poucas semanas. Quando houver dúvida, é importante consultar o médico. Existem pelo menos duas drogas que podem ser prescritas para aliviar os sintomas referidos acima: a própria nicotina e a clonidina (Jaffe, 1990).

A manutenção do novo status: ser um não-fumante – É preciso manter o entusiasmo inicial. Conversas diante do espelho do tipo: “Não, obrigado! Eu não fumo”, são úteis. A realização de tarefas, passeios, encontros com amigos não-fumantes ou a participação em grupos de apoio existentes em serviços de saúde são parte do processo de cura. Todavia, é importante lembrar: não existe mágica, a decisão final de ganhar mais saúde depende do próprio fumante.

Os direitos dos não-fumantes

Como os fumantes, é óbvio que os não-fumantes precisam de cuidados também.

Embora cerca de 70% da população não fume, essa maioria nem sempre se sente autorizada a apoiar a legislação em expansão que proíbe o fumo em locais de trabalho e em outros ambientes fechados.

O quadro a seguir relaciona vários efeitos do tabaco a que ficam expostos os não-fumantes (ou fumantes passivos) (UICC/Hossfeld, 1990).

EFEITOS NOCIVOS DO FUMO PASSIVO NO FETO, NA CRIANÇA E EM ADULTOS

- *Fetos de mães fumantes*
 - baixo peso ao nascer
 - aumento da incidência de anomalias congênitas (exemplo: fenda palatina)
- *Crianças de pais que fumam*
 - aumento da incidência de síndrome de morte súbita do lactente, de infecções respiratórias, doenças alérgicas e câncer
 - aumento da probabilidade das crianças se tornarem fumantes no futuro
 - desenvolvimento mais lento do aprendizado em matemática e da leitura
- *Adultos*
 - aumento dos sintomas em pessoas com doença crônica cardíaca ou pulmonar
 - aumento da incidência de câncer de pulmão nos cônjuges não-fumantes
 - aumento do risco de morte por doença cardíaca isquêmica

A prevenção do tabagismo em pessoas jovens

Qualquer abordagem com relação ao uso de tóxicos deve incluir as drogas lícitas como o fumo e o álcool.

Os adolescentes e particularmente as mulheres são o alvo principal das propagandas de cigarro que relacionam falsamente o ato de fumar com atratividade física e sucesso pessoal. Assim, é na adolescência que a maioria das pessoas experimenta e se torna dependente do tabaco.

Sempre que possível, deve-se questionar e esclarecer as pessoas jovens sobre suas experiências com drogas, pois usualmente a concepção sobre adição (dependência) é inapropriada, por exemplo: “Eu posso parar de fumar quando quiser, assim quando eu for dependente eu pararei” (Jaffe, 1990; UICC/Hossfeld, 1990).

A introdução de conteúdos sobre saúde no currículo da escola, desde o 1º Grau, pode ser uma estratégia efetiva. Isto pode funcionar como uma “vacina” que fortaleça um comportamento adequado ante a mídia perniciosa promovida pela indústria do tabaco. Afinal, o principal direito de um não-fumante é o de ter informação e apoio suficientes que o possibilite questionar e criticar esta “epidemia” grave e imoral que grassa em todos os lugares e das mais variadas formas.

CONDUTAS PRÁTICAS PARA REDUZIR O RISCO DE CÂNCER

A tabela 5 contém procedimentos efetivos em diminuir a mortalidade por câncer através da prevenção ou detecção precoce da doença em pessoas *assintomáticas* (Greenwald, 1990).

Não existe um teste geral capaz de diagnosticar todos os tipos de câncer, todavia, existem testes que podem detectar formas particulares de câncer bem antes que a pessoa sinta qualquer sintoma. Isto não significa realmente prevenir o câncer, mas o teste oferece a melhor chance de tratá-lo enquanto ele ainda é pequeno.

Para as mulheres, há um teste que mostra alterações que podem possivelmente tornar-se malignas caso não tratadas. É o teste citológico de raspado do colo do útero ou Papanicolaou, o qual realmente oferece a oportunidade de prevenir a doença, o câncer do colo uterino, em qualquer mulher sexualmente ativa (Health Education Authority, 1989).

O câncer de mama é a forma mais comum de câncer na mulher do Rio Grande do Sul. Os dois melhores métodos de exame das mamas são o exame feito pelo médico ou enfermeira especialmente treinada e um exame

radiológico chamado mamografia, cujo benefício é maior nas mulheres de 50 anos ou mais. Se o diagnóstico do câncer de mama for precoce, existe uma excelente chance de cura (Health Education Authority, 1989).

A retossigmoidoscopia e a colonoscopia (endoscopia), embora não possam ser recomendadas a um nível populacional, representam meios de diagnóstico precoce do câncer do intestino grosso (UICC/Hossfeld, 1990).

Revisões médicas anuais em adultos, principalmente a partir dos 40 anos, permitem, além do exame físico completo, a avaliação dos fatores de risco individuais e a possibilidade de aconselhamento. A técnica de auto-exames como a de palpação das mamas, dos testículos e o exame da pele pode ser ensinada nesta ocasião. O conhecimento do próprio corpo pode representar uma estratégia a mais no diagnóstico precoce do câncer, particularmente em regiões onde os recursos técnicos são limitados (Campanha Nacional, 1985; Lebovits, 1984; Williams, 1987).

Finalmente, as recomendações mais importantes para reduzir o risco de câncer podem ser sumarizadas como abaixo:

- a) O tabagismo é o maior de todos os riscos. Os fumantes necessitam parar o mais rápido possível.
- b) Usar bebidas alcoólicas moderadamente.
- c) Evitar o excesso de peso e a ingestão excessiva de calorias, particularmente na infância.
- d) Adotar um padrão de dieta na qual as gorduras representam cerca de 20% do total de calorias e que inclua vegetais e frutas variados, fontes de fibras e de vitaminas A e C, como couve, mostarda, couve-flor, brócolis, cenoura, abóbora, espinafre, batata, cebola, tomate, ameixa, laranja, pêsego, abacate, morango, mamão e maçã.
- e) Evitar a exposição ao sol no horário das 10 da manhã às 3 horas da tarde. Usar protetor solar. Procurar o médico se algum “sinal” (nevo) da pele apresentar alterações de “A, B, C, D”: Assimetria. Bordos elevados. Cor variada (diferentes tons de marrom ou cor azul forte, preto ou vermelho). Díâmetro maior que 0,5cm ou aumento súbito de tamanho.
- f) Conhecer o tipo de exposição ocupacional ou agente no ambiente de trabalho que pode trazer risco para a saúde e observar as normas de segurança específicas para cada profissão.
- g) Consultar o médico se houver qualquer mudança no seu estado habitual de saúde que dure mais que duas semanas.

Especialmente para as mulheres: fazer o exame de prevenção do câncer ginecológico (Papanicolaou) regularmente; praticar o auto-exame das mamas

mensalmente e, a partir dos 50 anos, realizar mamografia anualmente. Particularmente quando houver história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau (mãe, irmã, tia, avó) (Greenwald, 1990; Health Education Authority; Lebovits, 1984; UICC/Hossfeld, 1990; WHO, 1990), a mamografia deve ser realizada antes mesmo dos 40 anos de idade.

Figuras 1 (a) a (d):
Como as células normalmente funcionam?
(Health Education Authority, 1989)

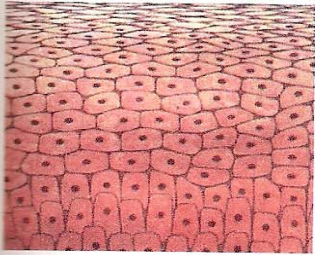


Figura 1 (a) – O quadrado acima representa uma pequena “amostra” das células que compõem o nosso corpo.

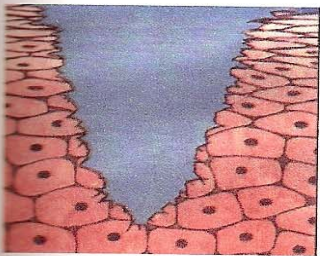


Figura 1 (b) – Se as nossas células são danificadas por qualquer razão, como por um corte na pele, como ocorrerá a “reparação” do ferimento?

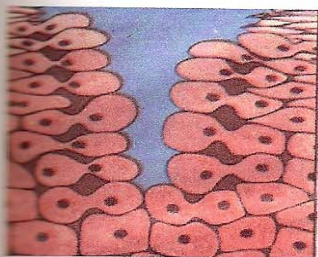


Figura 1 (c) – Imediatamente depois que a pele foi cortada, e algumas células destruídas, as células “vizinhas” tornam-se muito ativas. Cada uma delas se divide em duas células novas e estas continuam a se dividir até que se forme um tecido novo.

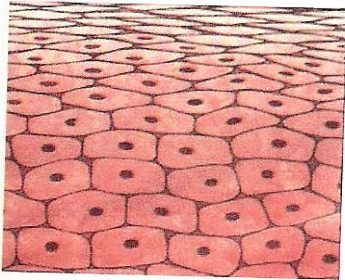


Figura 1 (d) – Quando o ferimento cura, a velocidade do processo de formação de novas células é reduzida ao seu estado normal de equilíbrio a fim de substituir as células “velhas” que estão constantemente sendo descamadas da superfície da pele.

Figuras 2 (a) a (c): Formação de um tumor (vide texto)

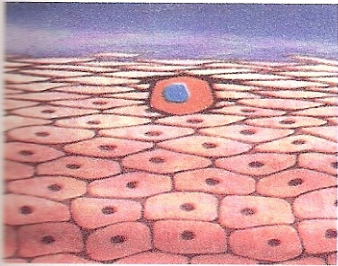


Figura 2 (a):

Surgimento da primeira célula “doente” após dano do ADN por cancerígenos (ex. tabaco).

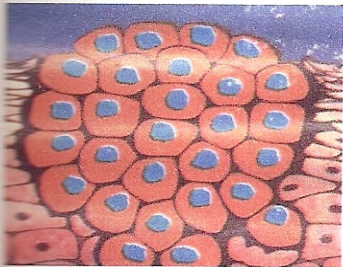


Figura 2 (b):

Formação do tumor e invasão local no órgão onde a primeira célula doente se originou.

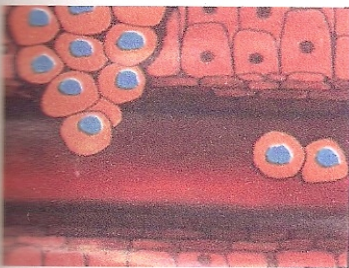


Figura 2 (c):

Formação de metástases (tumores secundários) para outros órgãos via corrente sanguínea.

Figura 3: A prevenção em proporção (Health Education Authority)
(Gráfico baseado em Doll e Peto).

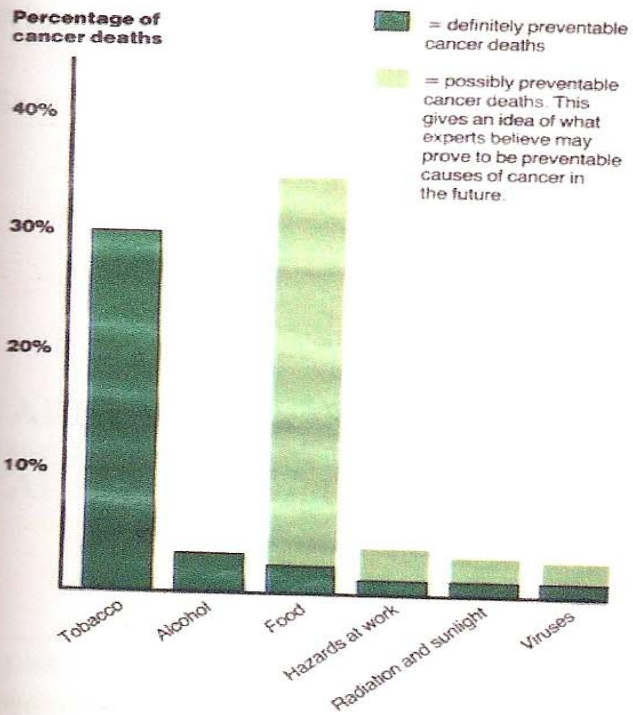


TABELA 1 -AGENTES PROMOTORES E NEOPLASIAS ASSOCIADAS

AGENTE	NEOPLASIA
Gorduras (dieta)	Adenocarcinoma de mama
Ingesta rica em calorias	Câncer em geral
Tabaco	Carcinoma de pulmão, orofaringe, laringe esôfago, bexiga
Asbestos	Carcinoma de pulmão, mesotelioma
Álcool (bebidas)	Câncer oral, fígado, esôfago
Sacarina	Câncer de bexiga

TABELA 2 – MORTALIDADE PROPORCIONAL NO RS

Fonte: Secretaria da Saúde e Meio Ambiente (SSMA)

CAUSA DA MORTE	PERÍODO (ANOS)	
	1970 N ^o ÓBITOS (%) f*	1986 N ^o ÓBITOS (%) f*
Aparelho circulatório	12.272 (30) I	19.054 (35) I
Neoplasias	4.181 (10,2) IV	8.973 (16,5) II
Causas externas	2.765 (6,7) V	5.882 (10,8) III
Aparelho respiratório	6.627 (16,2)** II	5.610 (10,3) IV
Infecciosas e parasitárias		1.656 (3) VII
Sintomas, sinais e afecções mal definidas +	6.247 (15,3) III	4.717 (8,7) V
Outras	8.721 (21,6)	8.482 (15,7)
TOTAL ÓBITOS	40.813 (100)	54.374 (100)

f* - frequência relativa

** - pneumonias e gripes são incluídas em doenças do aparelho respiratório em 1970

+ - “parâmetro” utilizado como controle de qualidade do registro

TABELA 3 – MORTALIDADE POR CÂNCER PASSÍVEL DE PREVENÇÃO OU DIAGNÓSTICO PRECOCE NO RS

Fonte: Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente (SSMA)

TIPOS DE NEOPLASIA	ANO DE 1986	
	Nº TOTAL DE ÓBITOS	Nº REAL DE ÓBITOS EVITÁVEIS
Pulmão	1.499	1.350
Estômago	808	?
Esôfago	626	563
Mama	586	410
Cabeça e pescoço	540	486
Colon e reto	526	?
Próstata	392	?
Colo uterino	211	211
Melanoma e pele	127	127
TOTAL	5.315 (60%)*	3.147 (35%)*

*As percentagens entre parênteses foram calculadas com relação ao número total de óbitos por câncer no RS em 1986: 8.973 (100%)

TABELA 4 - AGENTES QUÍMICOS – OCUPAÇÕES E RISCO CARCINOGENICO

Fonte: IARC, Doll e Peto.

AGENTE, PROCESSO OU INDÚSTRIA	NEOPLASIA (SÍTIO PRIMÁRIO)	EVIDÊNCIA/DE CARCINOGENICIDADE
Acrilonitrila	Pulmão, cólon, próstata	Limitada
Arsênico	Pulmão	Suficiente
Asbestos	Pulmão	Suficiente
Aminas aromáticas (2-naftilamina)	Bexiga	Suficiente
Benzeno	Leucemia	Suficiente
Bis (clorometil) eter	Pulmão	Suficiente
Manufatura de sapatos e móveis	Carcinoma nasal	Suficiente
Cromo	Pulmão	Suficiente
Hematita (minas)	Pulmão	Suficiente
Álcool Isopropil (manufatura)	Seios paranasais	Suficiente
Refinamento de níquel	Pulmão, seios nasais	Suficiente
Ac. Fenoacético, herbicidas	Sarcomas de partes moles	Limitada
Borracha (indústria)	Leucemia, bexiga	Suficiente
Fuligem, alcatrão	Pele, pulmão, bexiga, tgi*	Suficiente
Vinilclorido	Fígado (angiossarcoma)	Suficiente

*tgi: trato gastrointestinal

TABELA 5 – PREVENÇÃO E DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER EM PESSOAS ASSINTOMÁTICAS: RECOMENDAÇÕES

PROCEDIMENTO	POPULAÇÃO	FREQUÊNCIA
	IDADE (ANOS)	
Papanicolaou	20 a 65	cada 1 a 3 anos
Mamografia	40 a 49	cada 1 a 2 anos
Mamografia	>50	cada ano
Sigmoidoscopia	>50	cada 3 a 5 anos
Câncer “check-up”*	>40	cada ano

*Inclui exame pélvico, toque retal e prostático, de mamas, cavidade oral, tireóide, pele, testículos.

Referências

AMERICAN CANCER SOCIETY. *Cancer facts and figures*. New York: American Cancer Society, 1989, p.2-30.

BRESLOW, L.; CUMBERLAND, W. G. Progress and objectives in cancer control. *Jama*, v.259, n.11, p.1690-94, 1988.

CAMPANHA NACIONAL DE COMBATE AO CÂNCER E SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA. Ensino da Cancerologia no Curso de Graduação em Medicina. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v.31, n.2, p.174-176, 1985.

CULLEN, J. W. Principles of cancer prevention: tobacco. In: DE VITA Jr., V.T.; HELLMAN, S.;

DAUDT, A. W, PROLLA J.C., DIETZ J. et al. Tobacco-related diseases: a 21 years' study (1970-1991) of the mortality rate in the state of Rio Grande do Sul, Brazil". *Journal of Smoking Related Diseases* Nov.v.4(3),p.155-163, 1993.

DOLL, R.; PETO, R. *The causes of cancer*. Oxford: Oxford University.
GREENWALD, P.; CULLEN, J. W.; WEED, D. (Eds.). Cancer prevention and control. *Seminars in Oncology*, v.17, n.40, 1990.

HEALTH EDUCATION AUTHORITY. Can you avoid cancer? A guide to reducing your risks. London, 1989.

JAFFE, J. H. Drug addiction and drug abuse. In: GILMAN, A.G.; RALL W.T.; NIES, A.S.; TAYLOR, P. (Eds.). *The pharmacological basis of therapeutics*. 8.ed. Pergamon Press, 1990. Cap. 22, p.522-573.

LEBOVITS, A. H.; CROEN, L. G.; GOETZEL, R. Z. Attitudes toward cancer. *Cancer*, v.54, n.6, p.1124-29, 1984.

MILLER, A. B. Future plans for cancer control. *Jama*, v.259, n.11, p.1706-7, 1988.
NEOPLASIA (capítulo 6). In: COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S.L. (Eds.). *Robbins pathologic basis of disease*. 4.ed. WB. Saunders, 1989. Cap. 6, p.239-305.

NIXON, D. W. (Ed.). Nutrition and cancer. *Hematology-Oncology Clinics of North America*, v.5, n.1, 1991.

PLAUT, R.; ROBERTS, E. Preventable mortality: indicator or target? Applications in developing countries. *World Health Statistics*, v.42, n.1, p.4-15, 1989.

ROSENBERG, S.A. (Eds.). *Cancer principles and practice of oncology*. 3.ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1989. Cap. 12, p.181-195.

UICC/HOSSFELD, DK.; SHERMAN, CD.; LOVE, R.; BOSCH, FX. (Eds.). *Manual of clinical oncology*. 1990.

WHO, IARC. Cancer: causes, occurrence and control. *IARC Scientific Publications*, Lyon, n.100, 1990.

WILLIAMS, P.A.; WILLIAMS, M. Barriers and incentives for primary – care physicians in cancer prevention and detection. *Cancer*, v.60, p.1970-78, 1987.

Parte VII: O controle do tabagismo: conclusões

Retórica a parte, os números e a evidência atual sobre o tabagismo indicam que seu controle é urgente e possível! Para tanto, é necessário um esforço organizado de toda a sociedade. A integração é fundamental. Especialmente, legisladores e profissionais da saúde têm um papel chave.

Ações concretas incluem a substituição do cultivo do tabaco por culturas alternativas, o aumento da taxação à venda, o banimento total de qualquer tipo de promoção dos produtos do tabaco, a criação de um fundo de saúde para cobrir os gastos com as doenças causadas pelo fumo e leis efetivas que garantam o direito à saúde de fumantes e não-fumantes.

O treinamento em larga escala de acadêmicos e profissionais de saúde, através das universidades, secretárias de saúde e sociedades de especialidade, representa uma estratégia primordial. O treinamento em intervenção à adição à nicotina deve não somente transmitir habilidades essenciais quanto ao tratamento como também inculcar a noção de que a dedicação profissional voltada à cessação do tabagismo é um padrão de boa prática.

A introdução e manutenção sistemática de um currículo específico em saúde, cujo conteúdo inclua em linguagem acessível os conceitos sobre adição à nicotina, na escola pública e privada desde o primeiro grau representa, provavelmente, a melhor medida de prevenção primária ao tabagismo.

Em conclusão, enquanto a continuidade da pesquisa sobre o *problema* tabagismo é necessária, o desafio imposto à sociedade quanto ao *controle* do tabagismo pode desde *já* ser confrontado com o conhecimento atualmente disponível.